



HAL
open science

**Prescription de l'association fixe insuline
degludec/liraglutide chez les diabétiques de type 2 en
pratique médicale courante dans les Alpes Maritimes :
étude ancillaire de l'étude nationale prospective
multicentrique FOXYs**

Charlotte Roure

► **To cite this version:**

Charlotte Roure. Prescription de l'association fixe insuline degludec/liraglutide chez les diabétiques de type 2 en pratique médicale courante dans les Alpes Maritimes : étude ancillaire de l'étude nationale prospective multicentrique FOXYs. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02386814

HAL Id: dumas-02386814

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02386814>

Submitted on 29 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

**PRESCRIPTION DE L'ASSOCIATION FIXE INSULINE
DEGLUDEC/LIRAGLUTIDE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2 EN
PRATIQUE MÉDICALE COURANTE DANS LES ALPES MARITIMES : ÉTUDE
ANCILLAIRE DE L'ÉTUDE NATIONALE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE
FOXYs**

Thèse d'exercice de Médecine présentée et soutenue publiquement

Le 24 septembre 2019

Par Charlotte Roure

Née le 2 octobre 1990 à Ettelbruck

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Membres du jury :

Président :	Mr le Professeur Vincent Esnault
Assesseurs :	Mr le Professeur Jean-Paul Fournier
	Mme le Docteur Stéphanie Pallé
	Mme le Docteur Anne-Gaëlle Decoux-Poullot
Directeur de thèse :	Mr le Professeur Nicolas Chevalier

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Doyen

Pr. BAQUÉ
Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA jean

Etudiants

M. JOUAN

Robin Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS

Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE

Danièle Directrice administrative des services

Mme CALLEA

Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	11
II.	MATÉRIEL ET METHODES	17
III.	RÉSULTATS	21
1.	Données générales concernant l'inclusion et le suivi	21
2.	Circonstances et modalités de prescription d'IDegLira	21
2.1.	Caractéristiques de la population à l'inclusion	21
2.2.	Traitements anti-diabétiques antérieurs la prescription d'IDegLira	25
2.3.	Associations des traitements anti-diabétiques à l'initiation d'IDegLira	26
2.4.	Objectif initial de la prescription et dose initiale d'IDegLira	28
2.5.	Adaptation initiale des traitements anti-diabétiques suite à l'introduction d'IDegLira	28
2.6.	Mise en place d'une titration d'IDegLira	29
3.	Description des objectifs secondaires de l'étude	30
3.1.	Evolution des paramètres métaboliques au cours du suivi	30
3.1.1.	A 6 mois	30
3.1.2.	A 12 mois	31
3.1.3.	A 18 mois	32
3.1.4.	A 24 mois	33
3.1.5.	Histogrammes	34
3.2.	Evolution des paramètres métaboliques entre chaque suivi	36

3.2.1. Résultats	36
3.2.2. Histogrammes	37
4. Evolution des complications du DT2 et des FDRCV au cours du suivi	39
4.1. Evolution des complications du DT2	39
4.2. Modifications des FDRCV	40
5. Evolution du traitement par IDegLira au cours du suivi	40
5.1. Dose d'IDegLira	40
5.2. Titration d'IDegLira	41
5.3. Arrêt d'IDeglira : causes et durée du traitement	41
5.4. Observance du traitement et des règles hygiéno-diététiques	42
5.5. Tolérance d'IDegLira et difficulté à la titration	43
5.6. Modifications des traitements anti-diabétiques associés à IDegLira	44
IV. DISCUSSION	45
V. CONCLUSION	53
VI. BIBLIOGRAPHIE	55
VII. ANNEXES	60

ANNEXES 1 ET 2

SERMENT D'HIPPOCRATE

RÉSUMÉ

I. INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) se caractérise par la présence d'une insulino-résistance associée à une perte progressive de l'insulinosécrétion à l'origine d'une hyperglycémie chronique. Il représente environ 90% des diabètes sucrés (1).

Le DT2 est une pathologie fréquente, avec une prévalence parfois comparée à celle d'une pandémie. Selon la Fédération Internationale du Diabète (*International Diabetes Federation*, IDF), sa prévalence atteint 425 millions de personnes dans le monde en 2017 (7,3% des 20-79 ans en France). La prévalence du DT2 dans les Alpes Maritimes était de 5,25% en 2016 d'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) (2). De façon plus préoccupante, l'IDF estime que cette prévalence est en constante progression et qu'il y aura près de 630 millions de diabétiques en 2045, soit 1 adulte touché sur 10 (3). Cette augmentation s'explique par le vieillissement de la population et la progression de l'obésité, facteurs clés du développement du DT2.

L'hyperglycémie prolongée est responsable d'atteintes micro- et macro-angiopathiques à l'origine de complications invalidantes et irréversibles telles que les maladies cardiovasculaires (risque multiplié par 2 à 3) (4), la neuropathie périphérique, facteur majeur de plaies de pied (1 amputation est pratiquée toutes les 20 secondes à travers le monde) (5), la néphropathie (l'incidence des maladies rénales au stade terminal est 10 fois plus importante) (6), et la rétinopathie (1^{ère} cause de cécité avant 65 ans) (7). Ces complications sont à l'origine d'une surmortalité et on estime que 4 millions de personnes âgées entre 20 et 79 ans sont décédées directement du diabète et/ou de ses complications en 2017, soit un décès toutes les 8 secondes (3).

Au cours des dernières années, de nombreuses avancées ont été observées, notamment dans le domaine thérapeutique. La prise en charge se tourne désormais vers une approche individualisée, notamment en prenant en compte les comorbidités et le mode de vie du patient (8, 9). La stratégie médicamenteuse actuelle, en parallèle de la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, consiste en la prescription d'un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) en première intention, la metformine étant la molécule de choix initiale. Si le résultat glycémique n'est toujours pas satisfaisant, il est recommandé d'introduire un traitement

injectable par analogue du GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) avant la mise sous insuline basale, alors que ce type de molécule était habituellement réservé en troisième ou quatrième intention, principalement chez des patients obèses (IMC > 30 kg/m²) (10).

Le GLP-1 est une hormone sécrétée par l'intestin grêle, au niveau de l'iléon terminal, et joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie glucidique en stimulant la sécrétion d'insuline de manière glucose dépendante par les cellules bêta-pancréatiques en réponse à un apport glucidique par voie orale. Le GLP-1 a également un effet satiétogène par ralentissement de la vidange gastrique et permet ainsi, potentiellement, de réguler le poids (11). Il a été démontré que le système des incrétines, dont fait partie le GLP-1, est déficient dans le DT2 ce qui rend les propriétés pharmacologiques des analogues du GLP-1 (et des inhibiteurs de la DPP-4) intéressantes dans ce cas (12).

Depuis 2008, suite aux publications sur les potentiels effets néfastes de la rosiglitazone, la FDA (*Food and Drug Administration*) exige que chaque molécule anti-diabétique ait prouvé son innocuité cardio-vasculaire avant de pouvoir accéder au marché (13), indépendamment du contrôle glycémique. Les bénéfices des analogues du GLP-1 sur la mortalité cardiovasculaire des patients DT2 en prévention secondaire ont été démontrés dans plusieurs études récentes. Le critère de jugement principal utilisé, appelé MACE (pour *Major Adverse Cardiac Events*), intègre la survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal. Plusieurs études sont actuellement disponibles dont :

- L'étude LEADER incluant plus de 9000 diabétiques qui a démontré en 2016 une diminution significative du risque cardio-vasculaire de 13% dans le groupe traité par liraglutide par rapport au groupe contrôle (14), sur une durée moyenne de suivi de 3,8 ans.
- L'étude SUSTAIN-6 qui a évalué le sémaglutide chez 3297 diabétiques de type 2 et a rapporté également une diminution significative du risque cardio-vasculaire de 26% dans le groupe traité sur une période de suivi de 2,1 ans (15).

L'efficacité du dulaglutide a été comparée à d'autres traitements antidiabétiques dans le programme de développement clinique AWARD qui a analysé plus de 4000 patients DT2 (16).

D'autres molécules comme le lixisénatide (17), l'exénatide (18) et l'albiglutide (19) ont été étudiées. Certaines d'entre elles (le liraglutide, le dulaglutide, l'exénatide et le sémaglutide)

sont disponibles en France.

Un résumé des études ayant analysé l'impact cardiovasculaire des différents analogues du GLP-1 est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1. Études de sécurité cardiovasculaire menées avec les analogues du GLP-1

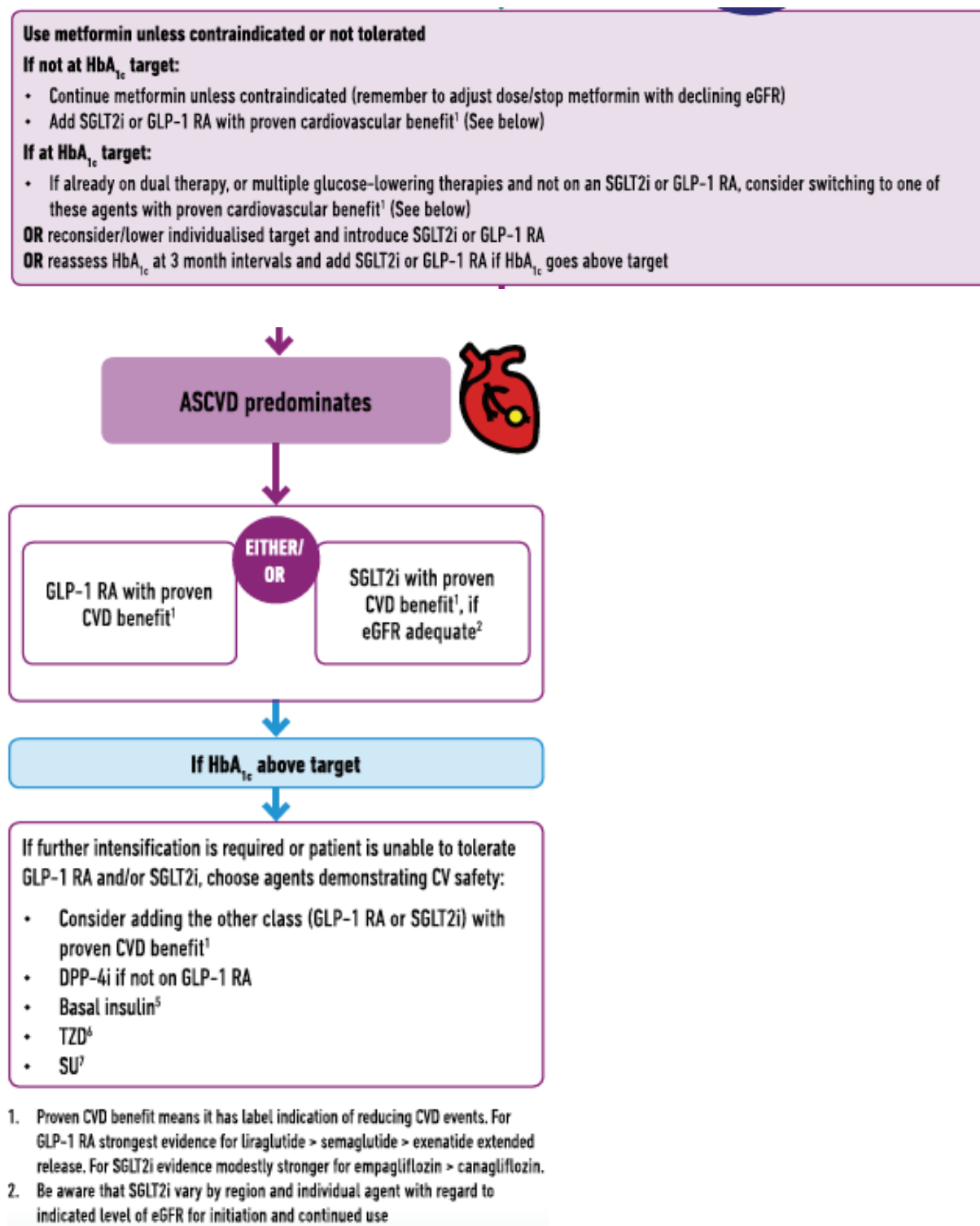
ÉTUDES	Année	Molécule	Sujets	Suivi ¹	Critère	HR ²	Valeur p ³
ELIXA	2015	Lixisenatide	6068	2,1 ans	MACE ⁴	1,02	0,81
LEADER	2016	Liraglutide	9340	3,8 ans	MACE	0,87	0,01
SUSTAIN-6	2016	Semaglutide	3297	2,1 ans	MACE	0,74	0,001
EXSCEL	2017	Exénatide	14 752	3,2 ans	MACE	0,91	0,06
HARMONY	2018	Albiglutide	9463	1,6 ans	MACE	0,78	0,006
REWIND (20)	2018	Dulaglutide	9901	5,4 ans	MACE	0,88	0,026

1. Suivi médian, 2. Hazard ratio, 3. Significatif si $p < 0,05$, 4. MACE + hospitalisation pour angor instable

Ces nouvelles données de sécurité cardiovasculaire ont conduit les principales sociétés savantes à réviser leurs recommandations de prise en charge du DT2, avec un recours précoce aux analogues du GLP-1, dès l'échec de monothérapie par metformine, dans des conditions précises (patient obèse ou en situation de prévention cardiovasculaire secondaire) (8, 9).

Néanmoins, il est assez classique qu'une bithérapie metformine-analogue du GLP-1 ne soit pas suffisante, et que l'ajout d'une insulinothérapie basale soit indispensable pour atteindre l'objectif glycémique (Schéma 1).

