



Intérêt d'une combinaison agoniste des récepteurs du GLP-1 et insuline basale dans le traitement du diabète de type 2

La complexité de la physiopathologie du diabète de type 2 et son histoire naturelle, caractérisée par une détérioration progressive du contrôle glycémique secondaire à l'épuisement de l'insulinosécrétion, conduit à proposer de nouvelles options thérapeutiques complémentaires. Même au stade de l'insulinoréquerance, l'adjonction d'un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) s'avère bénéfique. Outre son activité incrétinomimétique (qui diminue avec l'épuisement de la cellule bêta), ce traitement réduit la sécrétion du glucagon, ralentit la vidange gastrique et diminue l'appétit par un effet central. Ces actions conjuguées permettent d'améliorer le contrôle glycémique, tout en réduisant les besoins en insuline, avec moins de prise de poids (ou même un amaigrissement) et généralement moins d'hypoglycémies. Des combinaisons fixes insuline glargine-lixisenatide et insuline dégludec-liraglutide sont en développement.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est classiquement considéré comme une maladie complexe, avec une composante génétique et environnementale.¹ Il est généralement associé à un excès de poids, avec deux déficits principaux : un déficit partiel de l'insulinosécrétion, en aggravation progressive avec le temps, et une insulino-résistance.^{2,3} Dès lors, les thérapeutiques qui ont été proposées pour améliorer le contrôle glycémique des patients DT2 ont tenté de corriger ces deux anomalies, par des médicaments insulinosécréteurs (principalement les sulfamides et, plus rarement, les glinides) ou des agents insulinosensibilisateurs (metformine et thiazolidinediones ou glitazones).^{2,4} Force est, cependant, de constater que ces options thérapeutiques ne permettent pas d'obtenir, et surtout de maintenir, un bon contrôle glycémique chez une majorité de patients DT2 et qu'elles peuvent être, par ailleurs, associées à des manifestations indésirables dont les hypoglycémies et la prise de poids.

Plus récemment, un déficit du système incrétine a été mis en évidence dans la physiopathologie du DT2 et de nouvelles approches pharmacologiques ciblant notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ont été développées et commercialisées.^{5,6} Elles comprennent soit des incrétinopotentiateurs (gliptines), en inhibant l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) qui dégrade rapidement l'hormone incrétine, soit des incrétinomimétiques (agonistes des récepteurs du GLP-1).⁷ Par comparaison aux gliptines, les agonistes des récepteurs du GLP-1 offrent l'avantage d'un effet plus important sur la réduction des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), d'un certain amaigrissement, bienvenu chez le patient DT2 (alors que les gliptines sont considérées comme neutres sur le plan pondéral) et d'une baisse modérée de la pression artérielle.⁸ Par contre, ils doivent être administrés en injection sous-cutanée et sont plus coûteux.

Compte tenu de la multitude des déficits contribuant à la physiopathologie du DT2, des combinaisons thérapeutiques paraissent devoir, tôt ou tard, s'imposer pour une prise en charge optimale des patients.² Dans les dernières recomman-

Rev Med Suisse 2014; 10: 1549-54

A. J. Scheen
N. Paquot

Prs André J. Scheen et Nicolas Paquot
Service de diabétologie, nutrition
et maladies métaboliques
et Unité de pharmacologie clinique
CHU, 4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Potential of a GLP-1 receptor agonist combined with basal insulin in the treatment of type 2 diabetes

The complex pathophysiology of type 2 diabetes and its natural evolution, characterized by a progressive loss of glucose control due to the exhaustion of insulin secretion, lead to consider new complementary therapeutic options. Even at the insulin-requiring stage, the addition of a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist is beneficial. Besides their incretinomimetic activity (which may decrease with the loss of beta-cell mass/function), GLP-1 receptor agonists reduce glucagon secretion, slow down gastric emptying and diminish appetite through a central effect. These combined effects permit to improve glucose control, while reducing daily insulin doses, together with less weight gain (or even weight loss) and generally less hypoglycaemia. Fixed insulin glargine-lixisenatide and insulin degludec-liraglutide are currently in development.



dations pour le traitement de l'hyperglycémie du DT2, les associations insuline basale-agoniste des récepteurs du GLP-1 sont envisagées dans les diverses combinaisons thérapeutiques proposées après l'échec d'une monothérapie par metformine ou, comme c'est le plus souvent le cas en pratique clinique, en cas d'échappement à une bithérapie ou une trithérapie orale.⁴ Le but de cet article est, d'abord, d'analyser le rationnel d'un traitement combiné par insuline et agonistes des récepteurs du GLP-1,⁹ puis de rapporter les premiers résultats obtenus avec ce type de combinaison dans les essais cliniques contrôlés publiés à ce jour,^{10,11} pour finir par les perspectives offertes par des combinaisons fixes «insuline basale-agoniste des récepteurs du GLP-1» actuellement en cours de développement.

