

Les insulines très lentes et très rapides

Est-ce que cela change vraiment l'insulinothérapie ?



Pr Bernard Bauduceau, Pr Lyse Bordier

Service d'endocrinologie Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé

Depuis la découverte de l'insuline, des progrès réguliers ont été enregistrés au profit des personnes nécessitant une insulinothérapie. La mise à disposition du premier analogue rapide puis des analogues lents a profondément modifié, en les améliorant, les résultats obtenus par l'insulinothérapie plus classique. À ce jour en France, environ 200 000 patients vivent

avec un diabète de type 1 et 500 000 avec un diabète de type 2 reçoivent un traitement par insuline constitué dans la grande majorité des cas par les analogues. Cependant, ces molécules présentent des limites si bien que la venue des analogues ultra-rapides et des nouveaux analogues lents constitue un progrès indiscutable.

RÉSUMÉ

Depuis la découverte de l'insuline, il y a un siècle, les progrès de l'insulinothérapie ont été réguliers permettant de mieux contrôler l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 1 et de type 2. Les nouveaux analogues de l'insuline apportent une pierre de plus à l'édifice d'une insulinothérapie optimale. Les analogues ultra-rapides par leur action plus immédiate et plus brève sont parfaitement adaptés aux bolus et aux pompes en

limitant les hyperglycémies post-prandiales et les hypoglycémies. Les nouveaux analogues lents améliorent l'insulinothérapie basale et diminuent le risque hypoglycémique, notamment nocturne, ce qui est très important chez les personnes fragiles. Cependant, l'objectif final de mimer la sécrétion physiologique de l'insuline n'est pas encore atteint et les progrès ne manqueront sans doute pas dans les décennies futures.

Les limites actuelles des analogues de l'insuline

- **Les analogues rapides** disposent d'une marge de progression en raison de la latence entre l'injection et l'efficacité ainsi que de la trop longue durée d'action favorisant à la fois les hyperglycémies et les hypoglycémies post-prandiales.
- **Les analogues lents** présentent une variabilité de leur efficacité, une durée d'action parfois limitée et la survenue possible d'accidents

hypoglycémiques.

Ainsi, le bout du chemin n'est pas encore atteint et la mise à disposition de nouvelles molécules, les analogues très rapides et très lents, apporte encore un bénéfice au regard des insulines plus anciennes.

Les analogues rapides et ultra-rapides de l'insuline

Les molécules actuellement disponibles, insuline lispro (Humalog®),

insuline asparte (Novorapid®) et insuline glulisine (Apidra®), ont constitué un progrès indéniable par rapport à l'insuline humaine en raison de leur rapidité d'action et de leur plus courte durée d'efficacité. Ces qualités permettent de mieux mimer la sécrétion physiologique de l'insuline et de limiter les hypoglycémies. La mise récente à disposition des insulines ultra-rapides améliore encore les performances de ces analogues rapides.

L'insuline URLI

L'insuline URLI (Lyumjev®) présente une nouvelle formulation de la lispro basée sur l'utilisation d'excipients : le tréprostinil qui accélère l'absorption de la lispro en induisant une vasodilatation locale et le citrate qui augmente la perméabilité vasculaire un niveau du site d'injection. Les propriétés de cette nouvelle insuline sont caractérisées par une absorption significativement plus rapide au niveau des sites d'injection ou d'infusion sous-cutanée. En comparaison de la lispro, l'insuline URLI permet **une diminution des hyperglycémies post-prandiales** aussi bien au cours du diabète de type 1 que de type 2 comme l'ont montré les études PRONTO DT1 et PRONTO DT2 (1, 2). Enfin, cette insuline entraîne **une augmentation du time in range** (TIR) diurne et **une réduction du temps passé en hypoglycémie** chez les personnes traitées par pompe (3).

Son utilisation est bien tolérée, en dehors de quelques cas de réactions mineures au niveau des sites d'injection (4).

L'insuline faster aspart

L'insuline faster aspart (Fiasp®) est une nouvelle présentation de l'insuline aspartate qui associe deux excipients, une vitamine (niacina-mide) et un acide aminé (L-arginine). Cette formulation augmente l'absorption de l'insuline après l'injection sous-cutanée et **favorise l'effet anti-hyperglycémiant au moment des repas** en raison de son action plus précoce. Ainsi, comparée à l'aspartate, l'insuline faster aspart permet une apparition deux fois plus rapide dans le flux sanguin et une action majorée de 50 % dans les 30 premières minutes après l'injection.

Les propriétés de l'insuline URLI sont caractérisées par une absorption significativement plus rapide au niveau des sites d'injection ou d'infusion sous-cutanée.

Son profil d'efficacité et son innocuité ont été assurés dans le programme d'essais cliniques Onset (5, 6).