Schéma 1. Choix du traitement antidiabétique chez les DT2 avec maladie cardiovasculaire établie d'après les recommandations américaines et européennes de 2018 (8).



A ce jour, en France, il existe une seule association fixe d'une insuline basale (insuline degludec) et d'un agoniste du GLP-1 (liraglutide), mise sur le marché en septembre 2016, permettant l'administration des deux molécules en une injection sous-cutanée quotidienne unique.

Cette association fixe (IDegLira) peut faciliter l'observance du patient. Elle a été testée dans plusieurs situations à travers le programme de développement clinique DUAL, où elle a été comparée à :

- l'insuline degludec et au liraglutide chez des patients DT2 traités par metformine et pioglitazone (étude DUAL-I) (21) ;
- l'insuline degludec chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine et l'insuline basale (étude DUAL-II) (22) ;
- un placebo chez des patients DT2 non contrôlés par un traitement associant la metformine et un analogue du GLP-1 (étude DUAL-III) (23) ;
- un placebo chez des patients DT2 traités par un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à la metformine (étude DUAL-IV) (24) ;
- l'insuline glargine chez des patients DT2 traités par la metformine et l'insuline glargine (étude DUAL-V) (25) ;
- un schéma insulinique basal bolus chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine et l'insuline glargine (étude DUAL-VII) (26).
- l'insuline glargine U100 chez les patients DT2 traités par antidiabétiques oraux (étude DUAL VIII) (27).
- aux inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose type 2 (iSGLT2) chez des patients DT2 +/- traités par antidiabétiques oraux (étude DUAL IX) (28).

Malgré des résultats positifs dans toutes les études précédentes, cette association IDegLira est indiquée, en France, dans le traitement du DT2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des ADO lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (29).

Nous savons que les prescripteurs ne suivent pas toujours les indications françaises de l'IDegLira car très différentes des recommandations européennes et internationales. En effet, un large panorama des modalités de prescription de ce traitement est disponible. Par exemple, un consensus récent de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) recommande un traitement par un analogue du GLP-1 dès

l'échec de la metformine en monothérapie chez les DT2 en prévention secondaire (8).

L'objectif de notre travail était donc de décrire en vie courante l'utilisation de l'association fixe d'IDegLira chez les patients DT2 dans les Alpes Maritimes.

II. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude ancillaire de l'étude nationale prospective multicentrique (10 centres en France) FOXY's (French Observational Xultophy Study) que nous avons poursuivie sur une période de 24 mois.

Cette dernière avait pour objectifs d'analyser les circonstances de prescription et les modalités d'instauration du traitement par IDegLira en situation de pratique courante en France en tenant compte des indications et du périmètre de remboursement français. Au décours des 6 premiers mois de suivi, cette étude a également décrit les modalités d'adaptation posologique d'IDegLira ainsi que les modifications des traitements associés. Plusieurs paramètres métaboliques ont été recueillis dont l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et l'indice de masse corporelle (IMC) à l'initiation du traitement et à 6 mois.

Notre étude observationnelle, descriptive, non interventionnelle, prospective et multicentrique a été réalisée dans 3 centres :

- Service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice du Professeur Chevalier et du Professeur Sadoul,
- Cabinet médical d'endocrinologie de Mougins (du Docteur Hadjali, Docteur Blaimont, Docteur Cupelli et du Docteur Issa-Sayegh),
- Cabinet médical d'endocrinologie de Nice (du Docteur Pallé et du Docteur Bec-Roche).

Le diabète était diagnostiqué selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé :

- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L confirmée à deux reprises
- ou glycémie ≥ 2 g/L, à n'importe quel moment de la journée, associée à des signes cliniques d'hyperglycémie

La période d'inclusion débutait au moment de la date de commercialisation en France de l'IDegLira (9 septembre 2016) jusqu'au 30 septembre 2018. Tous les patients ayant bénéficié d'une prescription d'IDegLira entre ces dates étaient éligibles.

Les critères d'inclusion définis dans notre étude étaient :

- diagnostic confirmé du DT2,
- âge supérieur à 18 ans,
- initiation d'un traitement par IDegLira en pratique courante durant la période comprise entre la date de commercialisation du produit en France et le 30 septembre 2018

L'objectif principal était l'étude des circonstances de prescription d'IDegLira chez les patients DT2 par des médecins diabétologues en situation de pratique courante dans les Alpes Maritimes.

Les objectifs secondaires comprenaient la description :

- des caractéristiques des sujets DT2 au moment de l'introduction du traitement par IDegLira,
- des modalités d'initiation du traitement par IDegLira : dose initiale, adaptation des traitements associés,
- des modalités de titration de l'IDegLira,
- du taux de maintien d'un traitement par IDegLira à 6, 12, 18, 24 mois après son introduction et décrire les causes éventuelles d'arrêt de ce traitement,
- de l'évolution de la dose de l'IDegLira entre l'initiation et la fin du suivi (jusqu'à 24 mois)
- de l'évolution de l'HbA1c et de l'IMC à 6, 12, 18, 24 mois après l'initiation du traitement,
- de l'évolution des traitements antidiabétiques associés (hors IDegLira) 6, 12, 18, 24 mois après l'initiation,
- du profil de tolérance sur la base des éléments déclarés dans le dossier du patient,
- de l'observance du patient (du traitement ou des règles hygiéno-diététiques)

Les données recueillies étaient les suivantes :

- au moment de l'introduction du traitement par IDegLira :

- sexe
- âge
- ancienneté du diabète
- facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) : hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, tabagisme
- poids, taille, calcul de IMC selon la formule de Quetelet ($\text{poids} / \text{taille}^2$), HbA1c, pression artérielle (PA) systolique (PAS) et diastolique (PAD)
- complications du DT2 associées : rétinopathie, neuropathie, néphropathie (insuffisance rénale et excrétion urinaire d'albumine), coronaropathie, AVC, artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI), artériopathie carotidienne ou antécédent d'endartériectomie carotidienne et hépatopathie métabolique.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était calculé à partir de la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). L'insuffisance rénale était modérée lorsque le DFG était compris entre 30 et 60 ml/min/1,73². L'insuffisance rénale était sévère lorsque le DFG était inférieur à 30 ml/min/1,73². La microalbuminurie était définie par un rapport protéinurie/créatinurie entre 30 et 300 mg/g. La protéinurie était définie par un rapport protéinurie/créatinurie supérieur à 300 mg/g.

Le diagnostic d'AOMI était posé sur l'examen clinique (claudication) et/ou sur le doppler. L'artériopathie carotidienne était définie par la présence d'athérome au doppler (sténosant ou non). La présence d'une stéatose, fibrose ou cirrhose hépatique définissait l'hépatopathie métabolique.

- traitements antidiabétiques préalables
 - motif d'introduction d'IDegLira, date de prescription, dose initiale, adaptation des traitements antidiabétiques associés et modalités de titration d'IDegLira.
- au moment des visites de suivi
- maintien ou non du traitement par IDegLira, dose, durée et modalités de la titration initiale, observance thérapeutique et des règles hygiéno-diététiques (RHD)

- en cas d'arrêt du traitement par IDegLira, cause et durée de traitement avant l'arrêt
- HbA1c, poids, IMC, PA systolique et diastolique
- traitements antidiabétiques associés
- profil de tolérance sur la base des éléments déclarés dans le dossier du patient

Les données à l'inclusion et au cours du suivi ont été recueillies dans le dossier médical du patient (informatisé ou dossier papier) lors de la prescription initiale d'IDegLira ou lors d'une admission du patient (consultation, hôpital de jour ou hospitalisation conventionnelle) survenant dans les 6, 12, 18, 24 +/- 2 mois suivant la prescription initiale.

Les patients étaient considérés comme perdus de vue s'il n'y avait plus de suivi dans le centre où le traitement par IDegLira a été initié. Les patients dont le suivi n'était pas régulier (délai entre les admissions au-delà de 6 +/- 2 mois) n'étaient pas considérés comme tel.

Au cours du suivi, si une donnée était manquante pour un patient alors celle-ci n'était pas prise en compte dans l'analyse statistique et n'a donc pu faire l'objet d'une comparaison avec celle au moment de l'inclusion ni avec celle du suivi précédent.

Nous avons utilisé le logiciel Excel® pour établir notre base de données. Les données de chaque patient ont été recueillies à partir du dossier médical et ont été collectées dans cette base de donnée.

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test t de Student apparié afin de comparer des données quantitatives et répétées sur les mêmes individus.

III. RÉSULTATS

1. Données générales concernant l'inclusion et le suivi

Durant la période d'inclusion, 146 patients ont bénéficié d'un traitement par IDegLira, parmi lesquels :

- 41 patients ont été inclus dans le service d'endocrinologie du CHU de Nice (28,1%)
- 80 patients dans le cabinet médical de Mougins (54,8%)
- 25 patients dans le cabinet médical de Nice (17,1%)

L'initiation d'IDegLira a le plus souvent été réalisée dans le cadre d'une consultation (76%). Celle-ci a été réalisée en hospitalisation conventionnelle dans 21,9% des cas et plus rarement en hospitalisation de jour (2,1%).

Sur les 146 patients traités par IDegLira, 126 se sont présentés au suivi du 6^{ème} mois (soit 86% de la population de départ), 102 au suivi du 12^{ème} mois (70%), 55 au suivi du 18^{ème} mois (38%) et 28 patients ont abouti le suivi au 24^{ème} mois (19%). Il y a eu au total 60 patients perdus de vue soit 41,1% de la cohorte. La perte de vue survenait majoritairement au 6^{ème} mois (20 patients).

La durée moyenne de suivi des patients était de 13,4 mois.

2. Circonstances et modalités de prescription d'IDegLira

2.1. Caractéristiques de la population à l'inclusion

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

La moyenne d'âge de notre population était de 65,9 ans (N=146). L'âge minimum était de 25 ans et maximum de 91 ans. La population comprenait 39,7% de femmes et 60,3% d'hommes.

En moyenne, le diagnostic de diabète était posé 19 ans avant l'instauration du traitement (N=134, donnée manquante pour 12 patients), allant de 3 à 49 ans.

Le poids moyen de la population était de 94,4 kg (N=125, donnée manquante pour 21 patients). L'IMC moyen de la population était de 32,9 kg/m², avec un maximum de 49,76 kg/m².

L'HbA1c moyenne au sein de la cohorte au moment de l'initiation du traitement était de 8,6% (N=143, donnée manquante pour 3 patients). L'HbA1c maximale était de 14,8% et la minimale de 6,1%.

En ce qui concerne la pression artérielle, la PAS moyenne était de 130,6 mmHg et PAD moyenne de 70,2 mmHg (N=87, donnée manquante pour 59 patients).

Une HTA était présente dans 78,5% des cas (N=144, donnée manquante pour 2 patients). L'HTA traitée représentait 76,4% de la population alors que 2,1% des patients n'étaient pas traités.

85,4% des patients avaient une dyslipidémie associée (N=144), traitée pour 88% des patients.

On notait un tabagisme actif dans 21,4% des cas et un tabagisme sevré dans 38,8% des cas (N=103, donnée manquante pour 43 patients).

En ce qui concerne les complications du DT2 :

- Sur le plan ophtalmologique,
 - 22,9% des patients présentaient une rétinopathie diabétique tout stade confondu (30/131, donnée non disponible pour 15 patients).
 - 8,4% présentaient une rétinopathie non proliférante minime (11/131).
 - 6,1% présentaient une rétinopathie modérée à sévère (8/131).
 - Un antécédent de laser rétinien ou de complications (de la macula ou de la rétine) était présent dans 8,4% de la population (11/131).

- Sur le plan rénal,
 - 29,7% présentaient une microalbuminurie (38/128, donnée non disponible pour 18 patients).

- 6,25% présentaient une protéinurie (8/128).
- 14,8% des patients avaient une insuffisance rénale modérée (21/142, donnée non disponible chez 4 patients).
- Il existait une insuffisance rénale sévère dans 0,7% des cas (1/142).
- Une neuropathie diabétique était rapportée dans 26,2 % des cas (33/126, donnée non disponible pour 20 patients).
- 30% des patients avaient un antécédent de coronaropathie (42/140 donnée non disponible pour 6 patients)
- L'AVC concernait 2,11% de la cohorte (3/142, donnée non disponible pour 4 patients) de la cohorte
- L'AOMI était présente dans 17% des cas (17/100, donnée non disponible pour 46 patients)
- L'artériopathie carotidienne concernait 9,6% des patients (14/146) et l'endartériectomie carotidienne 1,3% des patients (2/146)
- 5,5% des patients présentait une hépatopathie métabolique (8/146).

