VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT
Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2

A.J. Scheen (1), N. Paquot (2)

Résumé : Compte tenu de l'histoire naturelle du diabète de type 2 et de l'augmentation de l'espérance de vie, un nombre croissant de patients sont traités par insuline après échec des antidiabétiques oraux. Les recommandations internationales privilégient le recours à une insuline basale, le plus souvent avec le maintien de la metformine. Si ce traitement ne permet pas d'atteindre les objectifs glycémiques, il convient d'optimiser la prise en charge. Cette vignette clinique permet de discuter les avantages et les inconvénients de trois options thérapeutiques : le passage de l'insuline basale à un schéma basal-plus puis basal-bolus, l'ajout d'un autre antidiabétique oral, soit un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptine), soit un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozine) ou encore la combinaison d'une insuline basale avec un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1.
Mots-clés : *Diabète de type 2 - Insuline basale - Agoniste des récepteurs du GLP-1 - Inhibiteur de la DPP-4 - Inhibiteur des SGLT2 - Schéma basal-bolus*

Optimizing basal insulin therapy in type 2 diabetes
Summary : Because of the natural history of type 2 diabetes and the increasing life expectancy, more and more patients are treated with insulin after failure of oral therapy. International guidelines give the preference to basal insulin, most often while maintaining metformin. If this treatment does not allow to reach the glycaemic objectives, optimizing therapy is mandatory. This clinical case offers the opportunity of discussing both advantages and disadvantages of three therapeutic options : the shift from basal insulin to a basal-plus or a basal-bolus insulin regimen, the addition of another oral glucose-lowering agent, either a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (gliptin) or an inhibitor of cotransporters sodium-glucose type 2 cotransporters (gliflozin), or the combination of basal insulin and a glucagon-like peptide-1 receptor agonist.
Keywords : *Basal-bolus regimen - Basal insulin - DPP-4 inhibitor - GLP-1 receptor agonist - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes*

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie évolutive qui, outre la présence d'une insulinorésistance, se caractérise par un épuisement progressif de la fonction insulinosécrétoire pancréatique (1). Il en résulte que la prise en charge thérapeutique nécessite généralement une intensification progressive du traitement pharmacologique, en plus des mesures hygiéno-diététiques. Cette stratégie a été résumée dans un article rapportant les propositions de traitement de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) début 2015 (2).

Les diverses étapes de prise en charge thérapeutique ont été illustrées et commentées dans trois vignettes cliniques précédentes : le traitement d'un patient DT2 nouvellement diagnostiqué (3), le traitement après échec de la metformine en monothérapie (4) et le traitement après un échec d'une bithérapie metformine plus sulfamide (5). Dans de nombreux cas, l'épuisement de la fonction insulinosécrétoire aboutira à la nécessité d'instaurer une insulinothérapie (6). Selon les recommandations précédemment citées (2), il est proposé de débuter par la prescription d'une insuline basale, avec, le plus souvent, sauf contre-indication, le maintien de la metformine. Cependant, ce traitement peut, tôt ou tard, se révéler insuffisant pour rencontrer les objectifs glycémiques. Se pose alors la question de savoir comment intensifier le traitement anti-hyperglycémiant, en alliant efficacité, sécurité et coût, le tout dans une approche personnalisée centrée sur le patient (2).

Cette vignette clinique a pour but de commenter les diverses options pharmacologiques qui s'offrent au praticien pour améliorer le contrôle glycémique d'un patient DT2 déjà traité par insuline basale et metformine (Figure 1) (7).