Les analogues lents de l'insuline

Les analogues lents de l'insuline ont profondément modifié l'insulinothérapie en apportant une meilleure stabilité et **une plus longue durée d'action** ce qui leur confèrent les qualités attendues d'une excellente basale. L'insuline glargine (Lantus®) a été pionnière en ce domaine rejointe par la détémir (Lévémir®) dont la durée d'action un peu plus courte peut nécessiter deux injections quotidiennes.

La mise à disposition de nouvelles molécules permet d'améliorer encore les performances de ces analogues lents.

L'insuline glargine 300 U/ml

L'insuline glargine 300 U/ml (Toujéo®) au lieu de 100 U/ml possède une plus longue durée d'action en raison d'une libération ralentie au site d'injection du fait de cette forte concentration.

> L'étude EDITION 4

EDITION 4 était une étude de phase III chez des patients diabétiques de type 1 d'une durée de 6 mois comparant les résultats obtenus avec la glargine U100 et la glargine U300. L'HbA_{1c} a diminué de manière similaire dans les deux groupes de

traitement. La dose basale d'insuline était cependant plus élevée de 20 % avec le glargine U300 tandis que les taux des événements hypoglycémiques, analysés la nuit ou sur 24 heures, ne différaient pas entre les groupes de traitement, quel que soit le moment de l'injection (7).

> La méta-analyse des études EDITION

La méta-analyse des études EDITION concernait une large population de patients diabétiques de type 2 traités par un schéma basal-bolus. Les résultats obtenus avec la glargine U100 (n = 1 247) ou U300 (n = 1 249) se sont révélés équivalents en termes de diminution de l'HbA_{1c} à 6 mois. Mais la glargine U300 offre une plus longue durée d'action, une grande stabilité de l'effet et une diminution des hypoglycémies nocturnes de 31 % (8).

> L'étude SENIOR

L'étude SENIOR portant sur des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 65 ans a démontré la non infériorité de la glargine U300 versus la glargine U100 sur le taux de l'HbA_{1c}. En revanche, chez les 20 % des patients âgés de plus de 75 ans, une réduction de 55 % des hypoglycémies symptomatiques et documentées a été notée sous glargine U300 (9).

L'insuline dégludec

L'insuline dégludec (Tresiba®) est formée par l'ajout d'un acide

gras sur la molécule d'insuline par l'intermédiaire d'un spacer. La formation de multi-hexamères au site d'injection et une liaison à l'albumine permettent **une longue durée d'action et une grande stabilité de l'effet** autorisant de n'effectuer en théorie qu'une injection tous les 2 jours, mais l'utilisation recommandée reste d'une injection quotidienne. Cette insuline est présentée soit en cartouche Penfill dosée à 100 unités/ml (300 unités par cartouche de 3 ml), soit en stylo prérempli Flextouch dosé à 200 unités/ml (600 unités par stylo de 3 ml). Le volume injecté avec le stylo prérempli est donc diminué de moitié en comparaison de celui de la cartouche Penfill.

> Les études **BEGIN Basal-Bolus Type 1 et SWITCH 1**

Les études BEGIN Basal-Bolus Type 1 et SWITCH 1 chez des patients diabétiques de type 1 ont montré une efficacité identique de l'insuline dégludec U100 par rapport à la glargine U100 en termes de baisse de l'HbA_{1c}. En revanche, les hypoglycémies nocturnes étaient diminuées de 25 % (10, 11). Ces résultats ne différaient pas en fonction de la variation temporelle des injections (12).

> Les études **BEGIN Basal-Bolus Type 2 et SWITCH 2**

Les études BEGIN Basal-Bolus Type 2 et SWITCH 2, qui ont inclus des personnes diabétiques de type 2, n'ont également pas montré d'efficacité supérieure de la dégludec par rapport à la glargine U100 sur la diminution de l'HbA_{1c} (13, 14). En revanche, dans SWITCH 2, le taux d'hypoglycémies symptomatiques était réduit de 30 % sous dégludec U100 et celui des hypoglycémies nocturnes, de 42 %.

L'insuline glargine 300 U/ml au lieu de 100 U/ml possède une plus longue durée d'action en raison d'une libération ralentie au site d'injection du fait de cette forte concentration.

Insuline glargine U300 versus insuline dégludec

Plusieurs études se sont attachées à directement comparer l'insuline glargine U300 et l'insuline dégludec.

> **L'étude BRIGHT**

L'étude BRIGHT a confronté les résultats obtenus avec l'insuline glargine U300 et avec l'insuline dégludec U100 chez 929 patients diabétiques de type 2 naïfs d'insulinothérapie. Aucune différence en termes de niveau d'HbA_{1c} et de la fréquence des hypoglycémies n'a été notée sur la totalité de la période. En revanche, une réduction de 26 % de l'incidence des hypoglycémies a été observée avec l'insuline glargine U300 lors de la période de titration qui a duré 12 semaines (15).