CORRIGER LA DÉFICIENCE DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE

La dysfonction de la cellule β est déjà perceptible aux premiers stades de la maladie, dès la présence d'une diminution de la tolérance au glucose. Au moment du diagnostic de DT2, la capacité insulinosécrétoire serait déjà amputée d'environ 50%. Par la suite, la défaillance de la cellule β s'aggrave avec le temps et est considérée comme le facteur principal de la détérioration du contrôle glycémique imposant une intensification du traitement pharmacologique.² Aussi, tôt ou tard, l'instauration d'une insulinothérapie devra être décidée (stade de l'insulinorequérance), avec diverses modalités possibles et le recours de plus en plus fréquent aux analogues de l'insuline.¹² Dans les recommandations récentes,⁴ il est proposé d'ajouter préférentiellement une insuline basale dont le but principal est de contrôler la glycémie en dehors des périodes couvrant les repas, c'est-à-dire essentiellement la période nocturne. L'ajustement de la posologie se fait d'ailleurs habituellement en titrant progressivement la dose d'insuline basale en fonction des résultats de la glycémie mesurée à jeun, en fin de nuit. Plusieurs insulines basales sont actuellement disponibles, d'action plus ou moins prolongée avec, en allant de la plus courte à la plus longue, les insulines NPH, détémir, glargine et dégludec. Une autre possibilité est de recourir à l'injection d'une insuline prémixée (en une ou deux administrations par jour). Dans ce cas, la composante lente du mélange vise à contrôler les glycémies en dehors des repas, tandis que la composante rapide a pour but de maîtriser au mieux l'hyperglycémie postprandiale.⁴

CORRIGER LES ANOMALIES DU SYSTÈME DES INCRÉTINES

Le patient avec un DT2 se caractérise par une diminution de l'effet incrétine, c'est-à-dire de l'amplification de la réponse insulinaire lorsque l'hyperglycémie provoquée est induite par une absorption des glucides par l'intestin. Les raisons de ce déficit de la réponse incrétine dans le DT2 sont encore mal connues. Il semble cependant qu'il s'agisse d'un déficit secondaire plutôt qu'intrinsèque (primaire). Les premières études avaient suggéré que le déficit de la réponse incrétine du patient DT2 était dû à une carence de sécrétion du GLP-1. Il semble maintenant que la sécrétion

de GLP-1 ne soit pas systématiquement diminuée dans le DT2 (réponse variable selon les patients), mais qu'il existe aussi une certaine résistance à l'action de cette hormone. Quoi qu'il en soit, l'effet incrétine peut être, au moins partiellement, rétabli en augmentant les taux circulants du GLP-1. Dans cet article, nous n'envisagerons que les agonistes des récepteurs du GLP-1, bien que des résultats intéressants aient également été rapportés avec les combinaisons insuline-gliptine.⁹

CLASSIFICATION DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 se distinguent par une durée d'action différente et par un impact plus ou moins prononcé sur la vidange gastrique et donc sur le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale (tableau 1).^{13,14} L'exénatide dans sa formulation classique (deux injections par jour)¹⁵ et le lixisénatide (une injection par jour)¹⁶ paraissent avoir la meilleure action de contrôle de l'hyperglycémie postprandiale, notamment par un effet plus marqué sur le ralentissement de la vidange gastrique. Cet effet est parfois tellement marqué que la réduction de l'hyperglycémie postprandiale qui en découle fait en sorte que l'insulinosécrétion postprandiale correspondante apparaît diminuée en valeur absolue, ce qui peut paraître paradoxal pour un médicament à effet incrétine. Par contre, des agonistes à plus longue durée d'action comme le liraglutide, en une injection par jour, ou l'exénatide à libération prolongée, en une injection hebdomadaire, et sans doute aussi d'autres molécules en développement pour une injection par semaine (dulaglutide, albiglutide, sémaglutide), exercent peu d'effets sur la vidange gastrique (et donc moins d'effets sur l'hyperglycémie postprandiale), mais un effet plus prononcé sur la glycémie à jeun.^{13,14}