Les résultats qui concernent le taux d'artériopathie carotidienne et d'hépatopathie métabolique sont à reconsidérer. En effet, en l'absence d'examen complémentaires dans le dossier médical (doppler et échographie hépatique), l'artériopathie carotidienne et l'hépatopathie métabolique étaient considérées comme absentes.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	n/N (%)
Centre	
CHU Archet	41/146 (28.1%)
CL Mougins	80/146 (54.8%)
CL Nice	25/146 (17.1%)
Age moyen, années (écart-type)	65.9 (11.3) N = 146
Sexe masculin	88/146 (60.3%)
Type de visite	
Consultation	111/146 (76.0%)
Hôpital de jour	3/146 (2.1%)
Hospitalisation	32/146 (21.9%)
Taille moyenne, cm (écart-type)	1.69 (0.09) N = 127
Poids moyen, kilogrammes (écart-type)	94.4 (14.0) N = 125
IMC moyen, kg/m ² (écart-type)	32.9 (5.18) N = 116
Année de diagnostic du DT2	2000 N = 134
Pourcentage d'hémoglobine glyquée, moyenne (écart-type)	8.6 (1.55) N = 143
Pression Artérielle	
Systolique moyenne, mmHg (écart-type)	130,6 (14.7) N = 87
Diastolique moyenne, mmHg (écart-type)	70.2 (10.6) N = 87
Rétinopathie diabétique	
Non proliférante minime	11/131 (8.4%)
Non proliférante modérée / sévère	8/131 (6.1%)
Antécédents de laser / Complications	11/131 (8.4%)
Excrétion urinaire d'albumine	
Microalbuminurie	38/128 (29.7%)
Protéinurie	8/128 (6.25%)
Insuffisance Rénale	
Modérée (DFG = 30-60 mL/min/1,73 m ²)	21/142 (14.8%)
Sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m ²)	1/142 (0.70%)
Neuropathie Diabétique	33/126 (26.2%)
Coronaropathie	42/140 (30.0%)
Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral	3/142 (2.11%)
Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs	17/100 (17.0%)
Tabagisme	
Sevré	40/103 (38.8%)
Actif	22/103 (21.4%)
Hypertension Artérielle	
HTA non traitée	3/144 (2.1%)
HTA traitée	110/144 (76.4%)
Dyslipidémie	
Dyslipidémie non traitée	15/144 (10.4%)
Dyslipidémie traitée	108/144 (75.0%)

2.2. Traitements anti-diabétiques antérieurs à la prescription d'IDegLira

Le détail des anti-diabétiques à l'inclusion est décrit dans le tableau 2.

La classe des insulines lentes était la thérapeutique la plus prescrite chez les patients DT2 avant l'introduction d'IDegLira (82,9% de la population), suivie des biguanides (80,8%), des analogues du GLP-1 (70%), des sulfamides hypoglycémisants (57,5%), des insulines rapides ou mixtes (30,1%), des iDPP4 (13%). La classe des glinides était présente dans 8,2% des cas.

Parmi les analogues du GLP-1, la molécule la plus fréquemment utilisée était le liraglutide dans presque la moitié des cas (47,6%) alors que l'exénatide était la moins utilisée (5,6%). Le dulaglutide était prescrit dans 16,6% des cas.

Parmi les insulines lentes, l'insuline glargine U100 était majoritairement prescrite (54,1%) suivi de l'insuline détémir (16,4%), de la glargine U300 (11,6%) puis de l'umuline NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) (0,68%).

Parmi les insulines rapides, l'insuline asparte était la plus fréquemment rencontrée (15,8%), suivie de l'insuline glulisine (8,2 %), puis de l'insuline lispro (2,7%).

Enfin, parmi les insulines mixtes, l'association insuline asparte + NPH 30 était prescrite chez 4 patients (2,7%). L'association insuline asparte + NPH 70 était prescrite chez 1 patient (0,7%).

La dose moyenne quotidienne de chlorhydrate de metformine était de 1833 mg (soit 1430 mg de metformine pure). En ce qui concerne les analogues du GLP-1, les doses moyennes étaient respectivement de 1,48 mg par jour pour le liraglutide, 1,34 mg par semaine pour le dulaglutide, 7,95 µg par jour et 2 mg par semaine pour les deux formes disponibles de l'exénatide.

Pour finir, les doses moyennes des insulines lentes se situaient entre 30 et 42 UI par jour. Celles des insulines rapides entre 27 et 58 UI par jour.

Tableau 2. Traitement anti-diabétique des patients à l'inclusion

	n/N (%)
Metformine	118/146 (80.8%)
Dose, moyenne en mg/J (écart-type)	1833 (1085)
Sulfamide hypoglycémiant	84/146 (57.5%)
Glinide	12/146 (8.2%)
Inhibiteur de la DPP4	19/146 (13.0%)
Analogue du GLP-1	101/145 (70%)
Exénatide	4 (2.8%)
Dose moyenne, mg/semaine (écart-type)	2 (0)
Exénatide	4 (2.8%)
Dose moyenne, µg/jour (écart-type)	7.95 (9.4)
Dulaglutide	24 (16.6%)
Dose moyenne, mg/semaine (écart-type)	1.34 (0.4)
Liraglutide	69 (47.6%)
Dose moyenne, mg/jour (écart-type)	1.48 (0.4)
Insuline basale	121/146 (82.9%)
Glargine U100 biosimilaire	4 (2.7%)
Dose moyenne, UI/jour (écart-type)	30 (11.3)
Glargine U100	75 (51.4%)
Dose moyenne, UI/jour (écart-type)	36 (17.2)
Détémir	24 (16.4%)
Dose moyenne, UI/jour (écart-type)	41 (18.17)
NPH	1 (0.68%)
Dose moyenne, UI/jour	36
Glargine U300	17 (11.6%)
Dose moyenne, UI/jour (écart-type)	42 (13.03)
Insuline rapide ou mixte	44/146 (30.1%)
Glulisine	12 (8.2%)
Dose moyenne, UI/jour (écart-type)	27 (24.98)
Lispro	4 (2.7%)
Dose moyenne UI/jour (écart-type)	58 (34.47)
Asparte + NPH 30	4 (2.7%)
Dose moyenne, UI/jour (écart-type)	35 (40.41)
Asparte + NPH 70	1 (0.7%)
Dose moyenne, UI/jour	38
Asparte	23 (15.8%)
Dose moyenne, UI/jour (écart-type)	41 35.31)

2.3. Associations des traitements anti-diabétiques à l'initiation d'IDegLira

Les associations les plus fréquentes sont reportées sur le schéma 1.

Voici ci-dessous les associations des traitements présentes à l'initiation d'IDegLira (de la plus fréquente à la moins fréquente) :

- Metformine + sulfamide + analogue du GLP-1 + insuline lente : 41 patients (28,1%)
- Metformine + analogue du GLP-1 + insuline lente + insuline rapide : 15 patients (10,2%)

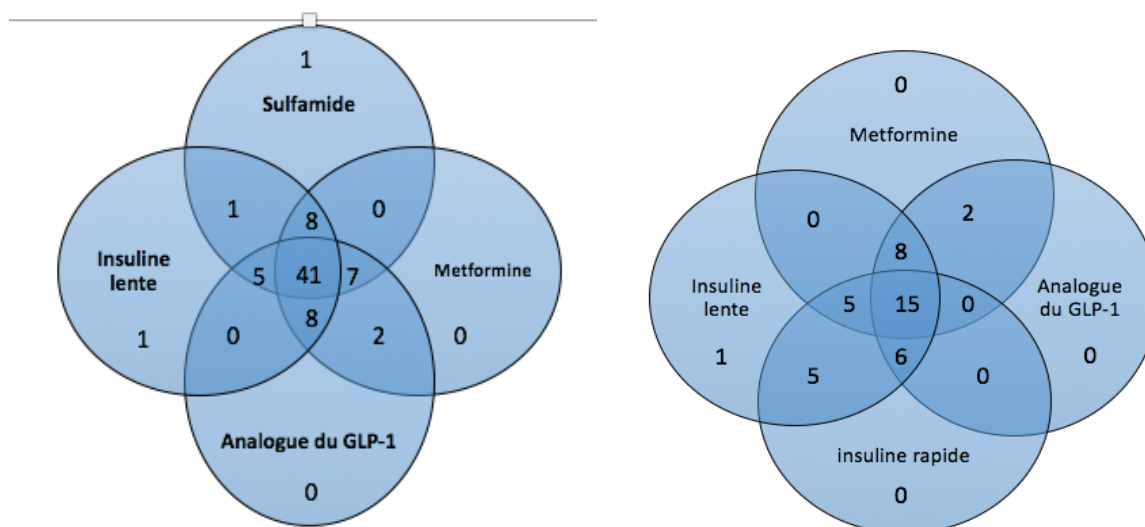
- Metformine + analogue du GLP-1 + insuline lente : 8 patients (5,4%)
- Metformine + sulfamide + insuline lente : 8 patients
- Metformine + sulfamide + iDPP4 + insuline lente : 7 patients (4,8%)
- Metformine + sulfamide + analogue du GLP-1 : 7 patients
- Analogue du GLP-1 + insuline lente + insuline rapide : 6 patients (4,1%)
- Metformine + insuline lente + insuline rapide : 5 patients (3,4%)
- Metformine + glinide + analogue du GLP-1 + insuline lente : 5 patients
- Sulfamide + analogue du GLP-1 : 5 patients
- Sulfamide + analogue du GLP-1 + insuline lente : 5 patients
- Insuline lente + insuline rapide : 5 patients
- Metformine + sulfamide + analogue du GLP-1 + insuline lente + insuline rapide : 4 patients (2,7%)
- Metformine + iDPP4 + insuline lente + insuline rapide : 2 patients (1,4%)
- Metformine + analogue du GLP-1 : 2 patients
- Metformine + glinide + insuline lente : 2 patients

Chacune des associations suivantes n'était retrouvée que chez un seul patient (0,7%)

- Metformine + sulfamide + iDPP4
- Metformine + Sulfamide + glinide + analogue GLP-1
- Metformine + Sulfamide + glinide + analogue du GLP-1 + insuline lente
- Metformine + sulfamide + iDPP4 + analogue du GLP-1 + insuline lente
- Metformine + sulfamide + inuline lente + insuline rapide
- Metformine + sulfamide + insuline mixte :
- Metformine + iDPP4
- Metformine + iDPP4 + insuline lente
- Metformine + iDPP4 + insuline mixte
- Metformine + iDPP4 + analogue du GLP-1 + insuline mixte
- Metformine + insuline mixte
- Metformine + insuline rapide
- Sulfamide
- Sulfamide + iDPP4 + insuline lente
- Sulfamide + insuline lente
- Glinide + iDPP4

- Glinide + insuline mixte
- Glinide + analogue du GLP-1 + insuline lente
- Insuline lente

Schéma 1. Diagramme de Venn: Association des traitements anti-diabétiques les plus fréquents à l'initiation d'IDegLira.



2.4. Objectif initial de la prescription et dose initiale d'IDegLira

L'intensification thérapeutique était l'objectif principal de la prescription d'IDegLira (56,2%). La simplification thérapeutique était justifiée dans 41,1% des cas. Parmi les autres cas (2,7%), l'introduction d'IDegLira était justifiée pour 2 raisons : 3 patients étaient intolérants et 1 patient allergique (allergie non documentée) au dulaglutide.

La dose moyenne prescrite d'IDegLira à l'initiation était de 32,2 UI par jour, soit une dose quotidienne moyenne de liraglutide de 1,16 mg.

2.5. Adaptation initiale des traitements anti-diabétiques suite à l'introduction d'IDegLira

L'adaptation des traitements est détaillée dans le tableau 3.

La posologie de la metformine, des sulfamides hypoglycémiants, des glinides et de l'insuline rapide a été augmentée respectivement dans 3,31%, 9,2%, 14,3% et 9,1% des cas.

Celle-ci a été diminuée respectivement dans 0,8%, 9,2%, 0% et 9,1% des cas.

Concernant la metformine, la posologie est inchangée dans la grande majorité des cas (93,4%). Le même résultat est observé pour les sulfamides hypoglycémiants (77%), les glinides (50%) et l'insuline rapide (50%).

La metformine a été interrompue chez 3 patients (2,5%), les sulfamides chez 4 patients (4,6%), les glinides chez 5 patients (35,7%) et l'insuline rapide chez 14 patients (31,8%)

Les iDPP4, les analogues du GLP-1 et les insulines lentes ont été interrompus dans la totalité des cas.

2.6. Mise en place d'une titration d'IDegLira

A l'initiation du traitement, une titration était rapportée pour 27,6 % des cas (expliquée oralement ou écrite).

Tableau 3. Modification de la thérapeutique suite à l'introduction de l'IDegLira	
	n/N (%)
IDegLira	
<i>Dose moyenne, UI/jour (écart-type)</i>	32.2 (12.0)
Objectif initial de prescription	
Intensification	82/146 (56.2%)
Simplification	60/146 (41.1%)
Autre	4/146 (2.7%)
Adaptation du traitement anti-diabétique initiale suite à la prescription d'IDegLira	
Adaptation de la Metformine	
Augmentée	4/121 (3.3%)
Diminuée	1/121 (0.8%)
Inchangée	113/121 (93.4%)
Interruption	3/121 (2.5%)
Adaptation du Sulfamide hypoglycémiant	
Augmenté	8/87 (9.2%)
Diminué	8/87 (9.2%)
Inchangé	67/87 (77%)
Interruption	4/87 (4.6%)
Adaptation du Glinide	
Augmenté	2/14 (14.3%)
Inchangé	7/14 (50%)
Interruption	5/14 (35.7%)
Adaptation de l'Inhibiteur de la DPP4	
Interruption	18/18 (100%)
Adaptation de l'analogue du GLP-1	
Interruption	101/101 (100%)
Adaptation de l'insuline basale (traitement dissocié)	
Interruption	120/120 (100%)
Adaptation de l'insuline rapide	
Augmentée	4/44 (9.1%)
Diminuée	4/44 (9.1%)
Inchangée	22/44 (50.0%)
Interruption	14/44 (31.8%)
Mise en place d'une titration	40/145 (27.6%)

3. Description des objectifs secondaires de l'étude

3.1. Evolution des paramètres métaboliques au cours du suivi

3.1.1. A 6 mois

L'évolution des paramètres métaboliques à 6 mois de traitement est détaillée dans le tableau 4. Au total, 126 patients se sont présentés au 6^{ème} mois du suivi.

