

# LE MÉDICAMENT DU MOIS.

## Glucovance® dans le diabète de type 2, une association fixe metformine-glibenclamide pour faciliter le traitement d'une maladie bipolaire

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** Le Glucovance®, récemment commercialisé par la firme Merck-Lipha (Glucovance® 500 mg/2,5 mg et Glucovance® 500 mg/5 mg), est une association fixe d'une sulfonylurée (glibenclamide 2,5 ou 5 mg) et d'un biguanide (metformine 500 mg), indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte. Actuellement, l'indication officiellement reconnue en Belgique consiste en la substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide, chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé. Le but de la combinaison fixe est de simplifier le traitement de façon à améliorer l'observance thérapeutique chez un patient souvent polymédiqué, tout en ciblant, de façon synergique, les deux anomalies-clés du diabète de type 2, le déficit insulinosécrétoire et l'insulinorésistance.

**GLUCOVANCE® IN TYPE 2 DIABETES, A FIXED METFORMIN-GLIBENCLAMIDE COMBINED THERAPY FOR A BIPOLAR METABOLIC DISEASE**  
**SUMMARY :** Glucovance®, recently launched by Merck-Lipha (Glucovance® 500 mg/2,5 mg and Glucovance® 500 mg/5 mg), is a fixed combined therapy of a sulphonylurea (glibenclamide 2.5 or 5 mg) and a biguanide (metformin 500 mg), indicated for the treatment of type 2 diabetes in adult patients. The only current official indication in Belgium is the substitution of a dual therapy with metformin and glibenclamide in patients with a stable and adequate metabolic control. The fixed combination aims at simplifying patient's treatment in order to improve compliance despite polymedication. In addition, it allows targeting synergistically the two main abnormalities of type 2 diabetes, i.e. the insulin secretory defect and the insulin resistance.  
**KEYWORDS :** *Insulin secretion - Insulin sensitivity - Glibenclamide - Metformin - Sulphonylurea - Type 2 diabetes*

### INTRODUCTION

Le diabète de type 2 résulte, dans la plupart des cas, de la conjonction d'une prédisposition génétique, attestée par les antécédents familiaux, et de facteurs environnementaux, favorisant un excès de poids (1). Compte tenu du style de vie propre aux sociétés industrialisées, favorisant sédentarité et alimentation hyperlipidique, la prévalence du diabète de type 2 est en constante augmentation (2). Cette progression est également due au vieillissement sensible de la population puisqu'il est bien connu que l'incidence de la maladie s'accroît avec l'âge. Cependant, le diabète de type 2 atteint également des sujets de plus en plus jeunes, suite à l'obésité présentée par nombre d'enfants et d'adolescents, surtout aux Etats-Unis.

Le diabète de type 2 est une maladie complexe qui associe quasi systématiquement, d'une part, un déficit de l'insulinosécrétion, notamment de la réponse précoce après une charge de glucose ou un repas, d'autre part, une certaine résistance à l'action de l'insuline, surtout dans les muscles squelettiques et dans le foie (1, 3). La séquence d'apparition, la vitesse de progression et les contributions à l'hyperglycémie de ces deux anomalies font toujours l'objet de discussion (4). Pour certains, l'insulinorésistance est présente avant le déficit insulinosécrétoire, en particulier chez le sujet obèse, et la cellule B

finit par décompenser après une longue phase d'hyperinsulinisme compensateur. Pour d'autres, le déficit insulinosécrétoire est présent très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie, à condition de le rechercher spécifiquement dans la phase précoce de la réponse au glucose. Tous s'accordent cependant sur le fait que le diabète de type 2 est une maladie évolutive dont la progression est essentiellement tributaire de la perte fonctionnelle de la cellule B au cours du temps, amenant à une escalade thérapeutique, ainsi que l'ont bien montré les résultats de la "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) (5). Par ailleurs, le diabète de type 2, contrairement au diabète de type 1, s'inscrit généralement dans un syndrome plurimétabolique où coexistent plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémies, ...), ce qui impose une prise en charge globale du patient si l'on veut améliorer significativement son pronostic (6-8).

