

LE MÉDICAMENT DU MOIS

COMBINAISON À RATIO FIXE INSULINE BASALE GLARGINE-LIXISÉNATIDE (SULIQUA®)

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Le Suliqua® (iGlarLixi) est une combinaison, à ratio fixe, de l'insuline basale glargine U100 et d'un agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), le lixisénatide. Les deux molécules exercent des effets antihyperglycémiques complémentaires : l'insuline glargine cible, principalement, la glycémie à jeun tandis que le lixisénatide cible, avant tout, la glycémie post-prandiale. Ainsi, la combinaison d'insuline glargine et de lixisénatide (iGlarLixi) entraîne une réduction plus importante du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) que chaque composant individuel et permet d'atteindre plus souvent une cible d'HbA_{1c} < 7 %. Elle offre également un bon profil de tolérance, avec un effet plus favorable sur le poids corporel par comparaison à l'insuline glargine seule et moins de manifestations indésirables digestives par rapport au lixisénatide seul et ce, grâce à une titration plus progressive du composant agoniste du récepteur du GLP-1. iGlarLixi (Suliqua®) est présenté sous forme de deux stylos pré-remplis, l'un permettant de titrer l'insuline glargine jusqu'à 40 UI/jour, l'autre jusqu'à 60 UI/jour, avec, dans les deux cas, une dose de lixisénatide allant jusqu'à un maximum de 20 µg. Ces deux présentations permettent au clinicien de mieux personnaliser l'approche thérapeutique en fonction des besoins du patient. Suliqua® est actuellement remboursé, sous conditions, dans le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé sous insuline basale associée ou non à des antidiabétiques oraux.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 – Glucagon-like peptide-1 – Lixisénatide – Insuline glargine – Insuline basale

BASAL INSULIN GLARGINE-LIXISENATIDE FIXED RATIO COMBINATION (SULIQUA®)

SUMMARY : Suliqua® (iGlarLixi) is a fixed ratio combination of basal insulin glargine U100 and the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist lixisenatide. Both molecules exert complementary antihyperglycaemic effects : insulin glargine mainly targets fasting glycaemia while lixisenatide mainly targets postprandial hyperglycaemia. Thus, iGlarLixi is associated with a greater reduction in glycated haemoglobin (HbA_{1c}) than each individual component and thereby results in a greater percentage of patients reaching HbA_{1c} ≤ 7 %. It has a good tolerance profile, with a more favourable effect on body weight compared with insulin glargine alone and less gastrointestinal adverse effects when compared with lixisenatide alone, because of a more progressive titration of the GLP-1 receptor agonist component. iGlarLixi (Suliqua®) is presented as two different prefilled pens, one allowing to titrate glargine up to 40 IU/day, the other up to 60 IU/day, both with lixisenatide uptitrated to a maximum of 20 µg/day. This dual presentation facilitates a personalized approach according to patient's needs. Suliqua® is currently reimbursed, under conditions, for the management of type 2 diabetes not well controlled with basal insulin associated or not with oral antidiabetic agents.

KEYWORDS : Basal insulin – Glucagon-like peptide-1 – Insulin glargine – Lixisenatide – Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie à la physiopathologie complexe qui implique plusieurs déficits fonctionnels au niveau de divers organes, l'ensemble contribuant à l'hyperglycémie chronique (1). Le traitement à long terme consisté en la combinaison d'un médicament favorisant l'insulinosécrétion (un sulfamide hypoglycémiant) et un médicament réduisant les besoins en insuline, entre autres par une diminution de l'insulinorésistance (la metformine) (2). En cas d'échec, le passage à l'insuline s'avérait nécessaire et le patient DT2 devenait insulino-requérant (3). Depuis la commercialisation des médicaments à effet incrétine, la donne a sensiblement changé dans l'approche thérapeutique de l'hyperglycémie du DT2. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone

intestinale sécrétée par les cellules L de l'iléon (4). Il stimule la sécrétion d'insuline en réponse au repas (d'où le nom «incrétine») et inhibe celle de glucagon, les deux de façon glucodépendante ce qui évite des hypoglycémies. Le GLP-1 entraîne également une perte de poids par un effet hypothalamique sur le centre de l'appétit et un effet périphérique de ralentissement de la vidange gastrique (4). Au vu de ces effets, des agonistes des récepteurs du GLP-1 (AR GLP-1) ont été développés et sont devenus un traitement majeur du DT2 (5).