6 mois après l'introduction d'un traitement par IDegLira, l'HbA1c était significativement réduite à 8,0% (p=0,001), soit une baisse de 0,4% (écart-type à 1,32).

Nous avons observé également une réduction significative de la PAS qui était en moyenne de 126,4 mmHg (p=0,03), soit une baisse de 4,2 mmHg (écart-type 13,15).

Cependant il n'y avait pas de différence significative (NS pour non significatif) observée concernant le poids, l'IMC et la PAD qui étaient respectivement en moyenne de 94,3 kg, 32,4 kg/m² et 70,1 mmHg, soit une baisse respective de 0,1 kg (écart-type 15,2, p=0,85), 0,1 kg/m² (écart-type 4,99, p=0,52) et 0,1 mmHg (écart-type 10,79, p=0,92).

Tableau 4. Evolution des paramètres métaboliques à 6 mois

	A l'inclusion*	A 6 mois	p- value	n
Poids moyen, kilogrammes (écart-type)	94.4 (14.67)	94.3 (15.2)	0.85	94
IMC moyen, kg/m ² (écart-type)	32.5 (5.2)	32.4 (4.99)	0.52	86
Pourcentage d'hémoglobine glyquée, moyenne (écart-type)	8.4 (1.41)	8.0 (1.32)	0.001	117
Pression artérielle				
Systolique moyenne, mmHg (écart-type)	130.6 (14.11)	126.4 (13.15)	0.03	56
Diastolique moyenne, mmHg (écart-type)	70.2 (10.54)	70.1 (10.79)	0.92	55

*Les données de cette colonne correspondent à la moyenne de chacun des paramètres disponibles des n sujets qui ont fait l'objet d'une comparaison entre l'inclusion et la visite de 6 mois.

3.1.2. A 12 mois

L'évolution des paramètres métaboliques à 12 mois de traitement est détaillée dans le tableau 5. 102 patients se sont présentés au 12^{ème} mois de suivi.

12 mois après l'introduction d'un traitement par IDegLira, l'HbA1c reste significativement réduite de 0,3% (écart-type 1,21, p=0,03), soit une HbA1c à 8,1 %.

La PAD était significativement plus haute à 74,3 mmHg, soit une hausse de 6,2 mmHg (écart-type 14,4, p=0,02).

Nous n'avons observé aucune différence significative concernant le poids, l'IMC et la PAS qui étaient respectivement en moyenne de 93,8 kg, 32,7 kg/m² et 133 mmHg, soit une hausse de 0,6 kg (écart-type écart-type 14,88, p=0,24), une baisse de 0,2 kg/m² (écart-type 4,69, p=0,17) et une hausse de 6,1 mmHg en systolique (écart-type 19,75, p=0,07).

Tableau 5. Evolution des paramètres métaboliques à 12 mois

	A l'inclusion*	A 12 mois	p-value	n
Poids moyen, kilogrammes (écart-type)	93.2 (14.25)	93.8 (14.88)	0.24	71
IMC moyen, kg/m ² (écart-type)	32.9 (4.7)	32.7 (4.69)	0.17	66
Pourcentage d'hémoglobine glyquée, moyenne (écart-type)	8.4 (1.41)	8.1 (1.21)	0.03	88
Pression artérielle				
Systolique moyenne, mmHg (écart-type)	126.9 (13.74)	133.0 (19.75)	0.07	40
Diastolique moyenne, mmHg (écart-type)	68.1 (9.94)	74.3 (14.4)	0.02	38

*Les données de cette colonne correspondent à la moyenne de chacun des paramètres disponibles des n sujets qui ont fait l'objet d'une comparaison entre l'inclusion et la visite de 12 mois.

3.1.3. A 18 mois

L'évolution des paramètres métaboliques à 18 mois de traitement est détaillée dans le tableau 6. 55 patients se sont présentés au 18^{ème} mois du suivi.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les paramètres métaboliques à 18 mois de traitement par IDegLira.

L'HbA1c moyenne était de 7,9% soit une réduction de 0,4% (écart-type 1,08) en comparaison à celle au moment de l'inclusion (NS, p=0,06).

En moyenne, le poids était de 96,4 kg, l'IMC 33,3 kg/m², la PAS de 128 mmHg et la PAD de 73,6 mmHg.

Le poids, l'IMC et la PAD étaient en hausse respectivement de 0,2 kg (écart-type 13,62, p=0,71), 0,1 kg/m² (écart-type 4,69, p=0,68) et 2,4 mmHg (écart-type 8,18, p=0,41). La PAS était en baisse de 3,2 mmHg (écart-type 15,22, p=0,31).

Tableau 6. Evolution des paramètres métaboliques à 18 mois

	A l'inclusion*	A 18 mois	p-value	n
Poids moyen, kilogrammes (écart-type)	96.2 (12.87)	96.4 (13.62)	0.71	45
IMC moyen, kg/m ² (écart-type)	33.2 (4.99)	33.3 (4.69)	0.68	42
Pourcentage d'hémoglobine glyquée, moyenne (écart-type)	8.3 (1.33)	7,9 (1.08)	0.06	54
Pression artérielle				
Systolique moyenne, mmHg (écart-type)	131.2 (12.78)	128 (15.22)	0.31	21
Diastolique moyenne, mmHg (écart-type)	71.2 (9.79)	73.6 (8.18)	0.41	21

*Les données de cette colonne correspondent à la moyenne de chacun des paramètres disponibles des n sujets qui ont fait l'objet d'une comparaison entre l'inclusion et la visite de 18 mois.

3.1.4. A 24 mois

L'évolution des paramètres métaboliques à 24 mois de traitement est détaillée dans le tableau 7. 28 patients ont abouti le 24^{ème} mois de suivi.

Il n'y avait pas de différence significative observée sur les paramètres métaboliques à 24 mois de traitement par IDegLira.

L'HbA1c moyenne était de 8,1% à 24 mois soit une réduction de 0,2% (écart-type 1,24) en comparaison avec l'HbA1c initiale (NS, p=0,63).

En moyenne, le poids était de 95,2 kg, l'IMC de 33,6 kg/m², la PAS de 121,3 mmHg et la PAD de 70,1 mmHg.

Le poids, l'IMC et la PAS étaient réduites respectivement de 0,7 kg (écart-type 13,7, p=0,43), 0,3 kg/m² (écart-type 5,25, p=0,34) et 6,6 mmHg (écart-type 11,57, p=0,15). La PAD était en hausse de 1,1 mmHg (écart-type 7,38, p=0,66).

Tableau 7. Evolution des paramètres métaboliques à 24 mois

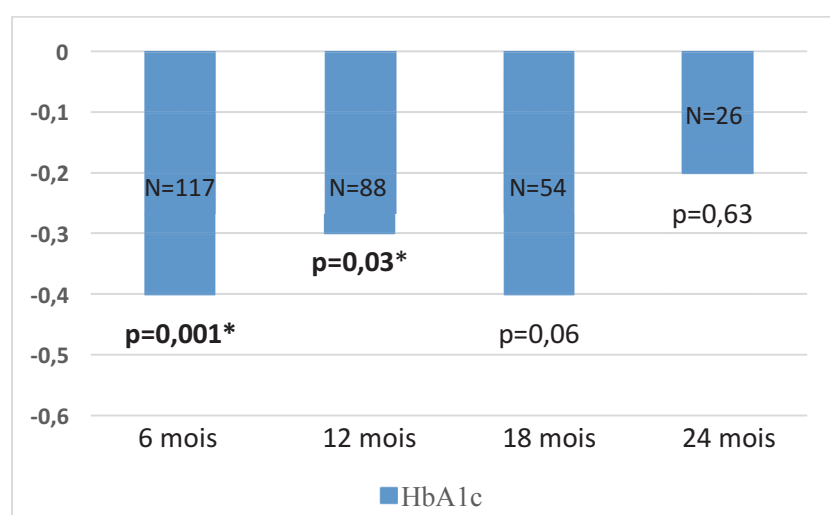
	A l'inclusion*	A 24 mois	p-value	n
Poids moyen, kilogrammes (écart-type)	95.9 (12.89)	95.2 (13.7)	0.43	24
IMC moyen, kg/m ² (écart-type)	33.9 (5.13)	33.6 (5.25)	0.34	23
Pourcentage d'hémoglobine glyquée, moyenne (écart-type)	8.3 (1.42)	8.1 (1.24)	0.63	26
Pression artérielle				
Systolique moyenne, mmHg (écart-type)	127,9 (12.11)	121.3 (11.57)	0.15	14
Diastolique moyenne, mmHg (écart-type)	69 (10.16)	70.1 (7.38)	0.66	14

*Les données de cette colonne correspondent à la moyenne de chacun des paramètres disponibles des n sujets qui ont fait l'objet d'une comparaison entre l'inclusion et la visite de 24 mois.

3.1.5. Histogrammes

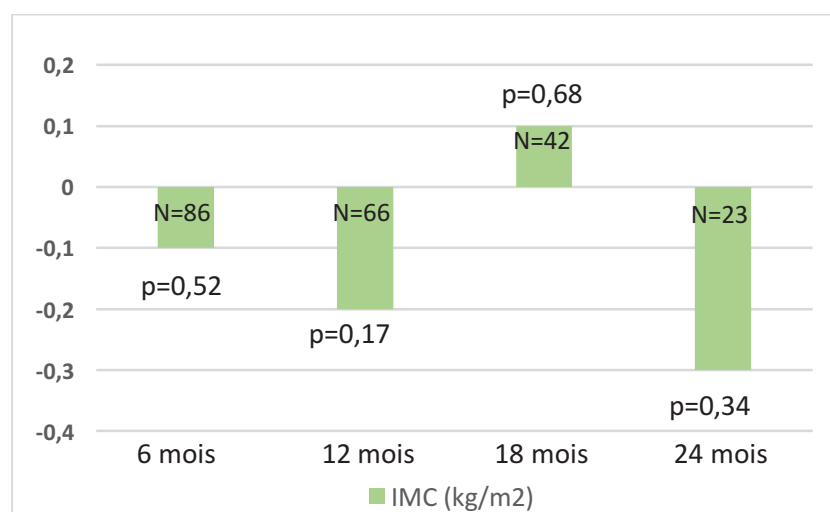
Les variations de l'HbA1c, de l'IMC et des PAS et PAD par rapport à l'inclusion et en fonction du suivi sont schématisées sur les différents histogrammes ci-dessous (histogramme 1, 2 et 3).

Histogramme 1. Réduction de l'HbA1c (%) par rapport à l'inclusion et en fonction du suivi



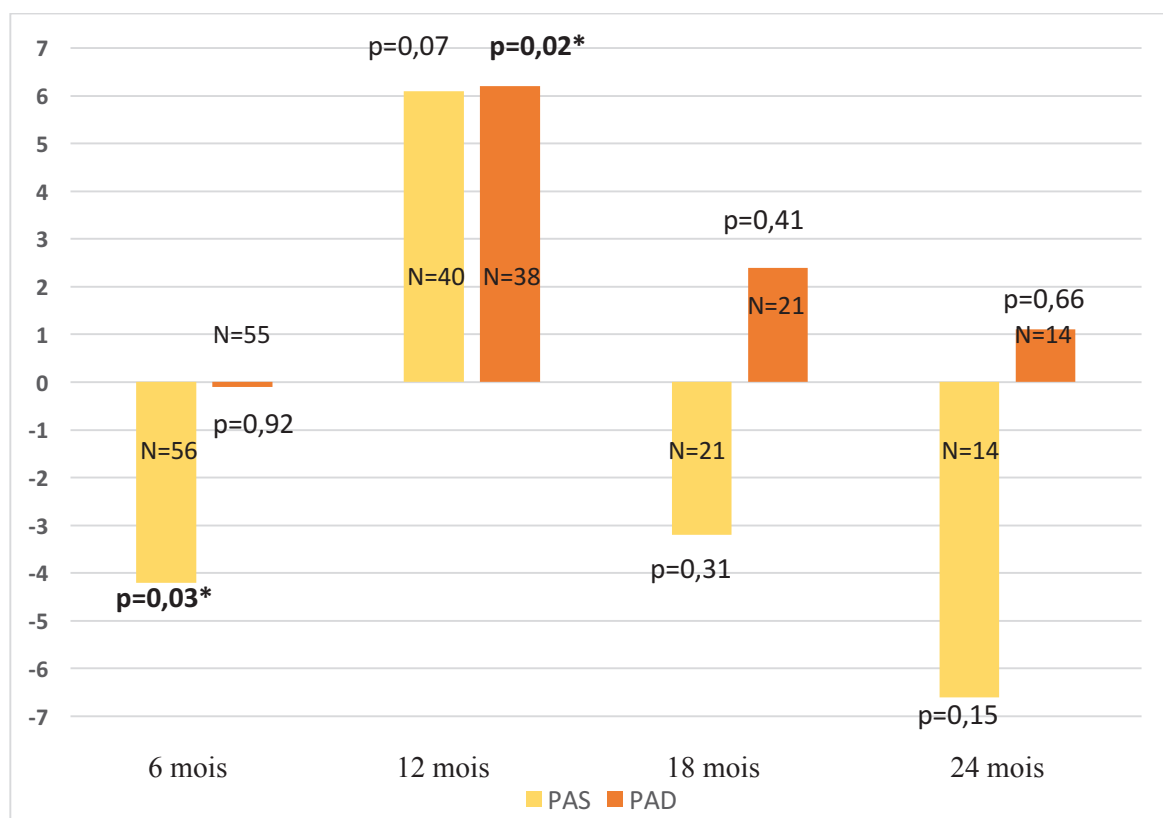
N= Nombre total de patients pour lesquels l'HbA1c a été comparée entre l'inclusion et le suivi concerné. *résultats statistiquement significatif

Histogramme 2. Variation de l'IMC (kg/m²) par rapport à l'inclusion et en fonction du suivi



N= Nombre total de patients pour lesquels l'IMC a été comparé entre l'inclusion et le suivi concerné.

