

# Les 3 molécules de l'année

## *The 3 drugs of the year*

**J. Sternon**

Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

Il s'agit de privilégier les médicaments innovants susceptibles de répondre efficacement à divers problèmes préoccupants vécus ces derniers mois.

Ainsi **la télithromycine** (Ketek®) face à la multirésistance de nombreuses souches de pneumocoques et de streptocoques  $\beta$  hémolytiques du groupe A, pathogènes respiratoires majeurs.

Ainsi **la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** (Viagra®, Levitra® et Cialis®) face à la dysfonction érectile qui concerne des millions de sujets et dont seulement 13 % consultent.

Ainsi **l'insuline glargine** (Lantus®) face à l'insulinorésistance des diabétiques de type 2, réfractaires aux hypoglycémiantes oraux à dosage maximal.

Le Ketek® et les inhibiteurs de la PDE de type 5 ont fait l'objet de mises au point dans la *Revue Médicale de Bruxelles* en février et en juin derniers. Nous en rappellerons l'essentiel.

Le Lantus® mérite une présentation plus complète.

\*\*\*

**La télithromycine**, dérivé de la clarithromycine, est le premier kétolide apparaissant sur le marché. Il se caractérise par son mode d'action : fixation bifocale sur les ribosomes bactériens, lui assurant une activité bactéricide sur la majorité des souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline et aux macrolides de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> générations.

Grâce à un large spectre d'activité comprenant les pathogènes respiratoires communs et atypiques, elle représente, mieux que les macrolides traditionnels, une alternative aux  $\beta$ -lactamines, pour traiter pneumonie communautaire, pharyngo-amygdalite bactérienne, sinusite et bronchite aiguës suppurées, exacerbations suppurées de BPCO (Tableau 1).

Il faut toutefois tenir compte de diverses interactions médicamenteuses et suivre attentivement l'évolution loco-régionale de la sensibilité des *S. pneumoniae* et des *S. pyogenes* (pathogènes majeurs de diverses infections respiratoires) vis-à-vis de cette nouvelle molécule de la famille des "MALK" (macrolides, azalides, lincosamides et kétolides) (Tableau 2).

**Tableau 1 : Positionnement extrahospitalier de la télithromycine (TLT).**

- Patients entre 18 et 65 ans
- Face à une **pharyngo-amygdalite aiguë**  
Pari bactériologique raisonné (PBR) : *S. pyogenes*  
1<sup>er</sup> choix : clométocilline (Rixapen®), amoxicilline ou céfadroxil (Duracet®)  
TLT si **allergie** aux  $\beta$ -lactamines
- Face à une **suppuration bronchique ou sinusale aiguë**  
PBR : *S. pneumoniae* sensible ou moins sensible à la pénicilline (et *H. influenzae*)  
1<sup>er</sup> choix : amoxicilline (amoxicilline-clavulanate ou cefuroxime axetil)  
TLT si **allergie** aux  $\beta$ -lactamines
- Face à une **pneumonie communautaire aiguë suppurée**, non septicémiant, de gravité modérée  
PBR : *S. pneumoniae* sensible ou moins sensible à la pénicilline  
1<sup>er</sup> choix : amoxicilline à haut dosage (3 g/24 h)  
TLT ou moxifloxacine si **allergie** aux  $\beta$ -lactamines
- Face à une **broncho-pneumonie communautaire subaiguë non suppurée**  
PBR : *Mycoplasma pneumoniae*  
1<sup>er</sup> choix : TLT ou azithromycine

**Tableau 2 : Questions en suspens concernant la télithromycine.**

- L'évolution loco-régionale de la **résistance** à son égard des souches de pneumocoques moins sensibles ou résistantes à la pénicilline et des souches résistantes aux macrolides
- Le respect des contre-indications et des recommandations par les prescripteurs
- Son impact sur la prescription de moxifloxacine, fluoroquinolone "respiratoire", dont on redoute la sur-prescription extrahospitalière

## ABSTRACT

***Telithromycine is the first ketolide on the market. Its characteristics are the two sites fixation on the bacterial ribosomia and as a consequence a good activity on the majority of penicillin and macrolides resistant bacteria, included S. pneumonia and S. pyogenes.***