Tous les AR GLP-1 commercialisés en Belgique ont été présentés au moment de leur lancement dans la rubrique «Le médicament du mois» de la revue : successivement, l'exénatide (Byetta®), le liraglutide (Victoza®), l'exénatide retard (Bydureon®), le lixisénatide (Lyxumia®) et le dulaglutide (Trulicity®). Dans la plupart des cas, ils ont, d'abord, été proposés comme une alternative à un passage à l'insuline après échec des antidiabétiques oraux. Les dernières recommandations leur offrent même une position préférentielle par rapport à l'insuline basale (6). Il existe cependant de plus en plus d'arguments pour combiner un AR GLP-1 à une insuline basale (7). En effet, l'insuline basale ne parvient pas toujours à atteindre l'objectif glyc-

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

mique, entre autres parce qu'elle ne cible que la glycémie à jeun et pas les glycémies post-prandiales. En outre, elle s'accompagne généralement d'une prise de poids et peut favoriser des hypoglycémies, en particulier durant la période nocturne. Il existe plusieurs stratégies pour optimiser l'insulinothérapie basale comme discuté dans un article récent de la revue (8). Parmi celles-ci, la combinaison avec un AR GLP-1 est particulièrement attractive en raison de la synergie entre les deux modes d'action (7). La mise à disposition du corps médical et des personnes diabétiques de combinaisons à ratio fixe, dans un seul et même stylo-injecteur, devrait favoriser le recours à cette stratégie (9). Cette dernière offre, en effet, divers avantages par rapport à l'intensification de l'insulinothérapie en passant à un schéma basal-plus ou basal-prandial (ajout d'une à trois injections d'insuline à action rapide avant les repas), comme discuté par ailleurs (8).

Nous avons déjà présenté la combinaison à ratio fixe d'une nouvelle insuline basale, l'insuline dégludec (Tresiba®), avec le liraglutide (Victoza®), commercialisée sous le nom de Xultophy® (10). Nous présentons ici une autre combinaison à ratio fixe (iGlarLixi, Suliqua®), associant l'insuline glargine U100 (Lantus®) à un AR GLP-1 (Lyxumia®), récemment commercialisée par Sanofi (11). Nous rappellerons d'abord, brièvement, quelques caractéristiques essentielles des deux composants individuels avant de rapporter les principaux résultats des études cliniques avec la combinaison à ratio fixe iGlarLixi et de terminer par les modalités pratiques d'utilisation et de remboursement.

INSULINE BASALE GLARGINE

L'insuline glargine (Lantus®) a été présentée en détail dans la rubrique «Le médicament du mois» au moment de sa mise sur le marché en Belgique en 2004 (12). Au cours de ces 15 années, elle s'est imposée comme l'insuline basale de référence grâce à une pharmacocinétique favorable permettant une couverture de 24 heures en une seule injection par jour (13). Une étude observationnelle prospective avait été réalisée en Belgique (InsuStar®) et ses résultats relatifs à l'instauration et l'optimisation d'une insulinothérapie avec l'insuline glargine U100 chez des patients DT2 suivis en médecine générale ont été présentés dans la revue (14). En 2016, l'insuline glargine a été commercialisée sur une forme plus concentrée, l'insuline glargine 300 U/mL (Toujeo®). Cette dernière offre certains avantages pharmacocinétiques conduisant à une réduction du risque d'hypo-

glycémies nocturnes, comme détaillé dans un article précédent (15).

LIXISÉNATIDE

Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du lixisénatide (Lyxumia®) ont été présentées en détail dans un article «Le médicament du mois» publié dans la revue au moment de sa commercialisation en Belgique en 2014 (16). Apparenté à l'exénatide, le lixisénatide est protégé contre l'action de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) grâce à une substitution de l'acide aminé en position 2 de l'extrémité N-terminale. Cette modification protège la molécule de l'inactivation par la DPP-4 et augmente, de ce fait, sa demi-vie sur le plan pharmacocinétique et sa durée d'action sur le plan pharmacodynamique, en comparaison avec le GLP-1 naturel qui est rapidement dégradé par la DPP-4 (16). Cet AR GLP-1 cible particulièrement la glycémie post-prandiale, notamment en ralentissant la vidange gastrique (5, 17).