Histogramme 3. Variation de la PAS et de la PAD (mmHg) par rapport à l'inclusion et en fonction du suivi.



N= Nombre total de patients pour lesquels la PAS et la PAD ont été comparés. *résultats

statistiquement significatifs.

3.2. Evolution des paramètres métaboliques entre chaque suivi

3.2.1. Résultats

L'évolution des paramètres métaboliques entre chaque suivi est détaillée sur le tableau 8.

Le nombre de patient N correspond au nombre de patients qui possèdent les données complètes pour chacun des paramètres étudiés de l'inclusion jusqu'au 24^{ème} mois de suivi.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant le poids, l'IMC et les PA (PAS et PAD) entre chaque visite (6 mois versus inclusion, 12 mois versus 6 mois, 18 mois versus 12 mois et 24 mois versus 18 mois).

Seule une hausse significative de l'HbA1c a été observée entre le suivi de 18 mois et celui de 24 mois. L'HbA1c était en moyenne de 8,2% à 24 mois, soit une hausse de 0,36% ($p=0,017$) par rapport à celle à 18 mois ($N=17$).

Entre chaque suivi, l'HbA1c tendait à varier mais cette variation n'était pas assez marquée pour être statistiquement significative. Respectivement l'HbA1c à 6 mois était en moyenne de 7,7%, soit une baisse de 0,3% ($p=0,072$) par rapport à l'inclusion, de 7,82% à 12 mois soit une hausse de 0,12% ($p=0,3$) par rapport à 6 mois et de 7,84% à 18 mois soit une hausse de 0,02% ($p=0,926$) par rapport à 12 mois.

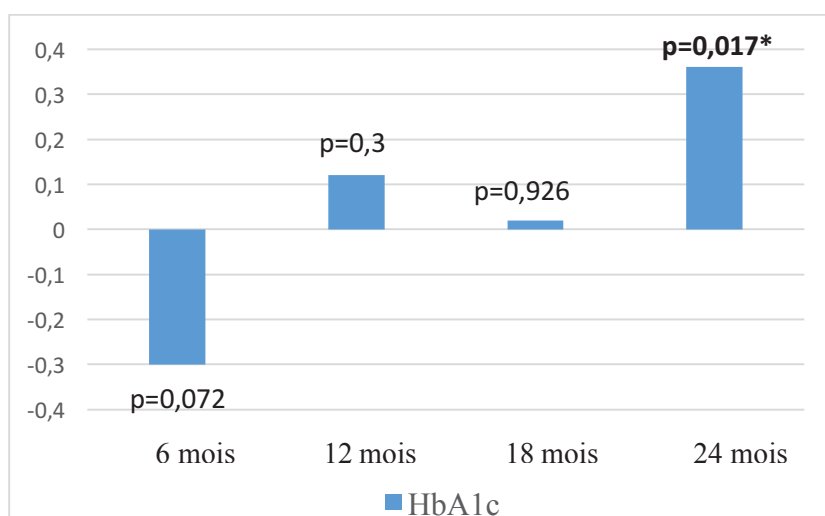
Tableau 8. Comparaison des paramètres métaboliques entre chaque suivi										
	N*	0M	6M	P-value 6M vs 0	12M	P-value 12 vs 6M	18 M	P-value 18 vs 12M	24 M	P-value 24 vs 18M
Poids, kg (moyenne)	15	97,7	97,9	0,781	97,5	0,561	97,3	0,763	96,9	0,333
IMC, kg/m ² (moyenne)	14	34,28	34,3	0,961	34,1	0,498	33,9	0,596	33,8	0,303
HbA1c, % (moyenne)	17	8,0	7,7	0,072	7,82	0,3	7,84	0,926	8,2	0,017
PAS, mmHg (moyenne)	7	127,1	120	0,182	134,3	0,094	122,9	0,084	118,6	0,289
PAD, mmHg (moyenne)	7	69,3	72,9	0,478	80	0,182	71,43	0,2	71,43	1

M= Mois, vs= versus

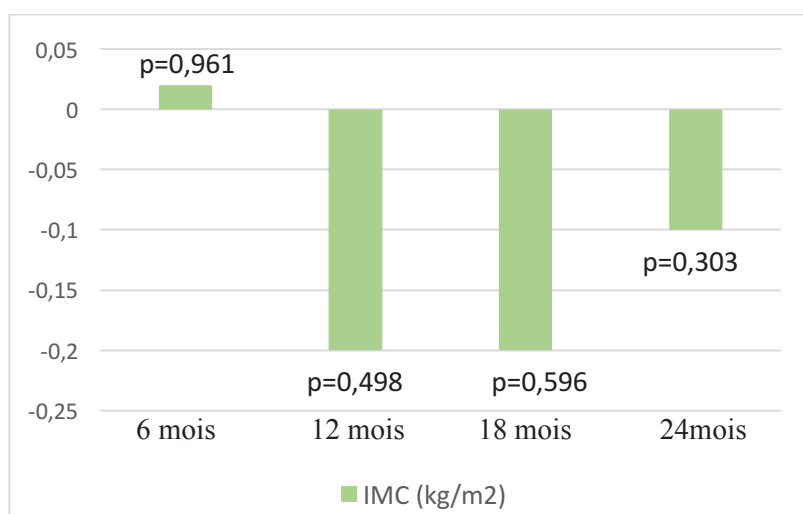
*Le nombre N correspond aux patients qui possèdent les données complètes de 0 à 24 mois pour chaque paramètre.

3.2.2. Histogrammes

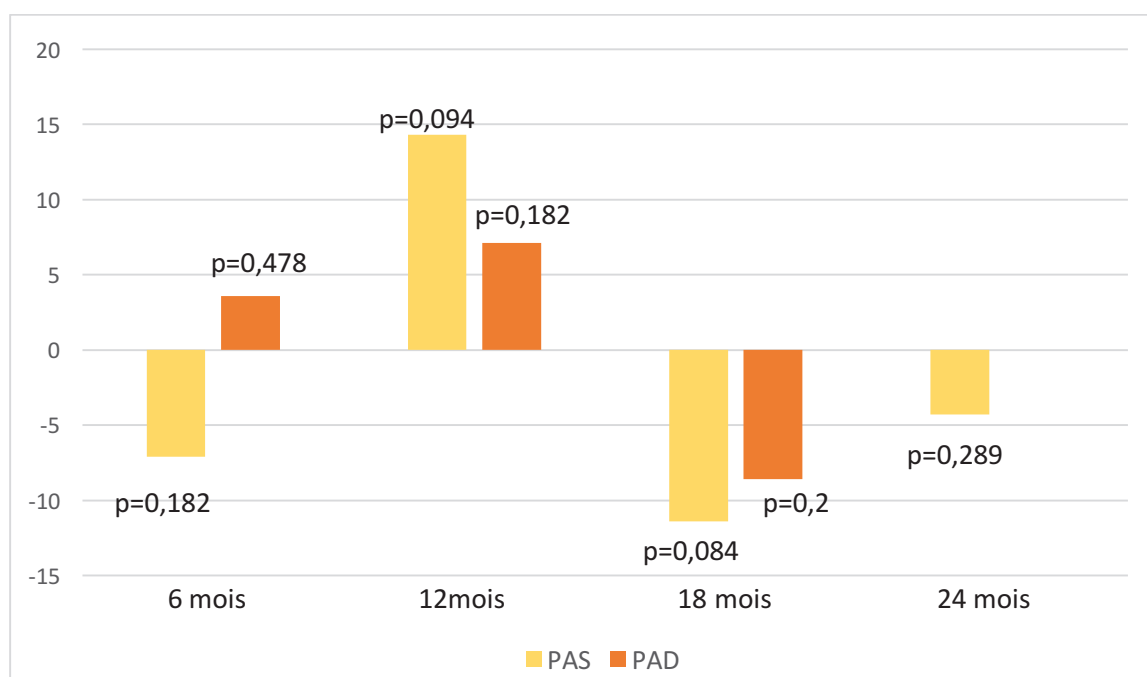
Les variations de l'HbA1c, de l'IMC et des PA (PAD et PAS) entre chaque suivi (6 mois versus inclusion, 12 mois versus 6 mois, 18 mois versus 12 mois et 24 mois versus 18 mois) sont schématisées sur les histogrammes ci-dessous (histogramme 4, 5 et 6).

Histogramme 4. Variation de l'HbA1c (%) entre chaque suivi pour 17 patients

*résultat statistiquement significatif.

Histogramme 5. Variation de l'IMC (kg/m²) entre chaque suivi pour 14 patients

Variation de la PAS et de la PAD (mmHg) entre chaque suivi pour 7 patients



La PAD était identique entre le 18 et le 24^{ème} mois de suivi ($p=1$, non indiqué sur l'histogramme)

4. Évolution des complications du DT2 et des FDRCV au cours du suivi

4.1. Évolution des complications du DT2

En ce qui concerne les complications micro-angiopathiques :

- 4 patients ont développé une rétinopathie diabétique au cours du suivi : 2 cas à 6 mois, 1 cas à 12 et 18 mois.
- 3 cas de neuropathie diabétique ont été diagnostiqués : 1 cas à 6, 12 et 18 mois.
- 2 patients ont développé une microalbuminurie : 1 à 6 et 12 mois. A noter que 3 cas ont normalisé leur microalbuminurie et 1 cas a amélioré sa protéinurie. Cependant 2 patients ont aggravé leur microalbuminurie. 1 cas de macroprotéinurie a été rapporté à 24 mois sans connaître son statut protéinurique à l'inclusion.
- 2 patients ont développé une insuffisance rénale débutante à 6 mois. 2 patients ont aggravé une insuffisance rénale déjà préexistante (1 à 6 et 12 mois)

En ce qui concerne les complications macro-angiopathiques :

- 4 stents coronariens ont été posés : 2 patients à 6 mois, 1 patient à 12 et 1 à 18 mois.
- 5 AOMI ont été diagnostiquées : 2 cas à 6 mois, 1 cas à 12, 18 et 24 mois
- Le diagnostic d'artériopathie carotidienne a été porté chez 7 patients : 3 patients à 6 mois, 2 à 12 mois et 2 à 24 mois. Une endartériectomie a été réalisée chez un patient à 6 mois.
- Il n'y a pas eu de cas d'AVC décrit. Cependant 2 cas d'accident ischémique transitoire ont été rapportés à 12 mois.

4.2. Modifications des FDRCV

Au total, 4 cas d'HTA ont été diagnostiqués au cours du suivi soit 12,9% des patients sans HTA : 2 patients à 6 mois, 1 patient à 12 mois, 1 patient à 18 mois et aucun cas à 24 mois.

En ce qui concerne la dyslipidémie, il y a eu au total 8 cas diagnostiqués au cours du suivi (soit 38,1% parmi les patients indemnes de dyslipidémie) : 4 patients à 6 mois, 1 patient à 12 mois, 2 patients à 18 mois et 1 patient à 24 mois.

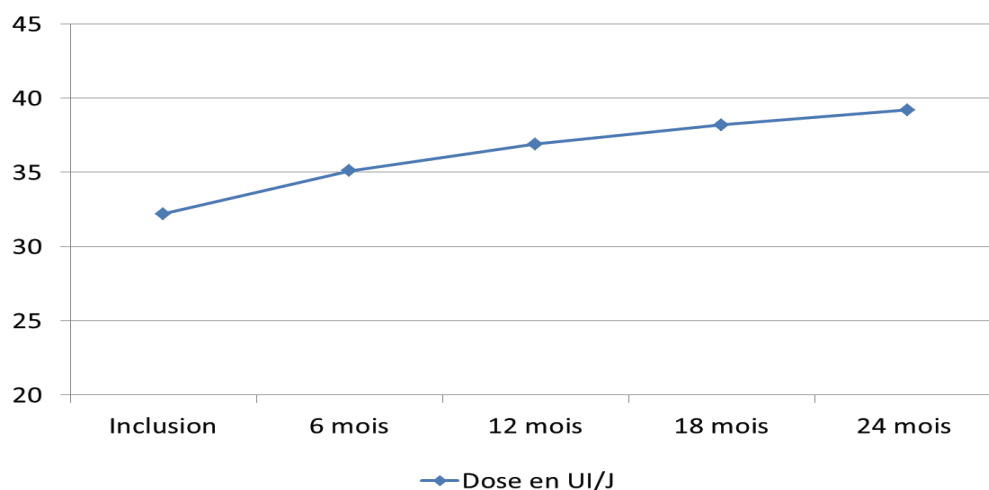
5. Evolution du traitement par IDegLira au cours du suivi

5.1. Dose d'IDegLira

L'évolution de la dose du traitement est reportée sur le schéma 2.

La dose moyenne prescrite était progressivement croissante. A 6 mois, elle était de 35,1 UI, à 12 mois 36,9 UI, à 18 mois de 38,2 UI, et de 39,2UI par jour à 24 mois ce qui correspond à une dose moyenne totale de 37,3 UI d'IDegLira quotidienne dont 1,34 mg quotidiens de liraglutide. La dose maximale prescrite était de 60UI par jour pour 2 patients (dépassant la dose maximale recommandée).