Vignette clinique

Monsieur Y, 63 ans, présente un DT2 connu depuis une dizaine d'années, dans un contexte familial et d'excès pondéral de longue date. Il a d'abord été traité par un renforcement des mesures hygiéno-diététiques et par metformine à doses progressivement croissantes jusqu'à 3 x 850 mg/jour, ce qui a permis d'abaisser transitoirement le taux d'hémoglobine glyquée

(1) Professeur ordinaire honoraire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.
(2) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

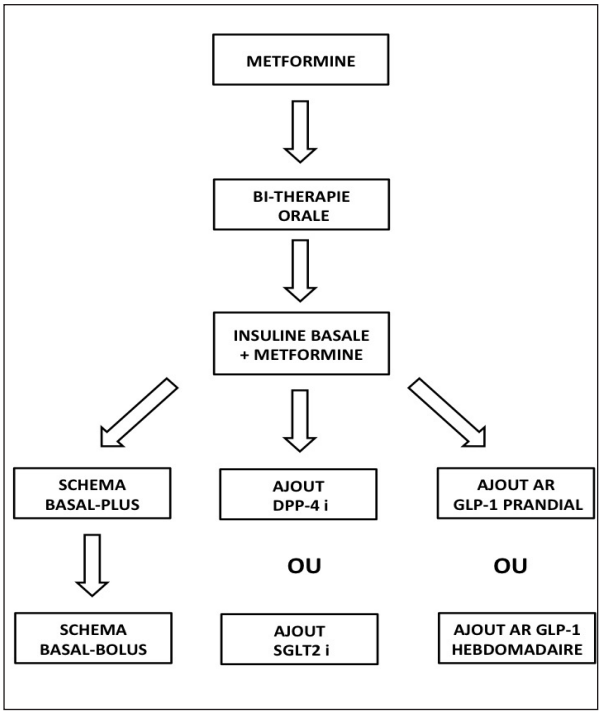

Figure 1. Illustration des diverses possibilités pharmacologiques pour optimiser un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. DPP-4i : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptine). SGLT2i : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozine). AR GLP-1 : Agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1.

(HbA_{1c}) de 8,0 % à 7,2 %. Après deux années, le taux d'HbA_{1c} s'est à nouveau élevé à 8,2 %, ce qui a conduit à ajouter un sulfamide hypoglycémiant. Après une bonne évolution initiale, le contrôle glycémique s'est détérioré après 2 à 3 ans de suivi et le patient a été placé sous insuline. Le médecin a prescrit une insuline basale de type NPH («Neutral Protamine Hagedorn»), en commençant par 10 unités au coucher tout en poursuivant les antidiabétiques oraux. La doses d'insuline a été progressivement augmentée jusqu'à 26 unités au coucher, tout en poursuivant la metformine et en arrêtant le sulfamide. Après un bon contrôle glycémique, mais grevé d'une prise de poids de 5 kg, le patient a vu les glycémies augmenter avec un dernier contrôle d'HbA_{1c} de 8,3 %. L'examen clinique révèle un poids de 85 kg pour 170 cm, soit un indice de masse corporelle de 29,4 kg/m², avec un tour de taille de 106 cm et une pression artérielle de 145/90 mmHg. Le bilan des complications oculaires, rénales et cardiovasculaires s'avère actuellement négatif. Le médecin traitant s'interroge sur la meilleure façon d'optimiser la prise en charge.

Questions posées

1. Décrivez et justifiez brièvement les diverses modalités possibles d'intensification de l'insulinothérapie.

2. Si l'insuline basale est maintenue, quels antidiabétiques oraux pourraient être éventuellement associés ? Justifiez brièvement.

3. Si l'insuline basale est maintenue, quel autre médicament injectable pourrait être associé ? Justifiez brièvement.

Réponses aux questions posées

1. Décrivez et justifiez brièvement les diverses modalités possibles d'intensification de l'insulinothérapie

La première étape consiste à optimiser l'insulinothérapie basale proprement dite. D'abord, il faut vérifier qu'une titration adéquate a bien été réalisée visant à contrôler la glycémie à jeun selon le concept «treat-to-target». Différents schémas de titration ont été validés, soit réalisés à intervalles réguliers par l'équipe soignante, soit selon un algorithme décisionnel préétabli qui peut être implémenté par le patient lui-même (6).