Le lixisénatide a fait l'objet d'un large programme d'investigation clinique de phase 3, comme rappelé précédemment (16). En particulier, il a été étudié chez des patients traités par une combinaison metformine-sulfamide (ou, à défaut, par metformine seule) ou par une insuline basale (avec ou sans metformine). Il a également été testé dans un grand essai clinique à visée cardiovasculaire (ELIXA) chez des patients DT2 à haut risque, dans les suites d'un accident coronarien aigu, pour démontrer la bonne sécurité du produit selon les exigences de la Food and Drug Administration (18). Dans cette étude ELIXA, l'incidence des événements cardiovasculaires a été comparable chez les patients traités par lixisénatide et chez ceux traités par un placebo, en ajout à un traitement standard, après un suivi médian de 25 mois. Le profil de tolérance a été excellent avec seulement, comme attendu, une incidence plus élevée de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements).

COMBINAISON INSULINE GLARGINE - LIXISÉNATIDE

L'efficacité et la sécurité de la combinaison iGlarLixi ont été investiguées dans un programme de plusieurs essais cliniques contrôlés intitulé «LixiLan» : d'abord, dans un essai «proof-of-concept» *versus* insuline glargine U100 chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine seule (19), puis dans deux grandes études LixiLan-O (20) et LixiLan-L (21) (Tableau I).

Tableau I. Principaux résultats obtenus avec la combinaison à ratio fixe iGlarLixi (Suliqua®) dans les études contrôlées chez les patients avec un diabète de type 2 imparfaitement équilibrés sous le traitement de base.

	LixiLan proof-of-concept (19)	LixiLan-O (20)	LixiLan-O (20)	LixiLan-L (21)
Traitement de base	Metformine	Metformine ± ADO	Metformine ± ADO	Insuline basale ± ADO
Patients (n) IDegLira vs comparateur	161 vs 162	469 vs 467	469 vs 234	366 vs 365
Comparateur	Glargine U100	Glargine U100	Lixisénatide	Glargine U100
Suivi médian (semaines)	24	30	30	30
Dose finale iGlarLixi vs glargine (doses unitaires/jour)	36 vs 39	39,8 vs 40,3	39,8 vs 0 (20 µg lixisénatide)	46,7 vs 46,7
HbA _{1c} basale moyenne (%)	8,0	8,1	8,1	8,1
Δ HbA _{1c} (%)	-1,82 vs -1,64 P=0,01	-1,6 vs -1,3 P<0,0001	-1,6 vs -0,9 P<0,0001	-1,1 vs -0,6 P<0,0001
% patients avec HbA _{1c} < 7 %	84 vs 78 NS	74 vs 59 P<0,0001	74 vs 33 P<0,0001	55 vs 30 P<0,0001
Δ Glycémie à jeun (mmol/L)	-3,35 vs -3,51 P=0,29	-3,5 vs -3,3 P=0,1	-3,5 vs -1,5 P<0,0001	-0,4 vs -0,5 NS
Δ Glycémie post-prandiale (mmol/L)	-3,9 vs -0,7 P<0,0001	-5,7 vs -3,3 ND	-5,7 vs -4,6 ND	-4,7 vs -1,4 P<0,0001
% patients avec hypoglycémies symptomatiques documentées	21,7 vs 22,8 ND	25,6 vs 23,6 ND	25,6 vs 6,4 ND	40,0 vs 42,5 ND
% patients avec hypoglycémies sévères	0 vs 0 ND	0 vs 0,2 ND	0 vs 0 ND	1,1 vs 0,3 ND
Δ Poids (kg)	-1,16 vs + 0,39 ND	-0,3 vs +1,1 P<0,0001	-0,3 vs -2,3 ND	- 0,7 vs + 0,7 P<0,0001
% patients avec troubles digestifs	15,5 vs 9,3 ND	21,7 vs 12,6 ND	21,7 vs 36,9 ND	17,0 vs 7,9 ND
% patients avec troubles digestifs imposant l'arrêt du traitement	1,8 vs 0 ND	1,0 vs 0 ND	1,0 vs 5,2 ND	1,1 vs 0 ND
ADO : antidiabétique oral. Δ : changement par rapport à la valeur basale. NS : non significatif. ND : non disponible.				