Schéma 2. Evolution de la dose d'IDegLira en UI par jour au cours du suivi



5.2. Titration d'IDeglira

7 patients ont reçu une titration du traitement à 6 mois (5,6%), 1 patient à 12 mois (1%), aucune titration n'a été décrite à 18 et 24 mois.

5.3. Arrêt d'IDegLira : causes et durée du traitement

Sur la totalité du suivi et de la cohorte, 26 patients ont arrêté le traitement par IDegLira : 8 patients à 6 mois (6,5%), 11 patients à 12 mois (11,8%), 6 patients à 18 mois (10,5%), 1 patients à 24 mois (7,1%).

Les causes d'arrêt d'IDegLira sont reportées sur le schéma 3.

Plusieurs causes d'arrêt ont été décrites :

- Dose maximale atteinte : 7 patients (27%). L'équilibre glycémique sous 50 UI d'IDegLira n'était pas atteint pour ces patients. Dans ces conditions, ce traitement a été arrêté afin de pouvoir augmenter la dose d'insuline lente de manière indépendante.
- Déséquilibre glycémique persistant : 6 patients (23%)
- Intolérance : 6 patients (23%)
- Découverte de contre-indication (adénocarcinome du pancréas) : 1 patient (4%)

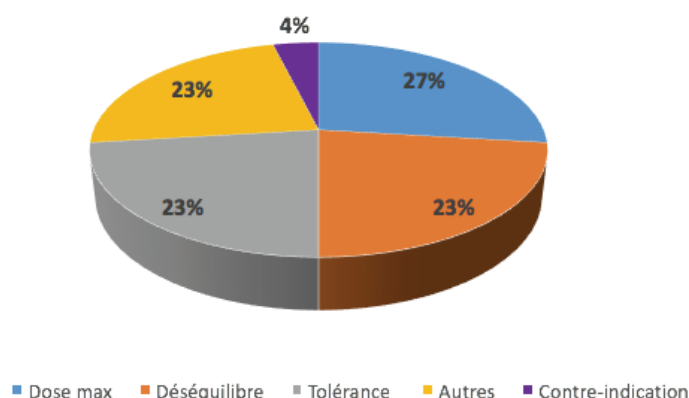
- Autres : 6 patients (23%)

Parmi les autres causes d'arrêt du traitement, une dissociation des doses entre l'insuline degludec et le liraglutide a été rapportée chez 2 patients, 2 patients ont refusé de poursuivre le traitement, 2 pompes à insuline en ambulatoire ont été instaurées.

Les intolérances qui ont entraîné un arrêt du traitement comprenaient 1 diarrhée, 1 état de nausée, 1 éruption cutanée diffuse, 2 éruptions au site de l'injection et 1 prurit (cf. infra).

A notre connaissance, les effets indésirables n'ont pas été déclarés à la pharmacovigilance.

Schéma 3. Répartition des causes d'arrêt du traitement par IDegLira



En moyenne, la durée du traitement par IDegLira était de 17,4 semaines à 6 mois, 44,7 semaines à 12 mois, 61,3 semaines à 18 mois et 8 semaines à 24 mois.

De manière générale, le traitement a été prescrit en moyenne 32,8 semaines lorsque celui-ci a été arrêté.

5.4. Observance du traitement et des règles hygiéno-diététiques

La mauvaise observance thérapeutique et des RHD au cours du suivi a été importante. A 6 mois, 17% des patients étaient concernés, 13% des patients à 12 mois, 10,5 % des patients à 18 mois

et 25% des patients à 24 mois. Majoritairement les patients n'étaient pas observants sur les RHD.

5.5. Tolérance d'IDegLira et difficulté à la titration

Les effets secondaires sont détaillés dans le tableau 9.

Au total, 29 événements indésirables ont été rapportés (sans déclaration retrouvée à la pharmacovigilance) :

- 14 cas ont rapporté des nausées
- 6 cas ont rapporté des diarrhées
- Il y a eu 2 réactions locales au site d'injection
- 4 patients ont présenté une éruption cutanée dont 1 qui était diffuse
- 1 prurit a été décrit
- Des flatulences et éructations ont été rapportées à 2 reprises

A 6 mois, parmi les patients qui ont présenté des nausées, 37,5% n'avaient pas d'analogue du GLP-1 avant la mise en place de l'IDegLira contre 50% pour les patients diarrhéiques.

Il n'y a pas eu de vomissements décrits.

Une seule patiente a développé plusieurs hypoglycémies sévères (nombre inconnu) à 6 mois.

7 patients ont exprimé des difficultés à la titration à 6 mois et 1 patient à 12 mois. Parmi ceux-ci, 3 n'ont pas titré le traitement et 1 patient a poursuivi en même temps les injections de liraglutide.

Tableau 9. Effets secondaires				
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
	N = 123	N = 92	N = 57	N = 28
Nausées, n (%)	8 (6.5%)	5 (5.4%)	0 (0.0%)	1 (3.57%)
Vomissements, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhées, n (%)	4 (3.2%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Réaction locale au site d'injection, n (%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
	N = 120	N = 91	N = 57	N = 27
Difficultés à la titration, n (%)	7 /120 (5.83%)	1/91 (1.10%)	0/57 (0.00%)	0 (0.00%)

5.6. Modifications des traitements anti-diabétiques associés à IDegLira

Les modifications thérapeutiques sont reportées en détail dans le tableau 8.

Au cours du suivi, la posologie de la metformine (90,9%), des sulfamides hypoglycémiant (66,7%) des glinides (70,1%) et des insulines rapides (57,3%) a majoritairement été inchangée.

Tableau 8. Modifications thérapeutiques				
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Metformine	N = 103	N = 80	N = 48	N = 23
Interruption, n (%)	1 (0.97%)	2 (2.50%)	1 (2.08%)	0 (0.00%)
Augmentée, n (%)	2 (1.94%)	1 (1.25%)	2 (4.17%)	2 (8.70%)
Diminuée, n (%)	3 (2.91%)	3 (3.75%)	2 (4.17%)	0 (0.00%)
Introduction, n (%)	3 (2.91%)	1 (1.25%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Inchangée, n (%)	94 (91.3%)	73 (91.2%)	43 (89.6%)	21 (91.3%)
Sulfamide hypoglycémiant	N = 74	N = 58	N = 36	N = 14
Interruption, n (%)	9 (12.2%)	4 (6.90%)	6 (16.7%)	3 (21.4%)
Augmenté, n (%)	8 (10.8%)	1 (1.72%)	4 (11.1%)	0 (0.00%)
Diminué, n (%)	6 (8.11%)	9 (15.5%)	1 (2.78%)	0 (0.00%)
Introduction, n (%)	2 (2.70%)	6 (10.3%)	2 (5.56%)	1 (7.14%)
Inchangé, n (%)	49 (66.2%)	38 (65.5%)	23 (63.9%)	10 (71.4%)
Glinide	N = 8	N = 7	N = 6	N = 3
Interruption, n (%)	0 (0.00%)	2 (28.6%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Augmenté, n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Diminué, n (%)	0 (0.00%)	1 (14.3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Introduction, n (%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)
Inchangé, n (%)	7 (87.5%)	3 (42.9%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)
Insuline rapide	N = 37	N = 26	N = 17	N = 11
Interruption, n (%)	1 (2.70%)	1 (3.85%)	0 (0.00%)	1 (9.09%)
Augmentée, n (%)	6 (16.2%)	4 (15.4%)	3 (17.6%)	3 (27.3%)
Diminuée, n (%)	6 (16.2%)	1 (3.85%)	1 (5.88%)	0 (0.00%)
Introduction, n (%)	6 (16.2%)	4 (15.4%)	2 (11.8%)	1 (9.09%)
Inchangée, n (%)	18 (48.6%)	16 (61.5%)	11 (64.7%)	6 (54.5%)

IV. DISCUSSION

L'objectif de notre travail était de décrire les circonstances de prescription, en « vraie vie », d'IDegLira au sein d'une population de patients diabétiques de type 2 dans les Alpes Maritimes et de suivre leurs paramètres métaboliques sur une période de 2 ans, afin de mieux comprendre et percevoir la place des nouvelles avancées thérapeutiques, comme en fait partie IDegLira, alors que les recommandations professionnelles dans le domaine de la diabétologie n'ont pas inclus cette molécule dans l'arsenal thérapeutique courant.

A notre connaissance, notre étude est la seule ayant un suivi prolongé sur une période de 24 mois. Plusieurs études ont également analysé la prescription d'IDegLira « en vie réelle » en Europe (30-33) depuis sa mise sur le marché en 2014. Le suivi de ces patients n'excédait pas 12 mois en prospectif ou en rétrospectif. Leur recueil était également multicentrique.

Un des points forts de notre étude était le caractère multicentrique, ayant inclus un exercice majoritairement libéral alors que la plupart des études sur ce type de produits sont hospitalo-centrées. Les patients étaient en effet recueillis à partir de 3 sites différents (en libéral ou milieu hospitalier) ce qui a permis d'obtenir une population représentative de la population diabétique générale, et ainsi limiter le biais de sélection. En effet, le profil des patients et de leur équilibre glycémique diffèrent selon le lieu de prise en charge : l'HbA1c était plus haute chez les patients hospitalisés par rapport à ceux vus en consultation (en moyenne 10,1% contre 8,1% en consultation, $p < 0,0001$). De plus les patients hospitalisés ont plus souvent des DT2 multi compliqués et sont peut-être moins observants sur le traitement par rapport à ceux vus en consultation.

L'initiation d'IDegLira a été majoritairement réalisée au cours d'une consultation (trois-quarts des prescriptions). Ces résultats témoignent que la prescription d'IDegLira se prête bien à la pratique de la médecine ambulatoire. Les situations d'initiation du traitement, qu'elles soient hospitalières ou libérales, n'ont pas été jusque-là comparées dans les études menées en vie réelle (30-33). En réalité, la mise sous IDegLira semble plus facile en ambulatoire du fait d'un équilibre glycémique souvent plus stable chez ces patients DT2, contrairement aux patients hospitalisés chez lesquels ce type de renforcement thérapeutique peut s'avérer insuffisant ou avec des doses dissociées d'insuline dégludec et de liraglutide, ne permettant pas le switch vers l'association fixe IDegLira. De plus, l'instauration de ce traitement ne nécessite pas de structure

hospitalière puisque l'éducation à sa manipulation est simple (stylo pré-rempli, même système de titration qu'une insuline lente) chez des DT2 qui sont déjà souvent familiarisés aux injections.

Le critère prospectif de notre étude a permis de limiter les données manquantes car nous avons pu planifier à l'avance le recueil de ces dernières. De plus, nous avons pu décrire « en temps réel » l'évolution de chaque patient de la cohorte. Cette limitation des données manquantes renforce la puissance de notre étude.

L'amélioration de l'équilibre glycémique a été retrouvée puisque nous avons observé une diminution significative de l'HbA1c à 6 et 12 mois de traitement en comparaison à l'HbA1c au moment de l'inclusion des patients. L'HbA1c était significativement réduite à 8,0% ($p=0,001$), soit une baisse de 0,4% à 6 mois et réduite à 8,1% ($p=0,03$) soit une réduction de 0,3 % à 12 mois.

Les 2 modes d'actions complémentaires de l'insuline degludec et du liraglutide expliquent ce meilleur contrôle glycémique. En effet l'insuline basale permet le contrôle des glycémies à jeun et nocturne en inhibant la néoglucogénèse hépatique (34) alors que l'analogue du GLP-1 permet le contrôle des glycémies post-prandiales en favorisant la synthèse de l'insuline au moment des repas (10).

Globalement, l'amélioration de l'équilibre glycémique était moins marquée dans notre étude en comparaison aux analyses en vie réelle et aux études DUAL. La réduction de l'HbA1c des études en vie réelle variait de 0,9% à 1,7% à 6 mois (30-32) et de 0,6% à 1,2% à 12 mois (30-31). Plusieurs raisons peuvent être en cause. D'une part, certaines cohortes ont reçu une titration systématique (33), d'autre part la dose d'initiation d'IDegLira était plus élevée que la dose recommandée dans certains cas (31-33).

Si nous comparons nos résultats à ceux retrouvés dans les études DUAL, la réduction d'HbA1c a été plus marquée dans les analyses DUAL à 26 semaines de traitement (équivalent à 6 mois de traitement + 2 semaines) puisque la réduction variait entre 1,4 et 1,9%. La différence observée pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agisse d'études d'efficacité avec un caractère interventionnel et habituellement une meilleure observance du traitement (21-26).

L'initiation d'IDegLira a permis une baisse significative de la pression artérielle systolique.

Une baisse de 4,2 mmHg a été observée après 6 mois de traitement. L'effet vasodilatateur des analogues du GLP-1 est en partie responsable de cet effet et participe à la cardioprotection des patients DT2 (35). Nos résultats concordent avec les différentes études (25, 26, 32, 33). Par exemple Price et al. ont observé une baisse de la PAS de 3,5 mmHg à 6 mois de traitement par IDegLira (32) en analyse en vie réelle.

La pression diastolique moyenne était significativement plus haute à 74,3 mmHg ($p=0,02$), soit une hausse de 6,2 mmHg à 12 mois de traitement par IDegLira. Un résultat similaire a été retrouvé dans l'étude de Williams et al. en étude de vraie vie (31). Nous n'avons pas trouvé d'explications physiopathologiques concernant cette hausse de PAD.

IDegLira a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union Européenne le 18 septembre 2014 (36) et a été commercialisé en France le 9 septembre 2016 (37). IDegLira est indiqué en France dans le traitement du DT2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des ADO lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (29).