La seconde étape est d'analyser l'intérêt de changer d'insuline basale. Dans le cas particulier de la vignette, le patient est sous insuline NPH. Cette insuline, injectée au coucher, est susceptible d'avoir une action trop importante dans la nuit, exposant ainsi à des hypoglycémies nocturnes (ce qui empêche une titration adéquate), mais de ne pas couvrir correctement la fin de nuit, exposant le sujet à une hyperglycémie au lever. Des insulines basales avec un meilleur profil ont été commercialisées, dont le leader du marché est, incontestablement, l'insuline glargine. Cette insuline a d'abord été disponible sous la forme de préparations à 100 U/ml (Lantus®) (8), et est maintenant disponible sous la forme d'un biosimilaire (Abasaglar®). Plus récemment, l'insuline glargine a été mise à la disposition des médecins sous la forme d'une préparation plus concentrée, à 300 U/ml (Toujeo®), dotée de propriétés pharmacocinétiques plus favorables (9). D'une façon générale, l'insuline glargine, par rapport à l'insuline NPH, a un profil d'action plus plat et plus reproductible, couvre mieux les 24 heures, avec un moindre risque hypoglycémique démontré, en particulier durant la période nocturne et le bénéfice est encore plus

marqué avec l'insuline Toujeo® (9). L'expérience clinique montre que la titration de cette insuline pour contrôler au mieux la glycémie à jeun est plus facile qu'avec l'insuline NPH. Ceci s'explique par un moindre risque d'hypoglycémie nocturne qui constitue un frein à une titration efficace.

La troisième étape vise à renforcer l'action de l'insuline basale, sensée couvrir les périodes à distance des repas, par l'ajout d'une insuline à action rapide (ou d'un analogue de l'insuline à action ultra-rapide), appelée à maîtriser l'apport glucidique en rapport avec les repas. On peut commencer par l'ajout d'un seul bolus d'insuline avant le repas le plus hyperglycémiant de la journée (variable d'un patient à l'autre en fonction des habitudes alimentaires) : cette approche est appelée le schéma «basal-plus». Si cela s'avère insuffisant, il faut alors ajouter un deuxième, voire un troisième bolus d'insuline à action rapide : l'évolution se fait alors vers un schéma dit «basal-bolus» (10).

Enfin, une autre alternative est de remplacer l'insuline basale par deux injections d'insuline prémixée, généralement avant le repas du matin et du soir. Cette solution a cependant le désavantage d'être moins flexible dans l'ajustement précis des doses d'insuline à action lente et rapide en fonction du profil glycémique du patient (2). Elle a été associée également à un risque accru d'hypoglycémie et de prise de poids, bien que l'analyse comparative des deux schémas insuliniques donne des résultats différents selon les études publiées et, finalement, sensiblement équivalents (11, 12).

Dans le cas particulier du patient de cette vignette, l'insuline NPH pourrait être remplacée par de l'insuline Toujeo®, avec un nouvel essai de titration, tout en insistant à nouveau sur les mesures hygiéno-diététiques. En cas de réponse insuffisante, un analogue de l'insuline rapide pourrait être ajouté avant le repas le plus hyperglycémiant avant, si nécessaire, de passer à un schéma basal-bolus.

2. Si l'insuline basale est maintenue, quels antidiabétiques oraux pourraient être éventuellement associés ? Justifiez brièvement

Une autre possibilité d'intensification thérapeutique est d'ajouter à l'insuline basale un antidiabétique oral. Le maître-étalon incontesté est la metformine qui permet d'améliorer le contrôle glycémique sans faire prendre de poids et sans provoquer des hypoglycémies, que du contraire (2). Dans le cas particulier de ce patient, il bénéficie déjà de cette association insuline basale-metformine.