Dans l'étude LixiLan-O, la combinaison à ratio fixe iGlarLixi a été comparée à chaque composant individuel chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés sous metformine avec ou sans un autre antidiabétique oral (20). La réduction du taux d'HbA_{1c} a été plus importante avec la combinaison fixe qu'avec l'insuline glargine seule ou le lixisénatide seul (Tableau I). Partant d'une valeur de 8,1 %, l'HbA_{1c} atteint, après 30 semaines, 6,5 % sous iGlarLixi, 6,8 % sous glargine et 7,3 % sous lixisénatide (P < 0,0001). Une proportion plus élevée de patients atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 % avec iGlarLixi qu'avec la glargine ou avec le lixisénatide. Alors que l'insuline glargine entraîne une prise de poids (+ 1,1 kg, en moyenne), iGlarLixi s'accompagne d'une perte de 0,3 kg, moins importante, cependant, que celle observée avec le lixisénatide seul (-2,3 kg). Le risque d'hypoglycémie documentée (≤ 70 mg/dL) a été assez comparable avec iGlarLixi et avec l'insuline glargine seule, mais plus faible avec le lixisénatide seul. iGlarLixi offre un

meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale que l'insuline glargine et un meilleur contrôle de la glycémie à jeun que le lixisénatide. Grâce à une titration plus progressive de l'AR GLP-1, l'incidence de nausées (9,6 % *versus* 24 %) et de vomissements (3,2 % *versus* 6,4 %) a été moindre avec iGlarLixi qu'avec le lixisénatide seul (20). Dans cette étude LixiLan-O, les effets positifs de iGlarLixi ont été observés de façon comparable dans différents sous-groupes de patients DT2 séparés *a posteriori* selon le taux initial d'HbA_{1c}, la durée du diabète ou encore l'indice de masse corporelle (22).

Une autre étude, particulièrement intéressante au vu des conditions actuelles de remboursement en Belgique (voir plus loin), est l'essai LixiLan-L (21). Ce dernier a inclus des patients DT2 mal contrôlés sous un traitement par insuline basale, associée ou non à un traitement comprenant jusqu'à deux antidiabétiques oraux différents. Ces derniers, sauf la metformine, ont

été interrompus au moment de l'inclusion dans l'étude, lorsque les patients ont été orientés, de façon aléatoire, soit vers un traitement par l'insuline glargine U100, soit vers la combinaison iGlarLixi. La réduction du taux d'HbA_{1c} a été plus importante sous le traitement combiné que sous insuline glargine seule (Tableau I), pour atteindre des valeurs significativement plus basses (6,9 % *versus* 7,5 %, $p < 0,0001$), avec davantage de patients atteignant la cible < 7 %. Alors qu'une prise de poids de 0,7 kg est observée sous glargine, une perte de 0,7 kg a été notée sous iGlarLixi. Le risque d'hypoglycémie documentée (≤ 70 mg/dL) a été comparable dans les deux groupes. Une analyse complémentaire de cette étude LixiLan-L a montré que iGlarLixi améliore tous les paramètres évaluant la stabilité glycémique et permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique sans accroître l'incidence ou la sévérité des hypoglycémies (23). Par contre, l'incidence de troubles digestifs (généralement légers à modérés) a été plus importante avec la combinaison iGlarLixi qu'avec la glargine seule, mais n'a entraîné l'arrêt du traitement que chez 1,1 % des patients (Tableau I (21)).

Plusieurs analyses *post hoc* combinant les résultats de ces études LixiLan ont été publiées récemment. La première a montré que la cible glycémique en termes d'HbA_{1c} est atteinte plus rapidement avec la combinaison iGlarLixi qu'avec l'insuline glargine seule, avec davantage de patients sous la cible dès la 12^{ème} semaine de traitement (24). Selon une autre analyse, l'efficacité et la tolérance d'iGlarLixi apparaissent comparables avec les patients âgés de plus de 65 ans et chez les sujets plus jeunes (25). Enfin, une dernière analyse a montré que le lixiséna-tide exerce une action métabolique bénéfique dans l'entièreté de la gamme de doses (de 5 à 20 μ g) utilisées dans le décours de la titration avec la combinaison fixe iGlarLixi (26).

Les manifestations indésirables rapportées avec iGlarLixi ne sont pas différentes de celles connues avec chacun des deux composants individuels. Comme déjà signalé, l'incidence et la sévérité des manifestations digestives indésirables sont moins marquées avec iGlarLixi qu'avec le lixiséna-tide utilisé seul, en raison d'une titration plus lente permettant sans doute à l'organisme de s'adapter progressivement (27). Le même phénomène a été observé avec la combinaison fixe insuline dégludec-liraglutide (iDegLira) en comparaison avec le liraglutide seul (10). A notre connaissance, il n'y a pas eu d'essais publiés ayant comparé, en face à face, l'efficacité et la tolérance de la combinaison fixe iGlarLixi (Suliqua[®]) avec celles d'iDegLira (Xultophy[®]).