Outre les effets sur la vidange gastrique et la sécrétion d'insuline, tous les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisent la sécrétion de glucagon, à jeun et en phase postprandiale (tableau 1). Compte tenu des effets bien connus du glucagon sur l'homéostasie de la concentration plasmatique de glucose,¹⁷ cette action contribue à améliorer le contrôle de la glycémie, aussi bien à l'état basal qu'après un repas. Les deux types d'agonistes des récepteurs du GLP-1 ont été testés en combinaison à l'insuline dans le but d'obtenir un effet synergique sur le contrôle glycémique.

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN TRAITEMENT COMBINÉ

Les complications diabétiques dépendent de l'exposition à la charge glycémique, elle-même fonction de la durée et de l'ampleur de l'hyperglycémie. L'hyperglycémie a deux composantes: la glycémie à jeun (basale) et la glycémie postprandiale. Toutes deux contribuent à l'augmentation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) dont on connaît la forte relation avec la survenue des complications, en particulier microangiopathiques, chez le patient diabétique. Comme déjà discuté antérieurement, l'injection d'une insuline basale, à action lente, est particulièrement utile pour contrôler la glycémie à jeun tandis que l'administration d'un médi-



Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des deux types d'agonistes des récepteurs du GLP-1 en fonction de leur durée d'action

(*) Nouveaux agonistes des récepteurs du GLP-1 en phase finale de développement, tous en une injection hebdomadaire.

Paramètres	Action courte	Action longue
Molécules	Exénatide (2x10 µg/jour) Lixisénatide (1x20 µg/jour)	Liraglutide (1,2 à 1,8 mg/jour) Exénatide hebdomadaire (2 mg/semaine) Albiglutide, dulaglutide, sémaglutide (*)
Demi-vie	2–5 heures	12 heures (liraglutide) à plusieurs jours
Effets sur la vidange gastrique	Décélération	Pas ou peu d'effets
Réduction de la glycémie à jeun	Modeste	Forte
Réduction de la glycémie postprandiale	Forte	Modeste
Stimulation de l'insulinosécrétion à jeun	Modeste	Nette
Stimulation de l'insulinosécrétion postprandiale	Nulle (réduction)	Modeste
Sécrétion du glucagon à jeun et postprandiale	Réduction	Réduction
Réduction du taux d'HbA _{1c}	Marquée	Marquée
Réduction du poids corporel	-1–5 kg	-2–5 kg
Réduction de la pression artérielle	Présente	Présente
Induction initiale de nausées	Oui, diminution lente	Oui, diminution rapide

cament à effet incrétine cible bien l'hyperglycémie postprandiale. La complémentarité des deux approches thérapeutiques apparaît, dès lors, assez évidente et elle se traduit par un meilleur contrôle du taux d'HbA_{1c} (figure 1).^{11,18}

Il existe d'autres avantages à une thérapie combinée insuline-incrétine.^{11,18} L'insulinothérapie chez le patient DT2 a comme inconvénient de favoriser un gain de poids, dommageable chez une personne qui présente généralement déjà un excès pondéral. Par ailleurs, l'insulinothérapie expose le patient DT2 à un risque accru d'hypoglycémies et ce, d'autant plus que de fortes doses d'insuline doivent être utilisées pour surmonter l'insulinorésistance. Les médicaments ciblant le GLP-1 offrent, de ce point de vue, deux avantages non négligeables.⁵ Tout d'abord, les agonistes des récepteurs du GLP-1 provoquent un certain amaigrissement.¹⁹ Ensuite, ces médicaments n'occasionnent pas d'hypoglycémies par eux-mêmes puisqu'ils stimulent la sécrétion d'insuline (et inhibent la sécrétion de glucagon) de façon gluco-dépendante. En combinaison à l'insulinothérapie, une baisse du risque d'hypoglycémie est même envisageable au moins chez certains patients chez lesquels la combinaison permettrait de réduire les doses d'insuline. Le rationnel d'une combinaison insuline basale-médicament incrétine apparaît donc assez évident d'un point de vue physiopathologique et clinique.¹¹