L'arsenal médicamenteux développé pour traiter le diabète de type 2 vise essentiellement à corriger les anomalies touchant l'insulinosécrétion et/ou l'action de l'insuline (9-11) (fig. 1). Depuis environ un demi-siècle, les cliniciens utilisent un sulfamide (encore appelé sulfonylurée) pour stimuler l'insulinosécrétion et/ou un biguanide (le seul encore commercialisé étant la metformine) pour améliorer l'action de l'insuline. Classiquement, il est recommandé de débiter par une monothérapie et celle-ci sera orientée en fonction de caractéristiques cliniques simples propres à chaque patient : en

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

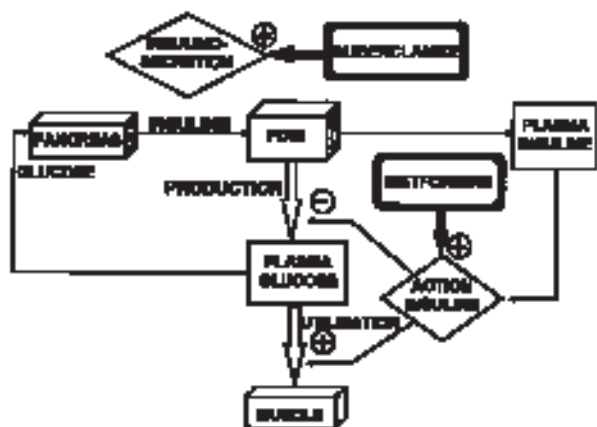


Fig. 1. Physiopathologie du diabète de type 2 et cibles privilégiées du glibenclamide (insulinosécrétion) et de la metformine (insulinosensibilité surtout hépatique) pour une action synergique anti-hyperglycémiant. + = stimulation  
- = inhibition

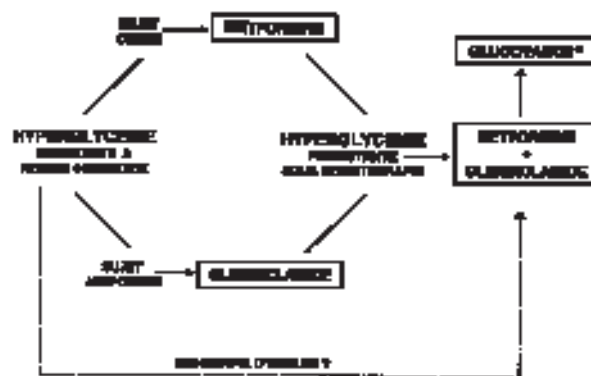


Fig. 2. Place du Glucovance® dans la stratégie classique de prise en charge d'un patient diabétique de type 2 (flèche en pointillé dans la partie inférieure de la figure : le recours d'emblée à une bithérapie peut se défendre d'un point de vue physiopathologique, mais n'est pas encore reconnu officiellement).

l'absence d'obésité, il est convenu de débiter préférentiellement par un sulfamide tandis qu'en présence d'une obésité (ou d'un excès de poids avec distribution abdominale), il est conseillé de commencer avec la metformine. Ce n'est que si la monothérapie, augmentée aux doses maximales tolérées, ne suffit pas à contrôler la glycémie que l'on recommande de combiner le sulfamide et la metformine, avant d'envisager, *in fine*, un éventuel passage à l'insuline (12) (fig. 2). Cette stratégie, qui a perduré pendant plusieurs décennies, fait actuellement l'objet de reconsidérations pour différentes raisons. Tout d'abord, des études récentes ont montré que la metformine était également efficace chez des personnes diabétiques qui ne présentaient pas d'excès pondéral significatif (13). Ensuite, sont apparus sur le marché de nouvelles classes thérapeutiques. Les glinides (répaglinide) ne modifient pas fondamentalement l'approche sus-mentionnée puisque, en tant que sécrétagogues, ils peuvent simplement se substituer aux sulfamides. Par contre, les thiazolidinediones, encore appelées glitazones, ouvrent de nouvelles perspectives; en effet, ces nouveaux médicaments insulinosensibilisateurs (à action prédominant dans le muscle squelettique) peuvent être associés soit aux sulfamides (en l'absence d'obésité), soit à la metformine (en présence d'obésité), à nouveau en cas d'échec de la monothérapie (9). Enfin, la meilleure connaissance de la physiopathologie du diabète de type 2, en particulier du rôle des multiples organes impliqués dans le développement de l'hyperglycémie (pancréas, foie, muscle, tissu adipeux), et le constat de nombreux échecs thérapeutiques amènent certains diabétologues à

proposer une combinaison médicamenteuse plus précocement, suivant en cela la stratégie recommandée par certains dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (14).