INDICATIONS, PRÉSENTATION ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

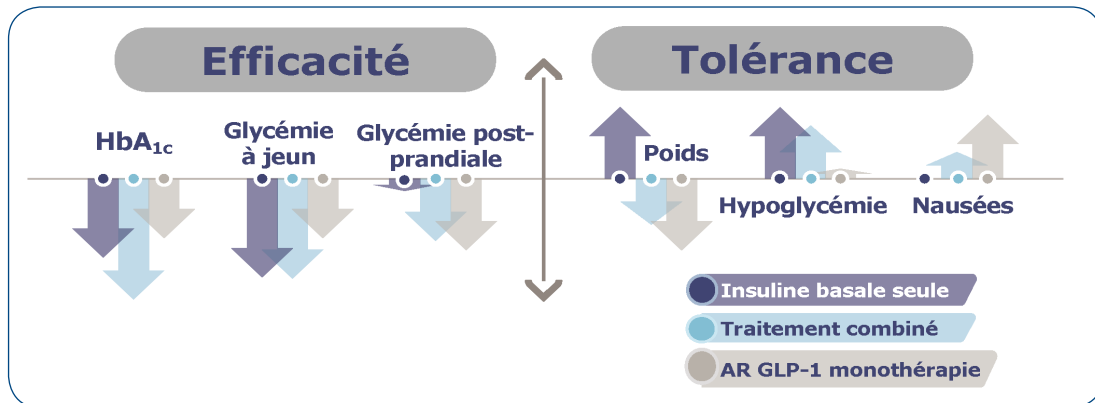
Suliqua[®] est commercialisé sous la forme de stylo-injecteurs Solostar[®] de 3 mL, pré-remplis et donc prêts à l'emploi, avec une échelle de doses unitaires allant de 10 à 40 ou de 30 à 60 unités par jour, par paliers de 1 unité. La combinaison de l'insuline glargine et du lixiséna-tide dans un seul et même stylo fait que le patient DT2 ne doit faire qu'une seule injection par jour au lieu de deux quotidiennement en administrations dissociées, ce qui devrait faciliter l'adhésion au traitement (9).

Deux stylos sont disponibles. D'une part, un stylo de couleur "pêche" (Suliqua 100/50) contenant 100 UI/mL d'insuline glargine et 50 μ g/mL de lixiséna-tide, qui délivre de 10 à 40 UI d'insuline glargine associées à 5 à 20 μ g de lixiséna-tide. D'autre part, un stylo de couleur "olive" (Suliqua 100/33) contenant toujours 100 UI/mL d'insuline glargine, mais seulement 33 μ g/mL de lixiséna-tide, qui injecte de 30 à 60 unités d'insuline glargine associées à 10 à 20 μ g de lixiséna-tide. Cette double présentation permet ainsi au clinicien de choisir le rapport le plus adéquat, en fonction du traitement initial. Suliqua[®] 100/50 sera choisi chez les patients traités par antidiabétiques oraux (indication non remboursée en Belgique actuellement : voir plus loin) ou insuline basale entre 20 et 30 UI/jour tandis que Suliqua[®] 100/33 sera réservé aux patients déjà traités par insuline glargine à une posologie plus forte, entre 30 et 60 UI/jour. La titration de Suliqua[®] se fera facilement en fonction de la glycémie à jeun, comme le praticien et/ou le patient le font habituellement avec l'insuline basale (glargine, par exemple) et la posologie de lixiséna-tide suivra automatiquement jusqu'à une dose maximale journalière de 20 μ g, comme pour le Lyxumia[®].

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), Suliqua[®] est indiqué dans le traitement du DT2 chez l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association à la metformine quand la metformine seule ou associée à un autre antidiabétique oral ou à une insuline basale ne permet pas d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. Ceci est en accord avec les indications reprises dans le dernier consensus européen et américain publié fin 2018 pour la prise en charge de l'hyperglycémie du DT2 (6).

En Belgique, les conditions de remboursement en catégorie Af sont actuellement plus restrictives et limitées aux seules situations suivantes : traitement des patients atteints d'un DT2 avec un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m², insuffisamment contrôlés (taux d'HbA_{1c} $> 7,5$ %)

Figure 1. Représentation schématique des effets des trois modalités thérapeutiques (insuline basale seule, combinaison à ratio fixe insuline basale-AR GLP-1 et agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 [AR GLP-1] seul) en ce qui concerne trois paramètres d'efficacité et trois paramètres de tolérance.



par une insuline basale, associée ou non à un ou plusieurs antidiabétiques oraux. Par ailleurs, lorsque le Suliqua® est prescrit, il ne peut être associé à un autre analogue de l'insuline basale, une insuline prandiale, un AR GLP-1, un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine) et/ou un inhibiteur des SGLT2 (gliflozine). Au terme d'une période de traitement de 12 mois, la prolongation du traitement est accordée si le Suliqua® a permis une amélioration suffisante du contrôle glycémique, attestée par l'atteinte d'un taux d'HbA_{1c} < 7 % ou une diminution d'au moins 1 % par rapport à la valeur avant traitement. Les associations avec les médicaments interdits lors de la première demande, sus-mentionnés, restent non autorisées en cas de prolongation.