Le recours à un sulfamide n'est plus guère recommandé en raison d'un risque accru d'hypoglycémie et d'une sécurité cardiovasculaire restant contestée (13). L'ajout de la pioglitazone (Actos®) n'est pas remboursée en combinaison à l'insuline en Belgique, même si l'association s'avère potentiellement intéressante (14). La prescription d'un inhibiteur des alpha-glucosidases digestives, comme l'acarbose (Glucobay®), permettrait de mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale et de limiter le risque d'hypoglycémie à distance des repas. La mauvaise tolérance digestive limite cependant l'utilisation de cet antidiabétique oral qui n'est d'ailleurs pas remboursé en Belgique et n'est pas repris dans les recommandations de l'ADA-EASD (2).

La commercialisation des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), mieux connus sous le nom de gliptines (15), ouvre de nouvelles possibilités thérapeutiques. Leur place dans le traitement du DT2 a été discutée dans un article précédent (16). Par rapport à un sulfamide, les gliptines offrent l'avantage d'un risque hypoglycémique nettement diminué, d'une neutralité pondérale et d'une plus grande facilité d'utilisation (une prise par jour et pas de titration à l'instauration du traitement), en ce compris chez les patients avec une insuffisance rénale. Elles ont, par ailleurs, démontré leur sécurité cardiovasculaire dans plusieurs grands essais cliniques prospectifs, y compris chez des patients DT2 déjà traités par insuline (17). La réduction du taux d'HbA_{1c} escomptée avec l'ajout d'une gliptine à une insuline basale (± metformine) est cependant relativement limitée, de l'ordre de 0,5 % en moyenne, et moins importante que lorsque l'inhibiteur de la DPP-4 est ajouté à la metformine (15). L'ajout d'une gliptine à une insuline basale (± metformine) peut donc être envisagé uniquement si le taux d'HbA_{1c} (± metformine) n'est pas trop éloigné de l'objectif fixé pour le patient.

La dernière possibilité est d'ajouter un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) rénaux, appelé aussi gliflozine (18). Ce type de médicament, en favorisant une glucosurie, améliore le contrôle glycémique, tout en faisant perdre du poids. De plus, l'effet natriurétique concomitant s'accompagne d'une baisse de la pression artérielle et un effet hypouricémiant a également été démontré. Les résul-

tats de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, démontrant une protection cardiovasculaire (19) et rénale (20), ouvrent de nouvelles perspectives. C'est d'autant plus intéressant que les patients DT2 requérant une insulinothérapie basale ont, le plus souvent, une longue durée de diabète avec, potentiellement, une atteinte cardiovasculaire et/ou rénale. Ainsi, les inhibiteurs des SGLT2 peuvent dorénavant être proposés comme une alternative intéressante aux inhibiteurs de la DPP-4, au moins chez les patients avec un profil de risque cardiovasculaire (16). Rappelons cependant que les gliflozines, contrairement aux gliptines, ne peuvent être prescrites actuellement chez les patients DT2 avec un débit de filtration glomérulaire estimé en-dessous de 60 ml/min/1,73 m². Un intérêt particulier peut être trouvé chez le patient DT2 avec une insuffisance cardiaque compte tenu de l'effet natriurétique et des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME (19). En association avec l'insuline, les inhibiteurs des SGLT2 paraissent un peu plus efficaces que les inhibiteurs de la DPP-4, surtout si la glycémie est relativement élevée. Cette supériorité s'explique, sans doute, par le fait que leur mode d'action est indépendant du fonctionnement de la cellule bêta. Par contre, celui des gliptines dépend, au moins partiellement, de l'effet incrétine de stimulation de l'insulinosécrétion, moins efficace chez les patients insulino-traités avec une cellule bêta défaillante.

Les manifestations indésirables liées à ces deux nouvelles options médicamenteuses dans le traitement du DT2 ainsi que les précautions d'emploi inhérentes à leur prescription ont été discutées dans un article précédent de la revue (21). Enfin, il existe des arguments pour combiner un inhibiteur de la DPP-4 et un inhibiteur des SGLT2, comme déjà discuté précédemment (21, 22). Cependant, pour des raisons essentiellement budgétaires, la prescription de ces deux classes pharmacologiques simultanément n'est pas remboursée actuellement en Belgique.