RÉSULTATS AVEC UNE COMBINAISON INSULINE – ANALOGUE DU GLP-1

Plusieurs essais cliniques contrôlés versus placebo ont étudié les effets de l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 chez des patients DT2 traités par insuline (le plus souvent insuline glargine). Ils ont fait l'objet de plusieurs revues systématiques récentes.^{18,20-22}

Dans une étude princeps de 30 semaines, l'ajout d'exénatide 2x10 µg par jour (Byetta) chez des patients DT2 traités par insuline glargine dont la dose était titrée pour at-

teindre une glycémie à jeun optimale, a entraîné une plus grande réduction du taux d'HbA_{1c}, de 1,7%, qu'avec l'ajout d'une injection placebo (-1%), malgré une moindre augmentation des doses d'insuline (+13 versus +20 U/jour). La glycémie postprandiale était significativement réduite avec l'exénatide et pas avec le placebo tandis que les glycémies à jeun étaient comparables dans les deux groupes. Le poids corporel a diminué de 1,8 kg sous exénatide alors qu'il a augmenté de 1 kg sous placebo. L'incidence des hypoglycémies a été assez comparable avec les deux modalités thérapeutiques.²³

Le lixisénatide (Lyxumia), en ajout à l'insuline glargine, a d'abord été analysé chez des patients DT2 asiatiques dans l'étude GetGoal-L-Asia (tableau 1).²⁴ Ensuite, les résultats favorables ont été confirmés chez des patients caucasiens dans deux protocoles complémentaires, soit en addition à l'insuline basale selon un protocole classique contrôlé versus placebo (GetGoal-L),²⁵ soit après une première période de titration avec l'insuline glargine seule (GetGoal-Duo 1).²⁶ L'ajout d'un analogue du GLP-1 entraîne une réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,3-0,88%, une diminution du poids corporel de 0,5 à 3 kg et une légère réduction des besoins en insuline (de -1 à -7 U/jour), mais avec une augmentation modérée des épisodes d'hypoglycémie (sans gravité cependant) (tableau 2). Une analyse post-hoc des résultats des trois études GetGoal susmentionnées a montré que l'ajout du lixisénatide à une insuline basale permettait de réduire significativement les indices de la variabilité glycémique.²⁷ Une partie de l'effet positif obtenu provient de la réduction de la production du glucagon en phase postprandiale, comme cela a bien été montré dans une méta-analyse récente.²⁸

Les études réalisées avec le liraglutide (Victoza) ont adopté un protocole sensiblement différent. Dans une première étude, l'insuline basale détémir a été ajoutée à un traitement par metformine plus liraglutide et non l'agoniste des récepteurs GLP-1 à un traitement préalable par insuline