> **L'étude CONCLUDE**

L'étude CONCLUDE portait sur l'exploration de 1 609 patients diabétiques de type 2 à risque hypoglycémique déjà traités par insuline qui ont été randomisés pour recevoir soit de l'insuline dégludec U200, soit de l'insuline glargine U300. Le taux d'hypoglycémies symptomatiques globales n'était pas significativement inférieur avec dégludec U200 versus glargine U300. En revanche, une diminution des hypoglycémies nocturnes (37 %) et des hypoglycémies sévères a été observée dans le groupe des patients traités par insuline dégludec U200 lors de période globale du traitement (16).

La comparaison directe des résultats de ces deux études nécessite beaucoup de prudence, car la méthodologie est très différente, portant sur le mode de recrutement, la nature du critère primaire, les objectifs glycémiques, l'association possible d'un analogue du récepteur du GLP-1 et la durée du traitement. La mesure continue du glucose a globalement confirmé **la similitude des résultats obtenus avec ces deux insulines** en prenant comme critère d'évaluation le TIR, la variabilité glycémique et la fréquence des hypoglycémies inférieures à 70 mg/dl ou à 54 mg/dl (17).

En définitive, toutes ces études ont démontré que ces deux analogues lents étaient d'une efficacité identique sur le plan du niveau de l'HbA_{1c} et voisin de celle de la glargine U100, mais qu'ils permettaient une diminution significative des hypoglycémies notamment nocturnes.

Enfin, toutes les enquêtes ont globalement établi la sécurité d'emploi des deux analogues lents de nouvelle génération notamment sur le plan cardiovasculaire. L'amélioration de la qualité de vie est également attestée probablement du fait de la réduction des hypoglycémies.

Les insulines hebdomadaires

Plusieurs insulines de très longue durée permettant de n'effectuer

qu'une injection par semaine sont en cours d'évaluation. Leur utilisation s'adresse de façon préférentielle aux patients diabétiques de type 2.

L'insuline basale Fc ou BIF

Parmi celles-ci, l'insuline basale Fc ou BIF est constituée d'une protéine de fusion combinant l'insuline avec un fragment cristallisable (Fc) d'une immunoglobuline G. Ce procédé lui confère **une demi-vie beaucoup plus longue de 17 jours** et une grande stabilité pharmacocinétique.

L'insuline icodec

L'insuline icodec est la plus avancée dans le développement des insulines hebdomadaires. Elle utilise la voie de l'acylation comme avec la dégludec, mais en renforçant la prolongation de l'effet par une modification de certains acides aminés de l'insuline. Il n'existe pas de différence statistiquement significative avec la glargine U100 pour la variation de l'HbA_{1c}, de la glycémie ou du poids. **Si aucune disparité n'est observée dans l'incidence des hypoglycémies sévères, celle des hypoglycémies modérées de 54 et 69 mg/dl est augmentée** sous icodec par rapport à la glargine U100 (18).

La possibilité de ne réaliser qu'une injection par semaine permettra sans aucun doute à l'avenir de favoriser l'adhésion au traitement et de rejoindre la cadence de l'administration des analogues hebdomadaires du récepteur du GLP-1. Toutefois, **un certain nombre de questions comme la dose à l'initiation, le mode de titration et le risque hypoglycémique se posent encore** pour l'utilisation pratique de ces insulines hebdomadaires.

La possibilité de ne réaliser qu'une injection par semaine permettra sans aucun doute à l'avenir de favoriser l'adhésion au traitement et de rejoindre la cadence de l'administration des analogues hebdomadaires du récepteur du GLP-1.

Les nouveaux analogues de l'insuline changent-ils vraiment l'insulinothérapie ?

Sans constituer un bouleversement dans la conception de l'insulinothérapie, la mise à disposition de ces nouveaux analogues s'inscrit dans la trajectoire d'une amélioration progressive du traitement du diabète. En effet, ces nouvelles molécules apportent un progrès indiscutable dans l'insulinothérapie des patients vivant avec un diabète de type 1 ou de type 2 d'autant que leur sécurité d'emploi a été attestée dans toutes les études.

Les analogues ultra-rapides

Les analogues ultra-rapides par leur action plus précoce et leur moindre durée d'efficacité limitent à la fois les excursions glycémiques post-prandiales et le risque hypoglycémique. Ces molécules sont donc bien adaptées aux bolus ou aux injections de rattrapage en cas d'hyperglycémie au cours du diabète de type 1 ou de type 2. Les propriétés de ces nouvelles insulines **incitent à les utiliser largement dans les pompes, notamment dans les boucles fermées** afin de limiter les hyperglycémies post-prandiales qui sont encore insuffisamment contrôlées par l'algorithme.