***Telithromycine represents an alternative to  $\beta$ -lactames and moxifloxacine to treat communitary pneumonia, bacterial pharyngo-amygdalitis, suppurative sinusitis and bronchitis. There are nevertheless problems with drugs interactions and risk of resistance development.***

***Key words : telithromycine, mechanism of action, indications, adverse events, interactions, competitive positioning***

## REFERENCE

Van Laethem Y, Sternon J : La télithromycine, premier kétolide. Rev Med Brux 2003 ; 24 : 42-6

**Les 3 inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** (Viagra®, Cialis® et Levitra®) possèdent au niveau des corps caverneux le même mécanisme d'action (inhibition de la dégradation de la GMPc proérectogène) et partagent d'autres caractéristiques comme l'efficacité, les indications et contre-indications, les effets indésirables liés à la vasodilatation, les interactions, les recommandations de bon usage (Tableau 3) et les coûts.

Les différences entre les membres du trio se situent au niveau des posologies, de la pharmacocinétique et de la relative spécificité (Tableau 4).

Le patient avec une dysfonction érectile a aujourd'hui un double privilège, d'une part celui de pouvoir choisir la molécule qui convient le mieux à sa sexualité, d'autre part celui d'échapper en 1<sup>ère</sup> intention à une enquête étiologique agressive et de bénéficier

d'un test thérapeutique oral avec un anti-PDE de type 5 à posologie moyenne.

L'observance de ces inhibiteurs risque cependant après 1 ou 2 ans d'être défailante pour diverses raisons (Tableau 5).

**Tableau 3 : Les recommandations de bon usage des inhibiteurs de la PDE de type 5.**

**A. Informations destinées aux prescripteurs**

- éviter l'association d'un IPDE type 5 avec un autre traitement de la DFE.
- en cas de risque de priapisme (drépanocytose, myélome multiple, leucose), réduire la posologie ; hospitaliser d'urgence tout patient en érection depuis plus de 4 heures.
- en cas d'angor, chez un patient traité par un IPDE de type 5, hospitaliser le patient pour administration d'un  $\beta$ -bloquant ; ré-administration d'un donneur de NO 24 heures après la prise de sildénafil ou de vardénafil, 3 jours après celle de tadalafil.
- réduire les posologies de 50 % en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé de plus de 75 ans.
- éviter la coprescription d'un  $\alpha$ -bloquant chez l'hypertendu ou le prostatique, en raison du risque d'hypotension.
- adresser les patients avec une cardiopathie connue ou suspectée, une arythmie, une valvulopathie, une cardiomyopathie hypertrophique (souffle cardiaque) à un **service de cardiologie** avant de prescrire un IPDE de type 5, en vue de pratiquer une **épreuve d'effort** de 6 min sur tapis roulant.

**B. Informations destinées aux patients concernant**

- le délai d'attente entre la prise et la survenue de l'érection.
- la nécessité d'une stimulation sexuelle pour assurer la libération de NO érectogène.
- en cas de non réponse ou de réponse insuffisante lors de la première prise, la nécessité d'augmenter la dose lors de la seconde prise et d'essayer le traitement à plusieurs reprises sur une période rapprochée, en se contentant d'une seule prise par jour.
- l'influence des repas gras et alcoolisés, susceptibles de retarder l'effet érectogène et de réduire la bio-disponibilité du sildénafil.
- éviter les prises quotidiennes en raison du risque de tachyphylaxie décrite avec le sildénafil<sup>19</sup> et d'appauvrissement de la spermatogénèse à long terme avec le tadalafil.

**ABSTRACT**

**Erectile dysfunction affects 150 millions of men and its prevalence increases with age. The improvement of life expectancy will increase the worldwide prevalence to 300 million in 2025.**

**Oral treatments are nowadays the first line therapy for the vast majority of people as they have a good reliability and tolerance and restore more spontaneity. The authors relate the widespread interest in phosphodiesterase type 5 inhibitors with the advent of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction and present characteristics of 2 new phosphodiesterase type 5 inhibitors in Belgium, tadalafil and vardenafil.**

**Key words : erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, tadalafil, vardenafil**

**Tableau 4 : Dosages et cinétiques des inhibiteurs de la PDE de type 5.**

Informations basées sur les notices scientifiques. Aucune étude comparative directe.