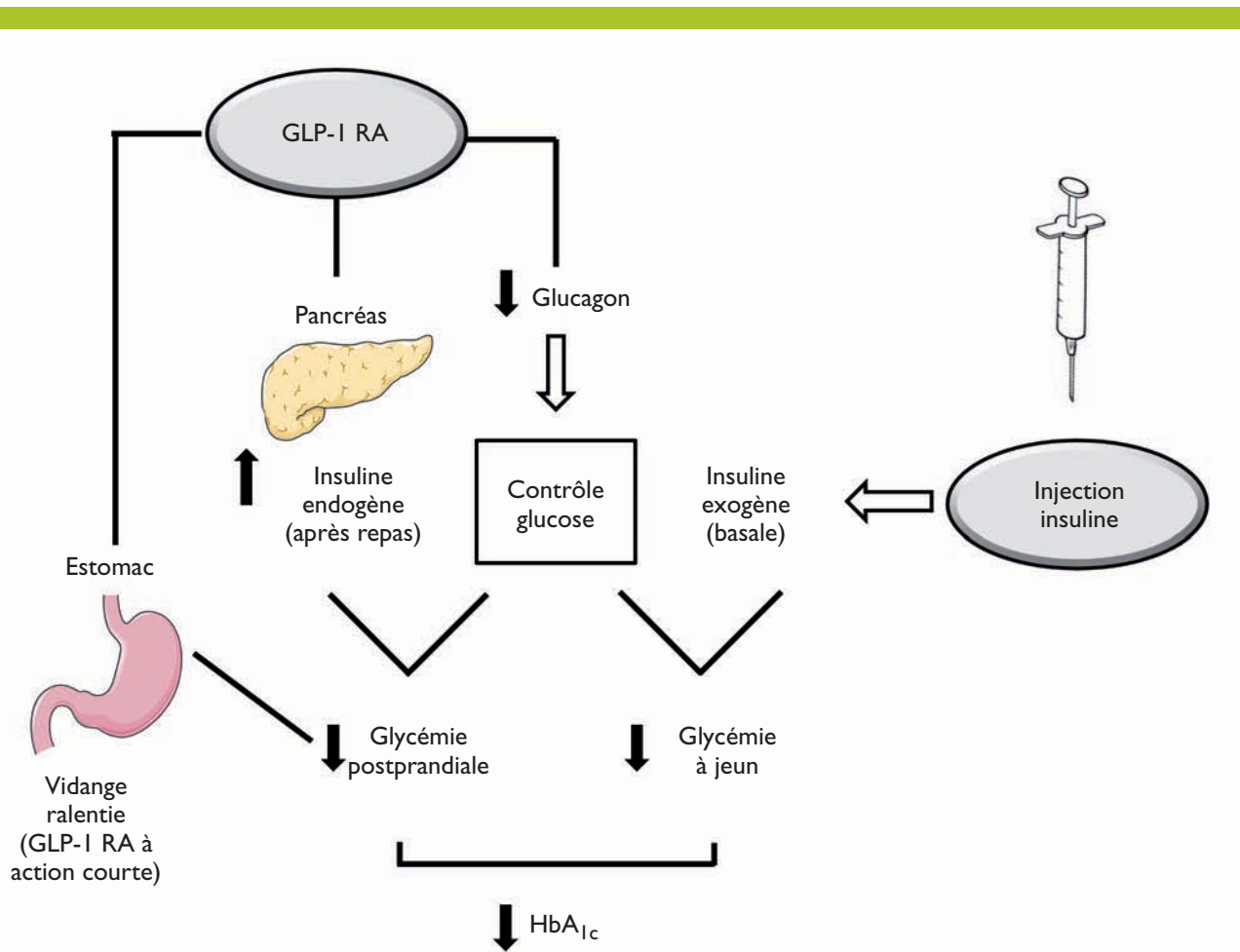


Figure 1. Illustration des effets complémentaires d'un traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1 (GLP-1 RA) et par insuline basale

Traitement par GLP-1 RA principalement pour contrôler la glycémie postprandiale (via des effets multiples), et par insuline basale, essentiellement pour contrôler la glycémie à jeun. GLP-1 : glucagon-like peptide-1.

basale.²⁹ Dans une deuxième étude, de plus courte durée (douze semaines) et de moindre envergure, l'ajout du liraglutide a été comparé à une titration forcée de l'insulinothérapie chez des patients DT2 chinois avec une obésité

abdominale et mal équilibrés.³⁰ Enfin, une troisième étude, également sur un échantillon relativement faible mais portant sur une durée de six mois, a montré que l'ajout de liraglutide (1,2 ou 1,8 mg par jour) chez des patients DT2 obèses

Tableau 2. Essais cliniques contrôlés versus placebo

Traitement	Durée (semaines)	n GLP-1 analogue/placebo	Δ HbA _{1c} (%)	Δ Poids (kg)	Δ Dose d'insuline (U/jour)
Exénatide 2 x 10 µg					
Buse et coll., 2011 ²³	30	138/123	-0,69	-2,7	-7
Lixisénatide 1 x 20 µg					
Seino et coll., 2012 ²⁴	24	154/157	-0,88	-0,5	-1,3
Riddle et coll., 2013 ²⁵	24	328/167	-0,40	-1,3	-3,7
Riddle et coll., 2013 ²⁶	24	223/223	-0,31	-0,9	-2,2

Ils ont étudié les effets de l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 chez des patients DT2 traités par insuline basale avec une HbA_{1c} moyenne à l'inclusion de l'ordre de 8-8,5%. Seules les études où l'insulinothérapie comprenait une insuline basale et où la dose d'insuline était maintenue plus ou moins constante sont reprises ici (ce qui explique la non-sélection des études avec le liraglutide). Δ : différence par rapport au placebo.