Selon nos résultats, seuls 16,4% des patients rentrent dans le cadre de ces indications selon l'AMM (20 patients avaient un traitement associant ADO + insuline lente et 4 patients avaient un traitement par ADO seuls).

A l'inclusion, 48 patients (32,9%) prenaient un traitement associant metformine + insuline lente + analogue du GLP-1 +/- associé à d'autres ADO, dont 41 patients (28%) avait metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogue du GLP-1 + insuline lente.

Ceci peut être expliqué par le cadre initial du remboursement d'IDegLira puisqu'en 2016 la Haute Autorité de Santé (HAS) autorise son remboursement dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte uniquement chez les patients dont le traitement par trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé (29) (donc hors de l'AMM obtenue).

Cette première indication du remboursement était plus dans une optique de facilitation du schéma thérapeutique et permettait une diminution du nombre d'injections.

Le cadre du remboursement d'IDegLira a évolué au cours du temps. D'après les nouvelles données de l'étude DUAL VII (26), la HAS a décidé d'élargir les conditions du remboursement en décembre 2017 (38). Celles-ci ont été étendues pour les DT2 dont le traitement par

metformine + insuline basale ne permet pas de contrôler le diabète (situation correspondant en partie à l'AMM). Ce cadre de remboursement était respecté chez 19 patients (13%).

Si nous prenons en compte les 2 périmètres de remboursement de la HAS (donc metformine + insuline lente +/- liraglutide), 50,7% (soit 74 patients) des prescriptions ont respecté le cadre des remboursements, soit la moitié de la cohorte.

En comparaison avec les autres études réalisées en Europe sur IDegLira, les associations de traitement avant l'initiation étaient différentes. Les ADO seuls ou analogue du GLP-1 + ADO ou insuline basale + ADO étaient les associations les plus fréquemment rencontrées avant instauration d'IDegLira (30-32). Ces résultats sont en partie expliqués par la différence des conditions de remboursement d'IDegLira dans les autres pays d'Europe.

Au final, parmi tous les patients de notre cohorte, seuls 19 patients rentraient à la fois dans le cadre de l'AMM et du périmètre de remboursement (13%).

IDegLira est une thérapeutique récente en Europe et en France. Il n'a été intégré dans les recommandations européenne et américaine qu'en décembre 2018 et est absent des recommandations françaises de 2017 alors qu'il était déjà présent sur le marché depuis 1 an.

Si nous comparons les circonstances de prescription d'IDegLira dans notre cohorte par rapport à ces nouvelles recommandations de prise en charge médicamenteuse chez les DT2 de l'ADA et de l'EASD de 2018 (8), les recommandations ont globalement été respectées :

- Dans notre cohorte, la majorité des patients (53,2%) était en situation de prévention cardiovasculaire secondaire, situation dans laquelle le liraglutide est privilégié dans les recommandations. Ceci a été respecté puisque dans notre étude, le liraglutide était l'analogue du GLP-1 le plus prescrit (68,3%). Le sémaglutide n'a pas été prescrit car non disponible en France avant mai 2019. L'exénatide a été rarement prescrit (8 patients) car il est neutre sur le plan cardiovasculaire et n'est donc pas recommandé en première intention en pratique (18).
- Le nombre d'injections a été diminué chez plus de la moitié de la cohorte (59%). La réduction du nombre d'injections est un des avantages d'IDegLira soulevé par les recommandations de l'ADA/EASD (8).
- La grande majorité des patientes comprenait un traitement anti-diabétique complexe (traitement oral associé à de l'injectable) à l'initiation chez lesquels la mise sous

IDegLira peut retarder l'introduction d'un schéma insulinique basal bolus dans l'escalade thérapeutique d'après les recommandations (8).

- Presque trois-quarts des patients étaient en situation d'obésité, situation dans laquelle l>IDegLira est recommandé compte tenu de la limitation de prise de poids par rapport à l'intensification de l'insulinothérapie (8).

Parmi les objectifs de prescription d>IDegLira, l'intensification thérapeutique était l'objectif principal de la prescription d>IDegLira (56,2%). L'autre raison soulevée était la simplification du schéma thérapeutique dans 41,1% des cas. L'intensification thérapeutique concernait les patients DT2 déséquilibrés dont le traitement initial (ADO + insuline ou ADO + analogue du GLP-1 le plus fréquemment) n'était pas suffisant tandis que la simplification thérapeutique, c'est à dire la diminution du nombre d'injections, concernait les patients dont l'équilibre glycémique sous traitement initial comportait insuline + analogue du GLP-1 + ADO.

Le renforcement thérapeutique était également le premier objectif de prescription d>IDegLira décrit dans les autres pays d'Europe. La prise de poids chez les patients est la deuxième raison de prescription du traitement dans les autres pays d'Europe alors qu'elle n'a pas été mentionnée dans notre étude (30, 32).

La dose moyenne initiale d>IDegLira prescrite était de 32,2 UI par jour. Celle-ci est plus élevée que la dose initiale recommandée qui est de 10 UI par jour équivalent à 0,36 mg de liraglutide (ou de 16 UI par jour chez les patients déjà insulinés ou déjà sous analogue du GLP-1) (39). La dose initiale retrouvée s'explique par la présence chez la majorité de nos patients (82,9 %) d'une insuline lente avant l'instauration de l>IDegLira. Dans notre étude, la dose initiale d>IDegLira correspondait la plupart du temps à la dose d'insuline lente. La dose recommandée à l'initiation (16 UI) a été respectée chez seulement 5 patients (3,4%).

Seulement un quart des patients ont pu bénéficier d'une titration (qu'elle soit expliquée oralement ou écrite) lors de l'initiation de l>IDegLira. D'une part, la titration de ce traitement a un impact positif sur l'HbA1c et d'autre part elle permet d'améliorer la tolérance du liraglutide en augmentant progressivement sa dose et favorise ainsi l'observance du patient. L'absence de titration a donc pu freiner l'amélioration de l'HbA1c dans notre étude et peut expliquer en partie les effets secondaires décrits par les patients (40).

Globalement, IDegLira était facile d'utilisation puisque d'après nos résultats, seulement 8 patients ont exprimé des difficultés lors de son utilisation (problème de titration majoritairement).

Concernant l'adaptation des traitements anti-diabétiques à la suite de l'initiation d'IDegLira, l'arrêt des iDDP4 (non indiqué en association avec les analogues du GLP-1), des insulines lentes et des analogues du GLP-1 a été respecté dans 100% des cas. La dose des sulfamides a été inchangée dans 77% des cas et diminuée dans 9,2% des cas malgré les recommandations qui sont de diminuer les sulfamides afin de prévenir les hypoglycémies lorsque IDegLira est introduit (39).

Au cours du suivi, un total de 29 effets indésirables et non graves a été rapporté. Les effets secondaires digestifs étaient largement majoritaires et fréquents, surtout à 6 mois du traitement (nausées et diarrhées principalement). A 6 mois de traitement, la proportion de patients nauséeux était similaire à celle retrouvée dans les études DUAL II et V (22, 25). Les effets indésirables digestifs étaient transitoires pour la majorité des patients.

Une seule patiente a présenté plusieurs hypoglycémies sévères au cours des 6 premiers mois de traitement. Nous n'avons pas recueilli le nombre d'hypoglycémies non sévères. Cependant il a été démontré qu'IDegLira, en comparaison avec d'autres traitements anti-diabétiques, ne provoquait pas plus d'hypoglycémies et diminuait le risque d'hypoglycémies sévères et non sévères en comparaison avec un schéma insulinaire basal bolus (41). La diminution de ce risque est expliquée d'une part par le profil pharmacocinétique de l'insuline dégludec qui a un mode d'action prolongé (insuline dite ultra lente) et d'autre part par le liraglutide qui mime l'action physiologique des GLP-1 (42).

Sept événements graves ont été décrits au cours du suivi (4 revascularisations coronariennes, 1 revascularisation carotidienne par endartériectomie et 2 accidents ischémiques transitoires), ce qui représente 4,8% de la population initiale. Ce chiffre est comparable aux taux retrouvés dans les études DUAL (2,3 à 5,9%). Ces événements ont donc été peu fréquents et sont plus la conséquence d'un diabète déséquilibré et ancien.

Il n'y a pas eu de décès au cours des 24 mois de suivi, ni de mise sous dialyse pour insuffisance rénale terminale, de cécité ou d'amputation de pied.

Le taux d'arrêt d'IDegLira était important et variait entre 6,5% et 11,8% au cours du suivi. La dose maximale atteinte était la principale cause d'arrêt (27%) suivie du déséquilibre glycémique

et des intolérances (23% pour chacun). Cet intervalle de variation était plus élargi dans les études DUAL puisque le taux d'arrêt variait de 3 à 15%. Certaines causes d'arrêt, non retrouvées en pratique médicale courante, sont spécifiques à ce type d'analyses (erreur de randomisation, présence d'un critère d'exclusion, retrait des patients de l'étude).

Dans notre cas, l'importante part de la dose maximale atteinte s'explique par la dose maximale quotidienne recommandée qui est de 50 UI d'IDegLira (39) chez ces patients qui nécessitent souvent une dose supérieure d'insuline dans un contexte d'insulinorésistance et de déséquilibre glycémique. Une dose de 60 UI par jour a cependant été prescrite chez 2 patients.

Une autre cause d'arrêt à ne pas négliger et peu décrite, mais pouvant rentrer dans le cadre d'un déséquilibre et/ou d'une dose maximale atteinte, est la non correspondance des doses entre l'insuline dégludec et le liraglutide qui est un inconvénient souvent rencontré en pratique courante.

Nos résultats étaient similaires aux résultats d'une étude en vie réelle réalisée auprès de plusieurs pays en Europe. Une autre cause fréquente d'arrêt du traitement soulevée dans la littérature était le non avancement des frais par le patient (31), situation non rencontrée dans notre étude.

Dans notre population, 60,3% était de sexe masculin et 39,7% de sexe féminin. Cette répartition ne concorde pas avec celle retrouvée dans les Alpes Maritimes par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) de 2013 (51% pour les hommes et 49% pour les femmes) (2). Cependant nos chiffres correspondent à ceux retrouvés dans la population française avec une atteinte majoritaire d'hommes (43).

Une faiblesse importante de notre étude était le nombre non négligeable de perdus de vue, écueil classique des études prospectives, d'autant plus lorsque la période de suivi est longue. En effet, il y a eu 60 patients perdus de vue au total. Les résultats statistiquement non significatifs peuvent être expliqués par un manque de puissance de l'analyse induite par ces perdus de vue. De plus, le nombre de patients par visite était limité par la période d'inclusion qui était longue, puisque certains d'entre eux n'ont pas pu aboutir le suivi de 24 mois (par exemple quelques-uns n'avaient que 6 mois de suivi).

Au cours du suivi, l'HbA1c était réduite mais de manière non significative à partir de 18 mois de traitement. L'HbA1c moyenne était de 7,9% à 18 mois soit une réduction de 0,4% en comparaison à celle au moment de l'inclusion (NS, $p=0,06$) et de 8,1% à 24 mois, soit une

réduction de 0,2% en comparaison avec l'HbA1c initiale (NS, $p=0,63$). Le manque de puissance, le manque d'aide à la titration ainsi que la non observance des patients qui concernait jusqu'à un quart des cas dans notre étude sont des freins à l'amélioration du contrôle glycémique et peuvent expliquer ce manque de significativité.

La PA artérielle systolique avait tendance à baisser au cours de suivi (sauf à 12 mois où nous avons observé une hausse non significative de 6,1 mmHg, $p=0,07$). Cette baisse n'a pas été assez importante pour être significative à 18 et 24 mois, respectivement 3,2 mmHg ($p=0,31$) et 6,6mmHg ($p=0,15$).

L'IMC était globalement stable au cours du suivi (à 6, 12, 18 et 24 mois) avec respectivement un IMC à 32,4 kg/m² ($p=0,52$), 32,7 kg/m² ($p=0,17$), 33,3 kg/m² ($p=0,68$) et 33,6 kg/m² ($p=0,34$). Parmi les études menées en vraie vie, une seule a retrouvé des résultats similaires aux nôtres (30), les autres ayant retrouvés une perte de poids. La mise en place d'un traitement par IDegLira est intéressante car permet de limiter la prise de poids, surtout lorsqu'il est comparé à l'insulinothérapie basal bolus (8, 26). Il est important de souligner que la part des patients qui ne respectait pas les règles hygiéno-diététiques a pu influencer l'évolution du poids dans notre étude.

Les biais de mesure concernaient la proportion de dyslipidémie et de microalbuminurie dans notre cohorte au moment de l'inclusion. En effet, le bilan lipidique est modifié en cas de déséquilibre glycémique important et concerne surtout l'élévation des triglycérides. La microalbuminurie peut également être majorée en raison d'une glucotoxicité transitoire sur le néphron en lien avec le déséquilibre. La dyslipidémie et la microalbuminurie ont donc pu être surestimées dans notre étude.

Nous n'avons également pas fait la distinction entre néphropathie diabétique et vasculaire car les 2 sont étroitement intriquées. D'une part, le DT2 figure parmi les principales causes d'insuffisance rénale, qui constitue un risque d'hypertension et, d'autre part, l'HTA précède souvent l'insuffisance rénale chronique et contribue également à la progression des maladies rénales. Rappelons que dans notre cohorte, l'HTA était présente dans presque 8 cas sur 10.

V. CONCLUSION

Notre étude a pu détailler de manière prospective les circonstances de prescription de l'association fixe IDegLira chez des patients atteints de diabète de type 2 en « vie réelle » sur une période de suivi longue de 2 ans.