	Sildenafil (Viagra®)	Tadalafil (Cialis®)	Vardenafil (Levitra®)
voie d'administration	orale	orale	orale
dosages	25-50-100 mg	10-20 mg	5-10-20 mg
<b>Cinétique</b> posologie recommandée	50 mg	20 mg	10 mg
dosage maximal par jour	100 mg	20 mg	20 mg
T max	1 h à jeun	2 h	0,7 h
latence d'action	60 min	30 min	25 min
"fenêtre d'opportunité"	4 h	12 - 24 h	4 à 5 h
demi-vie d'élimination	3 - 5 h	17,5 h	4 - 5 h
interactions avec :			
• nutriments	oui	non	oui si repas très gras
• alcool	oui	non	non

**Tableau 5 : Les causes possibles de malobservance des anti-PDE de type 5.**

- le refus de la partenaire de subir une relation sexuelle médicalement assistée
- le délai d'installation de l'érection
- la fréquence des échecs en cas de DFE organiques sévères
- la relative fréquence des effets secondaires : céphalées, dyspepsies, rougeur de la face, palpitations
- la perte de libido au fil des années
- l'accoutumance observée au fil des mois avec le sildénafil (38 % après 3 à 4 mois, 22 % supplémentaires après 6 à 12 mois)
- l'aggravation de la pathologie responsable de la DFE
- l'apparition d'une nouvelle pathologie ou la prise d'un nouveau médicament, interférant avec l'IPDE de type 5
- le coût de plus de 10 € par comprimé, non remboursé en Belgique, au contraire de la Grande-Bretagne, des Pays-Bas et de certains pays scandinaves
- une expérience satisfaisante (après écolage) des auto-injections intra-caverneuses de prostaglandine (remboursées) permettant d'obtenir une érection immédiate de qualité

**REFERENCE**

Roumeguère T, Sternon J, Schulman CC : La dysfonction érectile masculine et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Rev Med Brux 2003 ; 24 : 169-75

## RESUME

*L'insuline glargine est un analogue recombinant de l'insuline humaine. Elle se caractérise par une longue durée d'action (24 h), ce qui autorise une administration vespérale 1 x par jour ainsi que par une grande stabilité hypoglycémiant, sans pic et dès lors très peu d'hypoglycémie nocturne. Son positionnement est favorable par rapport aux insulines NPH et lente. Elle trouve son indication en cas de diabète de type 2 à partir du moment où le contrôle glycémique n'est plus assuré par les hypoglycémiant oraux en association et à plein dosage.*

*Ses contre-indications, ses effets indésirables, ses interactions médicamenteuses et diverses recommandations sont présentés ici.*

*Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 379-82*

## ABSTRACT

*Insulin glargine is the first clinically available long-acting (24 h) analogue of human insulin for subcutaneous injection (one a day). It presents a stable hypoglycemic profile with no pronounced peaks, thus leading to less (nocturnal) hypoglycemia.*

*Indication is type 2 diabetes in case of failure of oral treatment, in association with the oral hypoglycemic treatment or with short acting insulin.*

*Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 379-82*

*Key words : structure, mechanism of action, pharmacology, safety profile, association with oral antidiabetic drug*

## INTRODUCTION

Les diabétologues ont longtemps qualifié le diabète de type 2 de diabète non insulino-dépendant (**DNID**) puis plus récemment, en utilisant les mêmes abréviations, de diabète non immunodépendant, par opposition au diabète de type 1.

Aujourd'hui, le mécanisme pathogénique essentiel du diabète de type 2 est reconnu comme étant l'insulinorésistance qui inexorablement conduit en 10 à 15 ans, après une phase d'hyperinsulinisme réactionnel, à l'épuisement progressif et inéluctable des cellules  $\beta$  de Langerhans.

De telle sorte que les hypoglycémiant oraux affichent au fil des années leur incapacité d'amener la glycémie à jeun en dessous de 126 mg/dL, l'hyperglycémie postpandriale sous 180 mg/dL et l'hémoglobine glyquée sous 7 %. Cet échec est catastrophique en raison du développement insidieux de micro- et de macro-angiopathies<sup>1</sup>.