requérant des doses élevées d'insuline (plus de 100 UI/jour) selon un schéma basal-bolus permettait, après six mois, de réduire significativement le taux d'HbA_{1c}, le poids corporel, la dose d'insuline et la variabilité glycémique (vérifiée par un monitoring continu du glucose interstitiel) par rapport à un groupe traité uniquement par un traitement insulinaire intensif.³¹ Il est sans doute malaisé de comparer stricto sensu les résultats de ces études avec ceux des autres essais dans lesquels l'insulinothérapie consistait en l'administration d'une insuline basale (de type glargine).³² Le fait que l'ajout du liraglutide ait surtout été testé chez des patients DT2 traités par un schéma insulinaire intensif de type basal-prandial s'explique sans doute par le fait que cet agoniste des récepteurs du GLP-1 exerce une action moins prononcée sur la glycémie postprandiale que l'exénatide ou le lixisénatide, comme déjà mentionné.^{13,14} Néanmoins, une étude ouverte, réalisée sur un effectif réduit de patients DT2 obèses, a comparé les effets de l'ajout de l'exénatide deux fois par jour et du liraglutide une fois par jour à un traitement par insuline basale. Les résultats ont été sensiblement comparables avec les deux agonistes des récepteurs du GLP-1. Ils montraient une réduction de 1% du taux d'HbA_{1c} en sept mois, une perte de poids d'environ 7 kg, une réduction marquée des besoins en insuline, peu d'hypoglycémies et un niveau élevé de satisfaction de la part des patients.³³ Cette étude est cependant trop limitée pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

Enfin, chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés par une insuline basale, titrée pour bien contrôler la glycémie à jeun, les effets de l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 ont été comparés à ceux de l'ajout de bolus d'insuline rapide. Il a été démontré que l'exénatide, à la dose de 2x10 µg par jour, permet d'obtenir une diminution du taux d'HbA_{1c} comparable à celle observée avec l'ajout de bolus d'insuline lispro (dans les deux cas, -1,1% après 30 semaines), mais avec une perte pondérale de 2,5 kg (contrastant avec un gain pondéral de 2,1 kg dans l'autre groupe). Il y a eu moins d'hypoglycémies avec l'ajout de l'exénatide, mais davantage de manifestations indésirables digestives.³⁴

Ainsi, l'ensemble de ces études contrôlées confirme les résultats favorables de la combinaison insuline plus analogue du GLP-1.^{18,20-22} Par ailleurs, ces données obtenues dans des essais cliniques (de durée limitée à un maximum de 30 semaines) ont été validées dans des études observationnelles plus prolongées (deux années) en vie réelle.^{18,20-22} En clinique, un des intérêts les plus appréciés de l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à un traitement insulinaire concerne l'effet favorable sur le poids corporel,¹⁹ comme encore récemment démontré dans l'étude ELEGANT avec le liraglutide.³⁵

PERSPECTIVES D'UNE COMBINAISON FIXE «INSULINE BASALE-AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1»

Compte tenu des résultats favorables obtenus dans les essais cliniques susmentionnés, les firmes pharmaceutiques sont en train de développer des combinaisons fixes insuline basale-agoniste des récepteurs GLP-1 : il s'agit, d'une part, de la combinaison insuline dégludec-liraglutide, mise

au point par Novo-Nordisk (IDegLira)³⁶ et, d'autre part, de la combinaison insuline glargine-lixisénatide, développée par Sanofi-Aventis (LixiLan). IDegLira s'est révélé efficace et sûr d'utilisation lors d'un grand essai de phase 3 (toujours publié sous forme de résumé de congrès au stade actuel) chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés par des antidiabétiques oraux.³⁷

CONCLUSION

Le DT2 est une maladie à la physiopathologie complexe, évolutive dans le temps essentiellement en raison de l'épuisement progressif de la fonction insulinosécrétoire. Outre préserver la cellule β, un objectif majeur, tôt ou tard dans l'histoire naturelle de la maladie, est donc d'essayer de compenser au mieux l'insulinosécrétion défaillante. Celle-ci présente déjà un déficit relatif à l'état basal, mais qui devient encore plus évident en phase postprandiale. Une façon élégante de compenser ces deux déficits est de combiner l'injection d'une insuline basale au coucher, dont la dose devra être titrée pour maîtriser la glycémie à jeun, et un agoniste des récepteurs du GLP-1 pour amplifier la réponse insulinosécrétoire résiduelle après les repas (pour les composés induisant un ralentissement marqué de la vidange gastrique, pas nécessairement en valeur absolue, mais au moins relativement par rapport au niveau d'hyperglycémie ambiante), tout en réduisant la sécrétion de glucagon, sans induire de risque notable d'hypoglycémie, et en permettant un effet plus favorable sur le poids corporel. Ces effets ont pu être validés dans divers essais cliniques contrôlés et l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 peut représenter une alternative thérapeutique intéressante par rapport à l'ajout d'insuline rapide. Des combinaisons fixes insuline dégludec-liraglutide et insuline glargine-lixisénatide sont actuellement en cours de développement et devraient être commercialisées dans un avenir relativement proche. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie évolutive qui impose un ajustement progressif du traitement antihyperglycémiant au cours du temps
- > Le déficit de l'effet incrétine du patient DT2 peut être compensé par un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine) ou l'injection d'un agoniste des récepteurs du GLP-1
- > Les médicaments à effet incrétine se sont révélés efficaces non seulement au début de la maladie (en monothérapie ou en association à la metformine), mais aussi tardivement au stade de l'insulinorequérance
- > L'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à une insuline basale améliore le taux d'HbA_{1c}, diminue le poids corporel, réduit les besoins en insuline, sans augmenter sensiblement le risque hypoglycémique
- > L'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à une insuline basale représente une alternative à l'option d'associer des bolus d'insuline rapide pour le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale



Bibliographie

- 1 Scheen AJ, Paquot N. Le diabète de type 2: voyage au cœur d'une maladie complexe. *Rev Med Liege* 2012; 67:326-31.
- 2 DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58:773-95.
- 3 Fery F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2005;60: 361-8.
- 4 * Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- 5 Scheen AJ. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2007;62:217-21.
- 6 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.
- 7 Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al. Les incrétonomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2007; 3:1884-8.
- 8 Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)* 2013;74:515-22.
- 9 Scheen AJ, Paquot N. Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incrétine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2013;68:562-8.
- 10 Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, et al. Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients: A systematic review. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:992-1000.
- 11 Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin: Realizing the potential in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl. 2):S226-32.
- 12 Philips JC, Radermecker R. Le point sur les nouvelles insulines. *Rev Med Suisse* 2005;1:1936-41.
- 13 * Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42.
- 14 Owens DR, Monnier L, Bolli GB. Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013;39:485-96.
- 15 Tobin GS, Cavaghan MK, Hoogwerf BJ, et al. Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: Clinical studies and practical approaches to therapy. *Int J Clin Pract* 2012;66: 1147-57.
- 16 Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013;30:81-101.
- 17 Paquot N, Schneiter P, Jequier E, et al. Effects of ingested fructose and infused glucagon on endogenous glucose production in obese NIDDM patients, obese non-diabetic subjects, and healthy subjects. *Diabetologia* 1996;39:580-6.
- 18 Ahren B. Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes* 2014;5: 40-51.
- 19 Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
- 20 Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:165-74.
- 21 * Balena R, Hensley IE, Miller S, et al. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: A systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:485-502.
- 22 * Holst JJ, Vilsboll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: Therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:3-14.
- 23 Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
- 24 Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012;14:910-7.
- 25 Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013;36:2489-96.
- 26 Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: A 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013;36:2497-503.
- 27 Umpierrez GE, Digenio A, Goldenberg R, et al. Lixisenatide added to basal insulin reduces glycemic variability in T2DM patients (abstract). *Diabetes* 2014; 63:1012-P.
- 28 Ahren B, Gautier JF, Berria R, et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; epub ahead of print.
- 29 DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012;35:1446-54.
- 30 Li CJ, Li J, Zhang QM, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:142.
- 31 Lane W, Weinrib S, Rappaport J, et al. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: A randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; epub ahead of print.
- 32 Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: Guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:304-14.
- 33 Lind M, Jendle J, Torffvit O, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. *Prim Care Diabetes* 2012;6:41-6.
- 34 Diamant M, Nauck M, Shaginian R, et al. Exenatide BID vs. insulin lispro tidm added to titrated insulin glargine qd in metformin-treated T2DM patients resulted in similar glycemic control but weight loss and less hypoglycemia: The 4B study (Abstract). *Diabetes* 2013; 62:70-70R.
- 35 de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, et al. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: A 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia* 2014; epub ahead of print.
- 36 Kumar A. Insulin degludec/liraglutide: Innovation-driven combination for advancement in diabetes therapy. *Exp Opin Biol Ther* 2014;14:869-78.
- 37 Buse JB, Gough SCL, Woo V, et al. IDegLira, a novel fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide, is efficacious and safe in subjects with type 2 diabetes: A large, randomized phase 3 trial (Abstract). *Diabetes* 2013;62:A16.

* à lire

** à lire absolument