Le Glucovance®, récemment commercialisé par la firme Merck-Lipha, est une association fixe d'une sulfonurée (glibenclamide) et d'un biguanide (metformine), indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte (15). Actuellement, la seule indication officiellement reconnue en Belgique est la substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide, chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé. Le but de la combinaison fixe est de simplifier le traitement du patient. La réduction du nombre de comprimés à prendre par jour, chez des sujets par ailleurs souvent polymédiqués, doit entraîner une amélioration de l'observance thérapeutique (16, 17). Il a été démontré que la biodisponibilité de la metformine et du glibenclamide au sein de l'association est comparable à celle observée lors de la prise simultanée d'un comprimé de glibenclamide et d'un comprimé de metformine (18). La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité des deux molécules, mais augmente la vitesse d'absorption du glibenclamide.

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale (13). Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie en tant que telle, mais améliore plutôt la sensibilité à l'insuline (19). La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes : 1) en réduisant la production hépatique de glucose suite à une inhibition de la néoglucogenèse et de la gly-

cogénolyse; 2) en augmentant la sensibilité périphérique à l'insuline, conduisant à une meilleure captation et utilisation du glucose par le muscle squelettique; et 3) en retardant l'absorption intestinale du glucose. Par ailleurs, la metformine réduit légèrement les apports alimentaires et tend à faire perdre un peu de poids, contrairement aux sulfamides. Elle exerce également des effets favorables sur le métabolisme lipidique. La metformine peut provoquer des symptômes gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, qui ont été rapportés chez plus de 10 % des patients traités. Ces symptômes surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. La tolérance peut être améliorée par une augmentation progressive de la posologie, un fractionnement des prises sur la journée et l'ingestion du comprimé au moment du repas. L'acidose lactique est une complication métabolique rare (0,03 cas pour 1.000 années-patients), mais grave (mortalité élevée en l'absence de diagnostic et de traitement précoce). Elle peut survenir en cas d'accumulation de metformine qui conduit à un blocage de la néoglucogénèse dont le lactate est un des substrats principaux. Comme la metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, le risque d'acidose lactique est essentiellement lié à la présence d'une insuffisance rénale qui représente une contre-indication à l'utilisation du produit (20). La molécule ne doit pas être prescrite si la créatininémie est supérieure à 15 mg/l ou si la clairance de créatinine, calculée par la formule de Cockcroft, est inférieure à 30 ml/min. En conséquence, il est recommandé de surveiller la fonction rénale avant l'instauration du traitement et durant celui-ci, en particulier chez les sujets à risque (sujets âgés, patients décompensés cardiaques ou sous traitement anti-hypertenseur, individus traités par des médicaments potentiellement néphrotoxiques ...) (21).

Le glibenclamide est un sulfamide de deuxième génération à demi-vie de moyenne durée, le plus utilisé au niveau mondial (22). Il diminue rapidement la glycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans, en particulier en réponse à un repas (23). Ses effets directs sur l'action cellulaire de l'insuline restent controversés et les éventuels effets observés peuvent s'expliquer, au moins en partie, par une réduction de la glucotoxicité liée à la diminution de l'hyperglycémie, elle-même secondaire à la stimulation de l'insulinosécrétion (24). Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en deux

métabolites (dotés aussi d'une certaine activité hypoglycémisante) qui sont éliminés par voie biliaire (60 %) et par voie rénale (40 %). De par son mode d'action, le glibenclamide expose au risque de survenue d'épisodes hypoglycémiques (21). Ce risque peut être réduit par une augmentation progressive de la posologie à l'initiation du traitement, par une alimentation régulière, comprenant des repas bien équilibrés en glucides, et par une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale ou d'exercice physique. Le risque hypoglycémique peut être aggravé par l'administration concomitante d'alcool, de médicaments interférant avec la métabolisation du glibenclamide (miconazole, fluconazole) ou avec sa liaison aux protéines plasmatiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou encore de médicaments favorisant (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ou masquant (bêta-bloquants) les hypoglycémies.