D'après nos résultats, les prescriptions par les médecins diabétologues des Alpes Maritimes positionnent IDegLira plutôt chez des patients déséquilibrés, dont la durée d'évolution est longue et dont le traitement initial complexe n'a pas permis d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant. Principalement, nous avons pu mettre en évidence que le recours à l'association fixe IDegLira permettait en fait, dans ce contexte, de retarder la mise en place d'un schéma d'intensification insulinique basal bolus.

Les prescriptions d'IDegLira sont majoritairement guidées par les recommandations les plus récentes sur le traitement du DT2 impliquant des prescriptions hors remboursement dans la moitié des cas et encore plus fréquemment hors AMM. Cette discordance soulève que l'indication proposée par les autorités de tutelle n'est pas adaptée puisqu'elle ne reflète pas les situations de pratique médicale courante et marque le franc décalage entre les recommandations américaines/ européennes et ce que nous permet le système de santé actuel.

Outre l'amélioration en terme d'HbA1c et sur les PA systoliques, les résultats de notre étude ont soulevé d'autres avantages de la prescription d'IDegLira chez les patients DT2. En effet, notre étude témoigne que la prescription d'IDegLira a plus sa place dans le domaine de la médecine ambulatoire puisque le switch vers cette thérapeutique y est facilité (éducation aux injections simples, patient moins déséquilibré qu'en hospitalisation).

De plus, il permet d'améliorer la qualité de vie du patient car ce type de thérapeutique, diminuant le nombre d'injections, est globalement bien toléré et provoque très rarement d'hypoglycémies sévères. Il est également neutre sur le plan pondéral ce qui est un élément important à prendre en compte dans le contexte fréquent d'obésité associée chez les patients DT2. Tous ces éléments permettent une amélioration de l'observance thérapeutique puisque les patients vont mieux accepter le traitement.

IDegLira a cependant quelques inconvénients. D'une part cette association fixe empêche la dissociation des doses d'insuline degludec et du liraglutide limitant l'intensification thérapeutique, surtout en cas de dose maximale atteinte et ne convient donc pas à tous les profils de DT2. Elle est la cause principale d'arrêt du traitement et souvent rencontrée en pratique courante. D'autre part, il convient de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi qui sont liées au liraglutide (Hypersensibilité, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatique sévère, patients à risque de développer une pancréatite aigüe).

Depuis juillet 2019, la prescription d'IDegLira en France est désormais ouverte à tous les médecins, que ce soit pour les initiations de traitement comme pour les renouvellements, alors que la prescription initiale était anciennement réservée aux diabétologues et endocrinologues. Ces nouvelles données témoignent de l'évolution permanente de la prise en charge des patients dans le domaine de la diabétologie.

Pour finir, chez les patients dont la dose d'IDegLira est faible, nous pouvons nous poser la question de l'effet protecteur cardiovasculaire du liraglutide. Cependant les bénéfices cardiovasculaires du liraglutide (bien que l'insuline degludec n'entraîne pas de surmortalité cardiovasculaire) dans IDegLira ne peuvent être extrapolés et doivent faire l'objet d'une étude spécifique incluant le critère MACE (44, 45).

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. WHO – informations diabète [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur : <http://apps.who.int/gho/data/node.main.525?lang=en>.
2. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>
3. 8^{ème} édition 2017 de l'Atlas du Diabète (Fédération International du Diabète). [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
4. Danaei G, Lawes CM, Vander HS, et al. « Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration : comparative risk assessment », The Lancet 2006.
5. IWGDF | The International Working Group on the Diabetic Foot [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <http://iwgdf.org/>
6. Qatar National Health report 2013.National Health Service Qatar, 2014. [cité 25 a. nov2018] Disponible sur: <http://www.nhsq.info/media-nresources/>.
7. Feldman-Billard S. Prise en charge du diabète et de ses complications oculaires. Rev Francoph Orthopt. avr 2019;12(2):69-76.
8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. déc 2018;61(12):2461-98.
9. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine Mal Métaboliques. oct 2017;11(6):577-93.
10. Recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie

- médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013
11. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2016;4(6):525-36.
 12. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet.* nov 2006;368(9548):1696-705
 13. Guidance for Industry. *Diabetes Mellit.* 2008;8.
 14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 juill 2016;375(4):311-22.
 15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1834-44.
 16. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program: Review of Dulaglutide Clinical Trial Program. *Diabetes Metab Res Rev.* nov 2016;32(8):776-90.
 17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 3 déc 2015;373(23):2247-57.
 18. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 sept 2017;377(13):1228-39
 19. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet [Internet].* oct 2018 [cité 22 oct 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361832261X>
 20. Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov [Internet].* [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>

21. Gough SCL, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 nov 2014;2(11):885-93.
22. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, et al. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 1 nov 2014;37(11):2926-33.
23. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges J-P, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther*. févr 2017;8(1):101-14.
24. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*. 1 févr 2017;34(2):189-96.
25. Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1 mars 2016;315(9):898.
26. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin; DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 26 févr 2018;
27. Aroda VR, González-Galvez G, Grøn R, Halladin N, Haluzik M, Jermendy G, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. juin 2019 [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719301846>
28. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, Portillo CM, Sahay R, Halladin N, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: A randomized clinical trial in

- people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. [cité 6 mai 2019];0(0). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.13666>
29. Haute Autorité de Santé - XULTOPHY (insuline degludec/liraglutide), antidiabétique [Internet]. [cité 25 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2607357
30. Drummond R, Baru A, Dutkiewicz M, Basse A, Tengmark B-O. Physicians' real-world experience with IDegLira: results of a European survey. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 14 juin 2018 [cité 6 mai 2019];6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6014227/>
31. Williams DM, Shrikrishnapalasuriyar N, Syed W, Yin WL, Chudleigh R, Bain SC, et al. Real-world clinical experience of Xultophy in the management of patients with type 2 diabetes in a secondary care clinic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 1 nov 2018;12(6):1079-82.
32. Price H, Blüher M, Prager R, Phan T-M, Thorsted BL, Schultes B. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 1 avr 2018;20(4):954-62.
33. Sofra D. Glycemic Control in a Real-Life Setting in Patients with Type 2 Diabetes Treated with IDegLira at a Single Swiss Center. *Diabetes Ther*. 1 avr 2017;8(2):377-84.
34. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance, [Clin Biochem Rev](#). 2005 May
35. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. juill 2016;24(1):15-30.
36. Anonymous. Xultophy [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xultophy>
37. Fiche info - XULTOPHY 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60480810>
38. Haute Autorité de Santé - XULTOPHY (insuline degludec/liraglutide), antidiabétique

- [Internet]. [cité 25 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818001
39. VIDAL - XULTOPHY 100 U/ml + 3,6 mg/ml sol inj - Synthèse [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/xultophy-147859.htm?cid=eml_000678
40. Trujillo JM, Roberts M, Dex T, Chao J, White J, LaSalle J. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. nov 2018;20(11):2690-4.
41. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgraduate Medicine*. 19 mai 2017;129(4):436-45.
42. Harris K, Nealy KL. The Clinical Use of a Fixed-Dose Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (Xultophy 100/3.6) for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*. janv 2018;52(1):69-77.
43. Mandereau-Bruno L. PRÉVALENCE DU DIABÈTE TRAITÉ PHARMACOLOGIQUEMENT (TOUS TYPES) EN FRANCE EN 2015. DISPARITÉS TERRITORIALES ET SOCIO-ÉCONOMIQUES / PREVALENCE OF PHARMACOLOGICALLY-TREATED DIABETES (ALL TYPES) IN FRANCE IN 2015. TERRITORIAL AND SOCIO-ECONOMIC DISPARITIES. 2017;6
44. Bellary S, Tahrani AA, Barnett AH. IDegLira: combining efficacy, durability, and convenience? *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 9 juin 2019 [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858719301986>
45. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes | NEJM [Internet]. *New England Journal of Medicine*. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1615692?articleTools=true>

VII. ANNEXES

Annexe 1. Tableau récapitulatif du recueil des caractéristiques des patients à l'inclusion.

Variable	
Nom du centre (Ville - Hôpital)	
Numéro d'inclusion	
Initiales patient (Nom Prénom)	
Année de naissance (JJ MM AAAA)	
Sexe (M ou F)	
Année diagnostic DT2 (AAAA)	
PRESCRIPTION INITIALE IDegLira	
date prescription IDegLira (JJ MM AAAA)	
Type visite prescription	
Poids (Kg)	
Taille (cm)	
IMC (calculé si poids + taille)	
HbA1c (%)	
PAS (mm Hg)	
PAD (mm Hg)	
Complications	Rétinopathie
	Excrétion Urinaire d'Albumine
	Insuffisance rénale
	Neuropathie
	Coronaropathie
	AVC ischémique
	AOMI
Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans	
HTA	
Dyslipidémie	
Autres complications :	Hépatopathie métabolique
	Artériopathie des troncs supra-aortiques
	Endartériectomie
Traitement antidiabétique antérieur	
	Metformine
	Metformine dose totale journalière (mg)
	Sulfamides hypoglycémisants
	Glinides
	Inhibiteurs DPP4
	Analogues GLP-1
	Analogues GLP-1: dose journalière ou hebdomadaire
	Insuline basale
	Insuline basale : dose totale journalière (UI)
	Insuline rapide ou mixte
	Insuline rapide/mixte : dose totale journalière (UI)
Prescription IDegLira	
IDegLira : objectif de la prescription initiale	
	IDegLira : précisions objectif presc. Init. (facultatif)
IDegLira : dose initiale en U/J	
	IDegLira : justification dose initiale texte libre (facultatif)
Adaptation traitement antidiabétique associé suite à la prescription IDegLira	
	Metformine
	Sulfamides hypoglycémisants
	Glinides
	Inhibiteurs DPP4
	Analogues GLP-1 (traitement dissocié)
	Insuline basale (traitement dissocié)
	Insuline rapide
	Adaptation : texte libre
Modalités de titration PREVUES	
Mise en place d'une aide à la titration	
IDegLira : texte libre	

Annexe 2. Tableau récapitulatif des données recueillies à chaque visite

SUIVI : consultation à 6±2 mois, 12±2mois, 18±2mois, 24±2mois	
Date consultation de Suivi (JJ MM AAAA)	
Type visite suivi	
Poids (Kg)	
Taille (cm)	
IMC (calculé si poids + taille)	
HbA1c (%)	
PAS (mm Hg)	
PAD (mm Hg)	
Modification des complications (d'après courrier)	
	Si oui, préciser complications
Modification des FDR cardio-vasculaires	
	Si oui, préciser FDR CV
Nombre d'hypoglycémies sévères dans les 6 mois précédant la visite (si précisé dans courrier)	
TRAITEMENT EN COURS	
Traitement IDegLira toujours en cours ?	
IDegLira : difficultés rencontrées au cours de la titration	
IDegLira : difficultés rencontrées au cours de la titration texte libre	
IDegLira : tolérance (selon courrier)	
	Nausées
	Vomissements
	Diarrhées
	Réaction au site d'injection
	Tolérance : texte libre
IDegLira : dose actuelle en U/J	
IDegLira : problèmes d'observance relevés par le médecin	
IDegLira : texte libre	
<u>Adaptation traitement antidiabétique associé depuis la prescription initiale d'IDegLira</u>	
	Metformine
	Sulfamides hypoglycémiant
	Glinides
	Inhibiteurs DPP4
	Analogues GLP-1
	Si introduction Analogue GLP-1: nom commercial
	GLP-1: dose journalière ou hebdomadaire
	Insuline basale
	Insuline basale texte libre
	Insuline rapide
	Insuline rapide texte libre
	Adaptation : texte libre
<u>Si arrêt IDegLira, cause arrêt</u>	
Arrêt IDegLira : texte libre	
<u>Si arrêt IDegLira, durée de traitement avant arrêt (semaines)</u>	
<u>Si arrêt IDegLira, précisions texte libre</u>	

SERMENT D'HIPPOCRATE



Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : Le pipeline de molécules utilisées dans la pratique de la diabétologie s'est considérablement accru ces dernières années. Notre objectif était de détailler les circonstances de prescription de l'association fixe insuline degludec/liraglutide (IDegLira) par des diabétologues au sein d'une population de patients avec un diabète de type 2 (DT2) dans les Alpes Maritimes.

Méthodes : Etude ancillaire d'une étude nationale observationnelle, prospective et multicentrique chez des adultes DT2 ayant bénéficié d'une prescription d'IDegLira entre septembre 2016 et septembre 2018 (3 centres : hospitalier et consultation libérale). Les modifications des traitements anti-diabétiques associés à la prescription d'IDegLira ainsi que les paramètres métaboliques ont été recueillis tous les 6 mois, avec un suivi de 2 ans.

Résultats : IDegLira a été prescrit à 146 patients, volontiers obèses et en prévention cardiovasculaire secondaire avec des diabètes anciens, déséquilibrés et un traitement initial complexe comportant une association d'antidiabétiques oraux et d'insuline lente +/- analogue du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1). Une diminution significative de l'HbA1c a été observée à 6 et 12 mois de traitement (respectivement 0,4%, $p=0,001$; et 0,3%, $p=0,03$). Au cours du suivi, 26 patients ont arrêté l'IDegLira.

Conclusion : Notre étude montre qu'IDegLira a été prescrit, dans les Alpes Maritimes, généralement en accord avec les recommandations américaines/européennes malgré un décalage franc avec le périmètre de remboursement et l'AMM émis par les autorités de tutelle.

Mots-clés : diabète de type 2, IDegLira, degludec, liraglutide, étude de vie courante