CONCLUSION

Le Suliqua® (iGlarLixi) est une combinaison à ratio fixe de l'insuline basale de référence glargine U100 et d'un AR GLP-1, le lixisénatide. Les deux médicaments exercent des actions complémentaires, le premier ciblant plutôt la glycémie à jeun, le second plutôt la glycémie post-prandiale (Figure 1). Il en résulte un meilleur contrôle glycémique global, sans accroître sensiblement le risque hypoglycémique et avec un effet favorable sur le poids. Les troubles digestifs attribués au lixisénatide sont minimisés par sa titration progressive dans la combinaison à ratio fixe, titration basée sur la glycémie à jeun, comme il est habituel de le faire pour l'insuline basale glargine. Les conditions de remboursement actuellement admises en Belgique sont plus restrictives que les indications reconnues par l'EMA et les propositions faites dans le consensus de l'EASD-ADA (6).

BIBLIOGRAPHIE

1. Fery F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 361-368.
2. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2: entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liege*, 2007, **62** (N° spécial), 40-46.
3. Philips JC, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 419-423.
4. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 217-221.
5. Meier JJ.— GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, **8**, 728-742.
6. Scheen AJ, Paquot N.— Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 629-633.
7. 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**, 562-568.
8. Scheen AJ, Paquot N.— Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 156-161.
9. Blumer I, Pettus JH, Santos Cavaiola T.— Fixed-ratio combination therapy for type 2 diabetes: the top ten things you should know about insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist combinations. *Postgrad Med*, 2018, **130**, 375-380.
10. Scheen AJ, Mathieu C.— Combinaison en proportion fixe insuline basale degludec-liraglutide (Xultophy®). *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 526-532.
11. Scott LJ.— Insulin glargine/lixisenatide: a review in type 2 diabetes. *Drugs*, 2017, **77**, 1353-1362.
12. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Insuline glargine (Lantus®). *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 110-114.

13. Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, et al.— The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. *Drugs*, 2014, **74**, 911-927.
14. Scheen AJ, Mathieu C, Nobels F.— Instauration et optimisation d'une insulinothérapie en médecine générale : InsuStar, une étude observationnelle prospective belge dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 423-431.
15. Scheen AJ.— Insuline glargine 300 U/mL (Toujeo®). *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 101-107.
16. Scheen AJ.— Le lixisénatide (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 102-109.
17. Kapitzka C, Forst T, Coester HV, et al.— Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 642-649.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.— Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 2247-2257.
19. Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR, et al.— Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: the LixiLan proof-of-concept randomized trial. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 1579-1586.
20. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al.— Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 2026-2035.
21. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al.— Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 1972-1980.
22. Davies MJ, Leiter LA, Guerci B, et al.— Impact of baseline glycated haemoglobin, diabetes duration and body mass index on clinical outcomes in the LixiLan-O trial testing a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) vs insulin glargine and lixisenatide monocomponents. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 1798-1804.
23. Aronson R, Umpierrez G, Stager W, et al.— Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2018, doi: 10.1111/dom.13580. [Epub ahead of print].
24. Frias J, Puig Domingo M, Meneghini L, et al.— More patients reach glycaemic control with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) than with basal insulin at 12 weeks of treatment: A post hoc time-to-control analysis of LixiLan-O and LixiLan-L. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 2314-2318.
25. Handelsman Y, Chovanec C, Dex T, et al.— Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2018, Nov 30. pii: S1056-8727(18)30601-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.11.009. [Epub ahead of print].
26. Frias JP, Lorenz M, Roberts M, et al.— Impact of lixisenatide dose range on clinical outcomes with fixed-ratio combination iGlarLixi in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2018, Oct 26:1-15. doi: 10.1080/03007995.2018.1541316. [Epub ahead of print].
27. Trujillo JM, Roberts M, Dex T, et al.— Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 2690-2694.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : andre.scheen@chuliege.be