On estime à 65 % les diabétiques de type 2 dont l'hémoglobine glyquée dépasse 7,5 % et qui sont sous la menace de développer une artériopathie des gros troncs et des lésions rénales, rétinienne et nerveuse. Les diabétiques de type 2 non ou mal traités représentent les principales cohortes de patients aveugles, amputés ou urémiques<sup>2</sup>.

L'insulinothérapie est capable de corriger les anomalies métaboliques<sup>3</sup> et de prévenir la plupart de

ces complications. Elle est malheureusement largement sous-utilisée en raison de son caractère contraignant (auto-injections sous-cutanées d'insuline lente ou mixte plusieurs fois par jour), du risque de graves accidents hypoglycémiques et d'une éducation parfaite du patient. Ses indications sont cependant évidentes en cas d'échec des hypoglycémiant oraux à doses maximales<sup>4</sup>.

C'est dans ce contexte que va apparaître très prochainement sur le marché une nouvelle insuline, l'**insuline glargine**, analogue recombinant de l'insuline humaine dont les modifications chimiques portent à la fois sur la chaîne A (remplacement en position 21 de l'asparagine par la glycine) et sur la chaîne B (ajout de 2 molécules d'arginine). Elle se caractérise par une lente résorption assurant une longue durée d'action (24 h), une grande stabilité hypoglycémiant sans pic, avec quasi disparition des hypoglycémies nocturnes<sup>5</sup>.

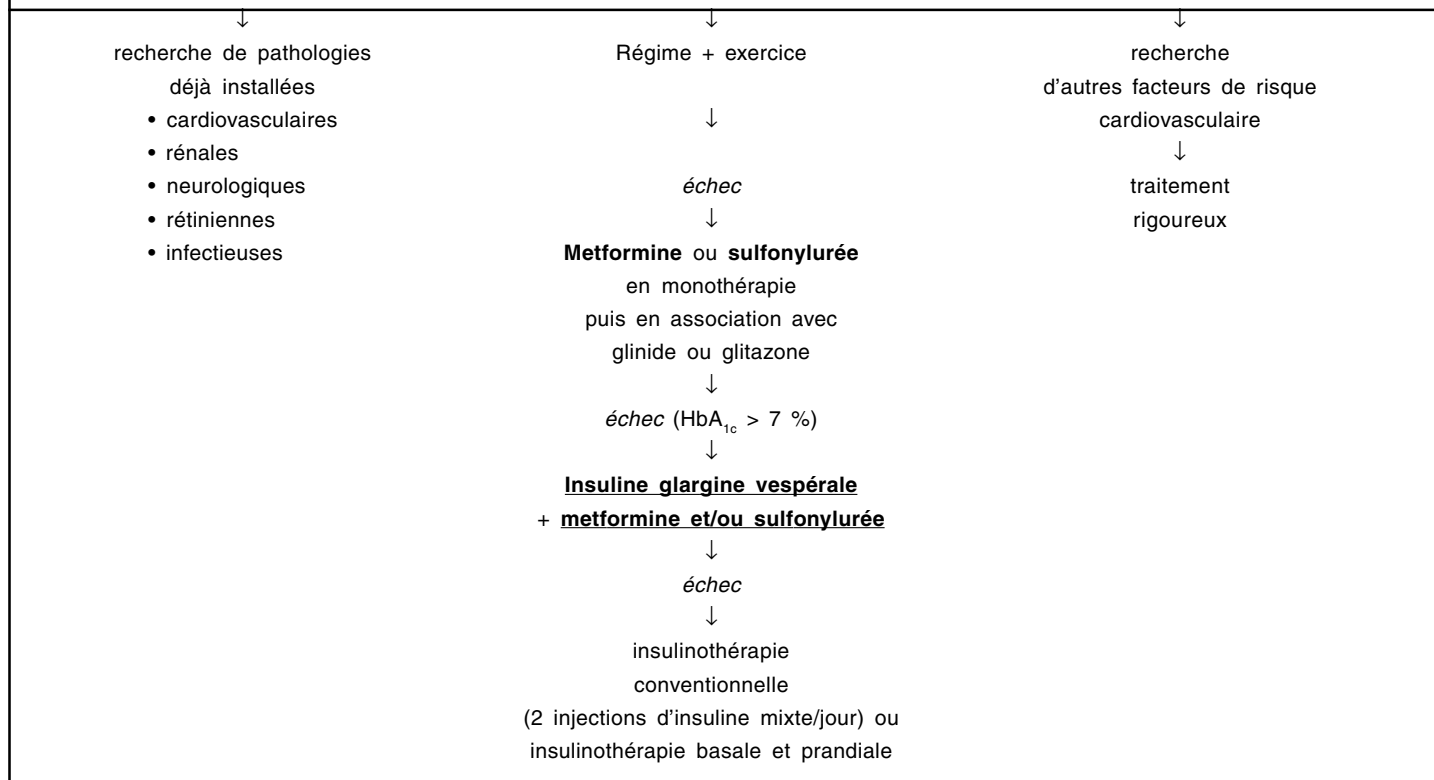
L'insuline glargine, en tant qu'insuline basale, fera partie des nouveaux schémas d'insulinothérapie à raison d'une injection vespérale par jour, associée à la prise d'un hypoglycémiant oral pour améliorer le profil glycémique diurne (Tableau 6).