Dans le cas particulier du patient de la présente vignette, compte tenu de la valeur de l'HbA_{1c}, de l'excès de poids, aggravé par l'insulinothérapie, d'une pression artérielle limite supérieure et d'une fonction rénale normale, on pourrait donner la préférence à un inhibiteur des SGLT2 plutôt qu'à un inhibiteur de la DPP-4, même s'il n'existe pas d'antécédents cardiovasculaires connus.

3) Si l'insuline basale est maintenue, quel autre médicament injectable pourrait être associé ? Justifiez brièvement

Plutôt que de passer à un schéma basal-plus, voire basal-bolus, les dernières recommandations européennes et américaines ouvrent la voie à un traitement combinant une insuline basale et un agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) (2). Rappelons que le GLP-1 est une hormone incrétine qui stimule la sécrétion d'insuline mais aussi réduit la sécrétion de glucagon, les deux de façon gluco-dépendante (ce qui limite le risque hypoglycémique). Par ailleurs, les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisent également l'appétit par un effet central (comme avec le liraglutide) ou par un effet périphérique de ralentissement de la vidange gastrique (comme avec l'exénatide ou le lixisénatide). Cette combinaison a démontré divers avantages par rapport à un schéma basal-bolus, avec, dans les différentes études comparatives disponibles, une meilleure réduction du taux d'HbA_{1c}, une diminution notable des besoins en insuline, un moindre risque d'hypoglycémies et une perte de poids contrastant avec la prise pondérale généralement observée avec l'intensification du traitement par un schéma insulinique basal-bolus (23). La complémentarité est évidente puisque l'insuline basale cible préférentiellement la glycémie à jeun tandis que l'agoniste des récepteurs du GLP-1 vise plus particulièrement à contrôler l'hyperglycémie post-prandiale (23). Cette combinaison thérapeutique s'avère cependant plus onéreuse. Par contre, elle nécessite moins de mesures d'autosurveillance glycémique qu'un schéma basal-bolus et l'éducation thérapeutique est, en général, facilitée.

Plusieurs agonistes des récepteurs du GLP-1 sont déjà remboursés en association avec l'insuline basale en Belgique, l'exénatide (Byetta®), le lixisénatide (Lyxumia®), l'albiglutide (Eperzan®). La commercialisation de formulations à injection hebdomadaire pourrait favoriser le recours à cette approche thérapeutique à l'avenir, essentiellement pour des raisons de commodités pour le patient. Enfin, signalons que diverses combinaisons fixes «insuline basale-agoniste des récepteurs du GLP-1» ont été admises sur le marché pour le traitement du DT2 par l'Agence Européenne du Médicament en une injection par jour : il s'agit de l'IdegLira (combinaison fixe d'insuline dégludec et de liraglutide : Xultophy®) et du LixiLan (combinaison fixe d'insuline glargine et de lixisé-

Tableau I. Comparaison des avantages et désavantages des trois approches d'intensification thérapeutique après échec d'un traitement par insuline basale (± metformine)

Intensification	Schéma insulinique basal-plus puis basal-bolus	Ajout DPP-4i ou SGLT2i	Ajout AR GLP-1
Avantages	- Le plus maniable (titration jusqu'à l'objectif)	- Prise orale (le plus simple pour le patient) - Pas de prise de poids (DPP-4i) ou perte de poids (SGLT2i) - Excellente tolérance (DPP-4i) - Protection CV (SGLT2i)	- Peu de contrainte (surtout si injection hebdomadaire) - Perte de poids - Pas d'hypoglycémie - Réduction des besoins insuliniques
Désavantages	- Plus astreignant pour le patient - Besoin d'une éducation thérapeutique - Autosurveillance glycémique - Risque d'hypoglycémie - Risque de prise de poids	- Moins puissant (surtout DPP-4i) - Infections génitales (SGLT2i)	- Troubles digestifs (transitoires) - Coût plus élevé

DPP-4i : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptine). SGLT2i : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozine).
AR GLP-1 : Agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1. CV : cardiovasculaire.

natide : Suliqua®). Si ces préparations arrivent à obtenir leur remboursement en Belgique, il s'agira certainement là d'une nouvelle opportunité pour optimaliser la prise en charge du DT2 ne pouvant plus être traité avec succès par un traitement antidiabétique oral.