Les nouveaux analogues lents

Les nouveaux analogues lents offrent l'intérêt d'une grande

stabilité de leur efficacité, de pouvoir décaler sans dommage les horaires d'injection et de limiter le risque hypoglycémique. Les qualités requises d'une bonne basale sont ainsi réunies justifiant leur utilisation au cours du diabète de type 1 ou de type 2. La diminution du risque hypoglycémique, notamment nocturne, s'avère **particulièrement utile chez les personnes fragiles et notamment chez les sujets âgés.**

L'éducation thérapeutique

Cependant, la meilleure des insulines ne permet de parfaire l'équilibre glycémique que dans la mesure où la technique d'injection reste optimale et qu'une bonne titration soit assurée ce qui est malheureusement loin d'être toujours le cas. **C'est ici l'occasion de souligner une fois de plus l'importance d'une éducation thérapeutique de qualité.**

Conclusion

Depuis un siècle, les progrès de l'insulinothérapie ont été constants et réguliers. La mise à disposition des nouveaux analogues de l'insuline s'inscrit dans cette trajectoire. Il est ainsi très probable qu'ils remplacent progressivement les molécules plus anciennes. Leurs cinétiques d'action permettent en effet d'approcher un peu plus la sécrétion physiologique de l'insuline sans malgré tout y parvenir

totale. L'histoire de l'insulinothérapie n'est donc pas encore terminée. ■

✱ Les auteurs déclarent avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande des firmes pharmaceutiques suivantes : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Jansen, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer et Sanofi.

Mots-clés :

Diabète, Analogues de l'insuline, Équilibre glycémique, Hypoglycémies

Bibliographie

- Klaff L, Cao D, Dellva MA et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab* 2020 ; 22 : 1799-807.
- Blevins T, Zhang Q, Frias JP et al. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care* 2020 ; 43 : 2991-8.
- Bode B, Garg S, Norwood P et al. Compatibility and safety of ultra rapid lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: PRONTO-Pump study. *Diabetes Technol Ther* 2021 ; 23 : 41-50.
- Hermans MP. *Innovation 2020 en diabétologie*. Louvain Med 2021 ; 140 : 77-83.
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C et al. Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017 ; 40 : 943-50.
- Mathieu C, Bode BW, Franek E et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 2018 ; 20 : 1148-55.
- Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4). *Diabetes Obes Metab* 2018 ; 20 : 121-8.
- Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015 ; 17 : 859-67.
- Ritzel R, Harris SB, Baron H et al. A Randomized Controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 units/ml versus 100 units/ml in older people with type 2 diabetes: results from the SENIOR study. *Diabetes Care* 2018 ; 41 : 1672-80.
- Heller S, Buse J, Fisher M et al. Insulin degludec, an ultralong-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 1489-97.
- Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017 ; 318 : 33-44.
- Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs. insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : 1154-62.
- Garber AJ, Del Prato S, Sreenan S et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 1498-1507.
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017 ; 318 : 45-56.
- Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018 ; 41 : 2147-54.
- Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia* 2020 ; 63 : 698-710.
- Battellino T, Bosnyak Z, Danne T et al. InRange: comparison of the second-generation basal insulin analogues glargine 300 u/ml and degludec 100 u/ml in persons with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring-study design. *Diabetes Ther* 2020 ; 11 : 1017-27.
- Rosenstock J, Bajaj HS, Andrej Janež A, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2107-16.

ACTUALITÉ

DIABÈTE DE TYPE 2

Vers une nouvelle classe thérapeutique ?

Dans une nouvelle étude coordonnée par Vincent Mairion (Inserm, Université de Strasbourg), en collaboration avec l'Université de Birmingham (Royaume-Uni), l'Université de Monash (Australie) et avec Alexander Fleming, ancien directeur de la division diabète de la FDA, les scientifiques ont conçu un nouveau peptide, appelé PATAS, dans une nouvelle classe thérapeutique d'antidiabétiques (Adipeutics). Ce médicament possède la particularité de traiter l'origine même du diabète de type 2 et des comorbidités associées, notamment la résistance à l'insuline. En effet, PATAS cible de manière spécifique les adipocytes en

restaurant l'absorption du glucose et en rétablissant ainsi la physiologie métabolique du tissu adipeux. Les effets sont visibles chez l'animal, avec une amélioration nette de la résistance à l'insuline, et de tout un tas d'autres paramètres et comorbidités, notamment une meilleure régulation glycémique, une diminution de la stéatose et de la fibrose du foie. L'étude a été publiée dans *Diabetes* et ces résultats prometteurs chez l'animal permettent d'envisager l'organisation prochaine d'un essai clinique chez l'humain. ●

→ MC d'après le communiqué de l'Inserm du 13 juillet 2022.