Toute insulinothérapie impose une information très complète au patient<sup>6</sup> mais son éducation diagnostique et thérapeutique est chronophage pour le médecin traitant. Elle doit porter spécifiquement sur

- la technique d'injection ;
- la reconnaissance et le traitement des phénomènes hypoglycémiques ;

**Tableau 6 : Traitement du diabète de type 2 (d'après Bonvin J.L. modifié<sup>6</sup>).**

Diagnostic : hyperglycémie à jeun > 125 mg/dL (x 2), postprandiale > 160 mg.



- les mesures à prendre en cas de maladie intercurrente : fièvre (virale ou bactérienne), diarrhée, etc.

La maîtrise insulinique de l'hyperglycémie ne résume certes pas la **prise en charge** du diabétique de type 2 qui doit être globale en raison des hauts risques de morbidité et de mortalité cardiovasculaires<sup>7</sup>.

Cette prise en charge consistera à rechercher les signes de micro-angiopathie (microalbuminurie, rétinopathie et neuropathie périphérique) et d'angiopathie coronaire, carotidienne et périphérique.

Il conviendra sur le plan thérapeutique de réduire la surcharge pondérale, la sédentarité, la tension artérielle (sous 130/80) et l'hyper-LDL (en dessous de 100 mg/dL) ainsi que d'assurer une anti-agrégation par aspirine. Par ailleurs, le haut risque cardiovasculaire pourra être réduit par l'administration d'un IECA<sup>8</sup> ou d'un sartan. La **conviction du médecin traitant** est nourrie par les preuves d'efficacité fournies par la littérature internationale ; elle sera déterminante pour assurer le patient de la nécessité d'appliquer rigoureusement les mesures proposées<sup>9</sup>.

L'étude UKPDS est à ce sujet démonstrative. Elle a permis de suivre pendant 10 ans les effets d'un contrôle glycémique rigoureux sur le risque de complications micro- et macro-vasculaires chez 3.867 patients au Royaume-Uni, âgés de 25 à 65 ans, nouvellement diagnostiqués comme présentant un diabète de **type 2**<sup>10</sup>.

Un contrôle glycémique rigoureux a permis une diminution importante des complications, corrélée à la normalisation de l'HbA<sub>1c</sub>. Une **diminution de 1 % de l'HbA<sub>1c</sub>** provoque une réduction relative du risque des complications de respectivement 37 % et 43 % pour les complications micro-vasculaires et vasculaires périphériques et de respectivement 14 %, 12 % et 16 % pour l'infarctus du myocarde, l'AVC et l'insuffisance cardiaque<sup>11</sup>.

\*\*\*

## L'INSULINE GLARGINE (LANTUS®) : LE SYNOPSIS

### A. Généralités

Premier analogue lent d'insuline humaine recombinée, produit par une technique ADN utilisant une souche non pathogène d'*E. coli*.

Insuline basale soluble à pH 4, précipitant à pH 7,4 ; à longue durée d'action (24 h) en raison d'une résorption lente à partir des micro-précipités sous-cutanés.

Solution limpide, incolore, injectable par voie sous-cutanée (abdomen, deltoïde, cuisse) avec rotation des sites d'injection dans la zone choisie<sup>12</sup>. Efficacité de 1 UI d'insuline glargine comparable à 1 UI d'insuline humaine.