Dans le cas de la vignette, l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 représente certainement une option thérapeutique intéressante. En effet, il a été rapporté que l'ajout de lixisénatide, un agoniste des récepteurs du GLP-1 à courte durée d'action, permettait d'aussi bien contrôler l'hyperglycémie, mais sans faire prendre de poids et sans provoquer d'hypoglycémies, par comparaison à l'ajout d'une insuline à action rapide pré-prandiale (24).

Conclusion

Le médecin dispose maintenant de plusieurs options thérapeutiques pour optimiser un traitement par insuline basale si ce dernier ne réussit pas à atteindre l'objectif glycémique fixé en termes dHbA_{1c}, objectif à individualiser en fonction du profil clinique de chaque patient DT2 (Tableau I). Comme discuté dans les réponses aux trois questions relatives à cette vignette clinique, chaque solution offre des avantages mais est aussi potentiellement grevée d'inconvénients. Il convient donc de discuter avec le patient de cette balance avantages/inconvénients de façon à choisir de concert la meilleure option thérapeutique. Il faudra ensuite surveiller régulièrement l'impact clinique de la solution choisie, quitte à changer d'option si les résultats ne sont pas jugés satisfaisants.

Bibliographie

1. Fery F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 361-368.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege,* 2015, **70**, 122-128.
3. De Flines J, Radermecker RP, Jandrain BJ, et al.— Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 109-114.
4. Scheen AJ, Paquot N.— Quelle combinaison d'antidiabétiques oraux pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous metformine? *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 170-175.
5. Scheen AJ, Paquot N.— Options thérapeutiques pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous l'association metformine-sulfamide. *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 215-221.
6. 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.
7. Meneghini LF.— Intensifying insulin therapy: what options are available to patients with type 2 diabetes? *Am J Med*, 2013, **126**, S28-37.
8. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Insuline glargine (Lantus®). *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 110-114.
9. Scheen AJ.— Insuline glargine 300 U/mL (Toujeo®). *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 101-107.
10. Owens DR.— Stepwise intensification of insulin therapy in type 2 diabetes management--exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabet Med*, 2013, **30**, 276-288.
11. Scheen AJ, Schmitt H, Jiang HH, et al.— Individualizing treatment of type 2 diabetes by targeting postprandial or fasting hyperglycaemia : response to a basal vs a premixed insulin regimen by HbA_{1c} quartiles and ethnicity. *Diabetes Metab*, 2015, **41**, 216-222.

12. Downie M, Kilov G, Wong J.— Initiation and intensification strategies in type 2 diabetes management: a comparison of basal plus and premix regimens. *Diabetes Ther*, 2016, **7**, 641-657.

13. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Light PE, et al.— Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 523-532.

14. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.— Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 2163-2171.

15. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2015, **16**, 43-62.

16. Scheen AJ.— Comment je traite ... A propos du positionnement des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 593-599.

17. Scheen AJ, Paquot N.— TECOS : confirmation de la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 511-516.

18. Scheen AJ.— Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, **75**, 33-59.

19. Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.

20. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, et al.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.

21. Scheen AJ, Paquot N.— La vignette thérapeutique de l'étudiant. Le choix entre un inhibiteur de la DPP-4 et un inhibiteur des SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 579-585.

22. Scheen AJ, Paquot N.— Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2016, **12**, 1384-1388.

23. Scheen AJ, Paquot N.— Intérêt d'une combinaison agoniste des récepteurs du GLP-1 et insuline basale dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2014, **10**, 1549-1554.

24. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al.— Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes : the GetGoal Duo-2 trial. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 1318-1328.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Médecine, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be