La metformine et le glibenclamide agissent donc par des mécanismes distincts, mais complémentaires au niveau de sites d'action différents (25) (fig. 1). Chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment équilibrés par un traitement par metformine ou glibenclamide en monothérapie associé à un régime alimentaire adapté et à l'exercice physique, les résultats d'essais cliniques randomisés en double aveugle contre des produits de référence ont montré un effet additif de l'association metformine-glibenclamide sur le contrôle glycémique. Cette supériorité a été démontrée chez les patients diabétiques de type 2 en échec thérapeutique sous metformine seule (26) ou sous sulfamides seuls (27). Elle se maintient au long cours comme l'ont confirmé des études prolongées ouvertes allant jusqu'à 12 mois (28). Une méta-analyse de 3 études randomisées double-aveugle comparant la combinaison fixe avec une monothérapie a confirmé la supériorité de l'association vis-à-vis de la metformine seule ou du glibenclamide seul, indépendamment de la sévérité de l'hyperglycémie initiale, de l'âge et du poids corporel (29). Enfin, une étude a montré que l'instauration d'emblée d'une bithérapie glibenclamide-metformine donne de meilleurs résultats sur le contrôle glycémique que l'initiation par une monothérapie (30). Comme mentionné ci-dessus, cette approche, certes logique sur le plan physiopathologique, n'est pas encore reconnue comme une indication officielle dans la notice scientifique belge du Glucovance® (fig. 2). Il est à espérer que l'utilisation d'une telle combinaison fixe permettra d'améliorer l'observance thérapeutique souvent imparfaite des patients diabétiques de type 2

et, au moins en partie, expliquée par le nombre élevé de médicaments à ingérer quotidiennement. Ainsi, dans une vaste étude de population réalisée aux Etats-Unis, il a été rapporté que l'adhésion au traitement après un an de suivi était supérieure de 45 % avec une monothérapie (par metformine ou par sulfamide) par comparaison à une polythérapie (comprenant les deux médicaments séparément) (31). Chez des patients américains ayant évolué d'une monothérapie à une bithérapie par metformine-glibenclamide, l'observance thérapeutique s'est avérée être significativement supérieure dans un groupe traité par une association fixe par rapport à un groupe recevant les deux médicaments séparément (32). Il faut espérer que cette nouvelle combinaison fixe aidera le médecin généraliste à proposer une prise en charge plus intensive du patient diabétique de type 2 et, si possible, d'atteindre les objectifs glycémiques fixés, ce qui reste, à bien des égards, un défi comme l'ont montré récemment les résultats de l'étude DREAM réalisée dans la région liégeoise et au Grand-Duché de Luxembourg (33).

Le Glucovance® est présenté sous deux formes, le Glucovance® 500 mg/2,5 mg et le Glucovance® 500 mg/5 mg. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle appréciée par les mesures de la glycémie et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). Le traitement sera débuté avec le dosage de la combinaison fixe correspondant aux doses de metformine et de glibenclamide initialement prescrites. Si besoin, l'adaptation posologique se fera toutes les deux semaines ou plus, par palier de 1 comprimé, en fonction des résultats glycémiques. Une adaptation progressive de la posologie peut améliorer la tolérance gastro-intestinale (effet indésirable classique de la metformine) et éviter la survenue d'hypoglycémies (effet indésirable classique du glibenclamide). Glucovance® 500 mg/5 mg doit être préférentiellement utilisé chez des patients insuffisamment équilibrés par Glucovance® 500 mg/2,5 mg, échec imputable à une réponse insulinique insuffisante imposant une augmentation de la dose du sulfamide. La posologie maximale recommandée est de 3 comprimés de Glucovance® 500 mg/5 mg par jour, mais, exceptionnellement, une posologie de 4 comprimés par jour peut s'avérer nécessaire. La répartition des prises dépend de la posologie individuelle pour un patient donné, habituellement un comprimé le matin, un comprimé matin et soir ou un comprimé matin, midi et soir, au moment du repas. Les effets indésirables propres à chacune des molécules, déjà mentionnés ci-

dessus, peuvent à l'évidence être observés lors de la combinaison fixe. Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques des deux composants de l'association, la posologie de Glucovance® doit être adaptée à la fonction rénale. Cette association est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, tout comme dans le diabète de type 1 ou encore lors de la grossesse ou de l'allaitement. En cas d'intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale ou de toute cause de décompensation aiguë du diabète, une insulinothérapie temporaire doit être envisagée en remplacement de ce traitement.

## CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire caractérisée par un déficit insulinosécrétoire et par une insulino-résistance. D'un point de vue physiopathologique, il apparaît donc opportun d'attaquer l'hyperglycémie de concert par un médicament capable de stimuler la sécrétion d'insuline et par un médicament susceptible d'améliorer la sensibilité à l'insuline. En pratique, l'association sulfamide-metformine est celle la plus largement utilisée et représente un passage classique après l'échec de la monothérapie et avant l'instauration d'une insulinothérapie. Le Glucovance® s'inscrit dans cette perspective en proposant une association fixe metformine-glibenclamide, indiquée pour la substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide chez des patients adultes diabétiques de type 2 dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé. L'avantage principal attendu consiste en une simplification du traitement devant amener une amélioration de l'observance thérapeutique et une meilleure prise en charge du patient diabétique de type 2.

## RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ, Paquot N, Lefèbre PJ.— Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France)*. Endocrinologie-Nutrition, 1995, 10-366-D-10, 7p.
2. Scheen AJ.— L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, 54, 87-94.
3. Scheen AJ, Lefèbre PJ.— Le diabète non insulino-dépendant : de la physiopathologie au traitement. *Bull Mem Acad Roy Med Belg*, 1996, 151, 395-405.
4. Scheen AJ, Lefèbre 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. and Signore A., J. Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
5. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR.— Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insu-

- lin in patients with type 2 diabetes mellitus : progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*, 1999, **281**, 2005-2012.
6. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 659-666.
  7. 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.
  8. Scheen AJ.— Current management of coexisting obesity and type 2 diabetes. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.
  9. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
  10. European Diabetes Policy Group.— A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 1999, **16**, 716-730.
  11. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Treatment of diabetes mellitus. In : *Clinical Pharmacology*, (Ed : C. Sirtori), Mc Graw Hill, London, 2000, 685-698.
  12. Luyckx A, Daubresse JC, Carpentier JL, Lefèbvre P.— La place des biguanides dans le traitement du diabète sucré. In : *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1974, 35-52.
  13. Cusi K, DeFronzo RA.— Metformin : a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev*, 1998, **6**, 89-131.
  14. DeFronzo RA.— Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1999, **131**, 281-303.
  15. Howlett H, Porte F, Allavoine T, et al.— The development of an oral antidiabetic combination tablet : design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2003, **19**, 218-225.
  16. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
  17. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agbie CJ.— Impact of dose frequency on patient compliance. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1512-1517.
  18. Marathe PH, Arnold ME, Meecker J, et al.— Pharmacokinetics and bioavailability of a metformin/glyburide tablet administered alone and with food. *J Clin Pharmacol*, 2000, **40**, 1494-1502.
  19. 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.
  20. Scheen AJ.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokin*, 1996, **30**, 359-371.
  21. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
  22. Scheen AJ.— Les sulfamidés hypoglycémisants, 50 ans après Loubatières. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 90-93.
  23. Scheen A, Jaminet C, Luyckx A, Lefèbvre P.— Pharmacokinetics and pharmacological properties of two galenical preparations of glibenclamide, HB419 and HB420 in non insulin-dependent (type 2) diabetes. *Int J Clin Pharmacol*, 1987, **25**, 70-76.
  24. Scheen A, Luyckx A, Castillo M, Lefèbvre P.— Rôle thérapeutique des effets extra-pancréatiques des sulfamidés hypoglycémisants. *Med Hyg*, 1985, **43**, 3816-3820.
  25. Hermann LS, Schersten B, Melander A.— Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabet Med*, 1994, **11**, 953-960.
  26. Marre M, Howlett H, Lehert P, Allavoine T.— Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance®) in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. *Diabetic Med*, 2002, **19**, 673-680.
  27. Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, et al.— Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulfonylurea therapy. *Diab Obes Metab*, 2002, **4**, 368-375.
  28. Garber AJ, Bruce S, Fiedorek FT.— Durability of efficacy and long-term safety profile of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus : an open-label extension study. *Clin Ther*, 2002, **24**, 1401-1413.
  29. Garber A, Marre M, Blonde L, et al.— Influence of initial hyperglycaemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin-glibenclamide therapy (Glucovance®) in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab*, 2003, **5**, 171-179.
  30. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, et al.— Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diab Obes Metab*, 2002, **4**, 201-208.
  31. Dailey G, Kim MS, Lian JF.— Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy : evaluation of a population of type 2 diabetic patients. *J Int Med Res*, 2002, **30**, 71-79.
  32. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al.— Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization : a comparison of monotherapy, combination therapy and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther*, 2002, **24**, 460-467.
  33. 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.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.