**Indications** : diabète sucré

- de type 1 chez l'enfant à partir de 6 ans, l'adolescent et l'adulte ;

- de type 2 chez l'adulte âgé, obèse ou non en cas d'échec du traitement oral ou de complications (accident vasculaire aigu, infection, corticothérapie, traumatisme grave, etc.).

**Posologie initiale** 10 à 20 U selon la corpulence, à augmenter progressivement jusqu'à obtention d'une hémoglobine glyquée en dessous de 7 %.

Besoins de l'ordre de 0,4 U/kg.

**Dosage** ajusté selon les glycémies à jeun et postprandiale.

Buts :

obtenir une glycémie à jeun < 126 mg, postprandiale < 160 mg.

## B. Dossier blanc

- Activité métabolique identique à celle de l'insuline humaine avec
  - diminution de la glycémie par stimulation de la captation périphérique du glucose (muscles squelettiques et tissu adipeux) et par inhibition de la production hépatique de glucose ;
  - inhibition de la lipolyse dans l'adipocyte ;
  - stimulation de la synthèse des protéines.
- Contrôle métabolique prolongé grâce à une **action de 24 h**<sup>5</sup>.
- Concentrations stables **sans pics**, sans variabilité intra- ou inter-individuelle du profil d'activité<sup>12</sup>.
- Baisse de la concentration d'hémoglobine glyquée de près de 2 %.
- **Peu d'accidents hypoglycémiques nocturnes** en raison de l'absence de pic insulinaire prononcé<sup>4,15</sup>.
- **Peu de prise de poids**<sup>14</sup>.
- Peu d'immunogénicité et d'anticorps anti-insuline<sup>16</sup>.
- Mitogénicité (estimée par incorporation de thymidine) identique à celle de l'insuline humaine<sup>5</sup>.
- Absorption constante, quel que soit le site d'injection<sup>11</sup>.
- Association efficace avec un hypoglycémiant oral insulino-sensibilisateur (metformine)<sup>9</sup> ou insulino-sécréteur (sulfonylurée) pour assurer un meilleur profil de la glycémie diurne.
- **Supériorité** sur les insulines lentes conventionnelles (NPH) (voir positionnement)\*.

## C. Dossier noir

### 1. Contre-indications

- Mélange à une autre insuline.
- Hypersensibilité à l'insuline glargine ou à l'un de ses excipients.
- Acido-cétose diabétique franche (indication d'hospitalisation et d'administration d'insuline rapide).

### 2. Effets indésirables

- Rares hypoglycémies du début de journée avec signes adrénergiques puis souffrance cérébrale.
- Réactions inflammatoires mineures aux sites d'injection (3 à 4 % des patients).

- Rares réactions d'hypersensibilité immédiate : œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension, choc.
- Lipodystrophie hypertrophique aux sites d'injection (1 à 2 % des patients) avec retard de la résorption de l'insuline.
- Troubles visuels en cas d'hypoglycémie : amaurose transitoire en cas de rétinopathie proliférante.
- Formation d'anticorps anti-insuline avec rarement nécessité d'ajustement de l'insulinothérapie.

## 3. Interactions médicamenteuses

par modification du métabolisme glucosé.

- Aggravation de l'effet hypoglycémiant insulinaire par un antidiabétique oral, un IECA, un fibraté, la fluoxétine, un salicylé.
- Réduction de l'effet hypoglycémiant insulinaire par un corticoïde, un diurétique, du glucagon, un œstro-progestatif, un sympathicomimétique à longue durée d'action (formotérol, salmétérol), l'hormone thyroïdienne.

## 4. Recommandations

- Risques de diminution de l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser une machine en cas d'hypoglycémie et de troubles visuels.
- En cas d'hypoglycémie sévère avec troubles neurologiques, I.M. de glucagon et I.V. de glucose concentré (glucides *per os* en cas d'hypoglycémie légère à modérée).
- Recherche de la cétonurie face à toute pathologie intercurrente sévère (augmentation des besoins insulinaires).
- En raison des risques d'hypoglycémie
  - éviter les changements de zone d'injection, les efforts physiques intenses ou prolongés, l'omission d'un repas, l'abus de boissons alcoolisées ;
  - traiter les insuffisances surrénale ou thyroïdienne.

## D. Questions en suspens

- Résultats d'études à long terme concernant la femme enceinte, les sujets âgés, les adolescents ainsi que la femme allaitante, les enfants avant 6 ans, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sévère.
- Confirmation de l'absence de mitogénicité accrue observée sur des cellules malignes (ostéosarcome humain).
- Confirmation de l'absence d'implication de l'interaction avec les récepteurs de l'IGF-1 dans la progression de la rétinopathie diabétique.
- Avenir des insulines aérosolisées, en complément aux insulines basales.

## E. Positionnement de l'insuline glargine

- Supériorité vis-à-vis des **insulines lentes** (NPH)
  - moins bon contrôle glycémique ;
  - pics plasmatiques avec épisodes d'hypoglycémie nocturne en cas d'injection vespérale<sup>18</sup> ;

\* Porcellati F, Rosetti P, Fanelli C : Glargine vs NPH as basal insulin in intensive treatment.

Diabetologia 2001 ; 44 (Suppl 1) : A208, Abstr. 799

- hyperglycémie matinale ;
- durée d'action de 14 à 18 h (et non de 24 h) ;
- variabilité de l'absorption et de la concentration (suspension)<sup>5</sup> ;
- nécessité parfois de 2 injections/jour.

Seul avantage des NPH : moins de phénomènes inflammatoires *in loco*.

- Supériorité vis-à-vis des **insulines ultralentes** cristallines, zinciques dont l'absorption est imprédictible.

## F. Les aspects financiers

- Remboursement attendu en catégorie A.
- Insulinothérapie du diabète de type 2 associée à un antidiabétique oral **hors convention**.  
Auto-contrôles glycémiques (sang capillaire) non remboursés.  
Contrôles métaboliques à réaliser par le médecin traitant.
- Prix de l'insuline glargine 67 € pour 1.500 U soit quasi le double de celui de l'insuline NPH (38 €), à évaluer selon le rapport bénéfices/effets indésirables de chacune de ces insulines, tant à court terme sur le contrôle glycémique qu'à long terme sur les complications cardiovasculaires.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Luna B, Feinglos MN : Oral Agents in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician* 2001 ; 63 : 1747-56
2. Selam JL, Duhot D : Diabète de type 2 : quand et comment le médecin généraliste doit-il prescrire de l'insuline ? *Rev Prat* 2002 ; 16 : 1404-6
3. Preumont V, Buyschaert M : Nouvelles approches dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2002 ; 121 : 31-7
4. Bonvin JL : Insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Med Hyg* 2001 ; 59 : 1321-5
5. Bolli G, Owens D : Insuline glargine. *Lancet* 2000 ; 356 : 443-5
6. Gin H, Baillet L, Rigalleau V : Traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques oraux à l'insuline. *CHU Bordeaux* 2002 ; 124 : 244-8
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 Liege* 2003 ; 58 : 109-11
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000 ; 342 : 145-53

9. Peter-Riesch B, Philippe J, Stalder H : Découverte d'un diabète sucré. *Med Hyg* 2001 ; 59 : 965-72
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HE et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000 ; 321 : 405-12
11. Owens D, Coates P, Luzio S et al : Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men : comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 813-9
12. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000 ; 49 : 2142-8
13. Riddle M, Rosenstock J : Treatment of target study : insulin glargine vs NPH insulin added to oral therapy of type 2 diabetes. Successful control with less nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 2002 ; 51 (Suppl 2) : 457-P
14. Rosenstock, Schwartz S, Clarck C et al : Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 631-6
15. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M : Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1130-6
16. Mc Keage K, Gora K : Insuline glargine : A review of its therapeutic use as a long acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001 ; 61 : 1599-624
17. Ciaraldi TP, Carter L, Selpke G et al : Effets of the long-acting analog insuline glargine on cultured muscle cells : comparisons to insuline and IGF-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5838-47
18. Gerber P : Diabète. *Med Hyg* 2001 ; 59 : 22-7
19. UKPDS Group : Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53

### Correspondance et tirés à part :

J. STERNON  
Route de Lennik 808 bte 612  
1070 Bruxelles

Travail reçu le 4 juillet 2003 ; accepté dans sa version définitive le 15 juillet 2003.