

Evaluation de la suppression précoce de la production endogène de glucose en post-prandial avec l'insuline Faster Aspart versus insuline asparte

Auteurs : **Bruno Guerci**¹, **Ananda Basu**², **Thomas R. Pieber**³, **Ann Kathrine Hansen**⁴, **Stefanie Sach-Friedl**³, **Karen Margrete D. Thomsen**⁴, **Rita Basu**², **Hanne Haahr**⁴ - Poster N° PA-134

¹CHU Nancy, France ; ²Mayo Clinic, Rochester, MN, Etats-Unis ; ³Medical University of Graz, Graz, Autriche ; ⁴Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark

Introduction

- L'insuline Faster Aspart (FIA) est une nouvelle formulation de l'insuline asparte contenant deux excipients bien connus, la L-arginine et le niacinamide, qui permettent une formulation stable et une absorption initiale plus rapide après administration par voie s.c. améliorant, dans les études cliniques, le contrôle de la glycémie post-prandiale (GPP) en comparaison à l'insuline asparte^{1,2}.
- La L-arginine et le niacinamide sont tous les deux listés dans la base de données de la FDA comme des substances non nocives lorsqu'elles sont administrées par voie injectable à des concentrations plus élevées que celles utilisées dans FIA.

Objectifs

- Etudier les mécanismes expliquant le meilleur contrôle de la GPP obtenu avec FIA en comparaison à l'insuline asparte (IASP).

Méthodes

Schéma de l'étude

- Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle et cross-over (2 périodes) réalisée à l'Université de Graz (Autriche).
- Etaient éligibles des diabétiques de type 1, traités par insuline en multi-injections quotidiennes ou en pompe depuis au moins 12 mois, âgés de 18 à 64 ans, avec un IMC entre 18,5-28,0 kg/m², un taux d'HbA_{1c} ≤ 8,5% (69 mmol/mol) et des valeurs à jeun de C-peptide ≤ 0,3 nmol/L.
- Les variations de la GPP ont été évaluées par une technique de triple marqueur isotopique après un repas test, pendant 6h.
- Les patients recevaient des doses uniques en s.c. de FIA et d'IASP individualisées sur le ratio insuline/hydrates de carbone pour chaque patient (doses 0,06-0,28 U/kg s.c., identiques pour chaque patient aux deux visites) au début d'un repas mixte standardisé (10 kcal/kg de poids, 75 g d'hydrates de carbone radiomarqué [1-¹³C])³.
- Une perfusion continue/variable de glucose marqué [6-³H] et [6,6-²H₂] a permis une estimation du taux de production endogène de glucose (PEG) et de la diminution de la glycémie.
- Les concentrations sériques libres en insuline asparte (précipité de polyéthylène-glycol) ont été mesurées par une technique spécifique enzymatique d'immuno-adsorption.

Analyses statistiques

- Les critères d'évaluation ont été comparés entre FIA et IASP selon un modèle linéaire prenant en compte le traitement, la période et le patient comme des effets fixes. Pour l'analyse de la GPP incrémentale à 1 h et la diminution du taux d'acides gras libres, les valeurs pré-dose étaient incluses en tant que covariable. Une transformation logarithmique avant l'analyse a été réalisée pour les critères d'exposition et les concentrations maximales.
- Pour les critères concernant la PEG, la diminution de la glycémie et le taux d'acides gras, les ratios de traitement et les IC 95 % ont été calculés selon la méthode de Fieller.

Résultats

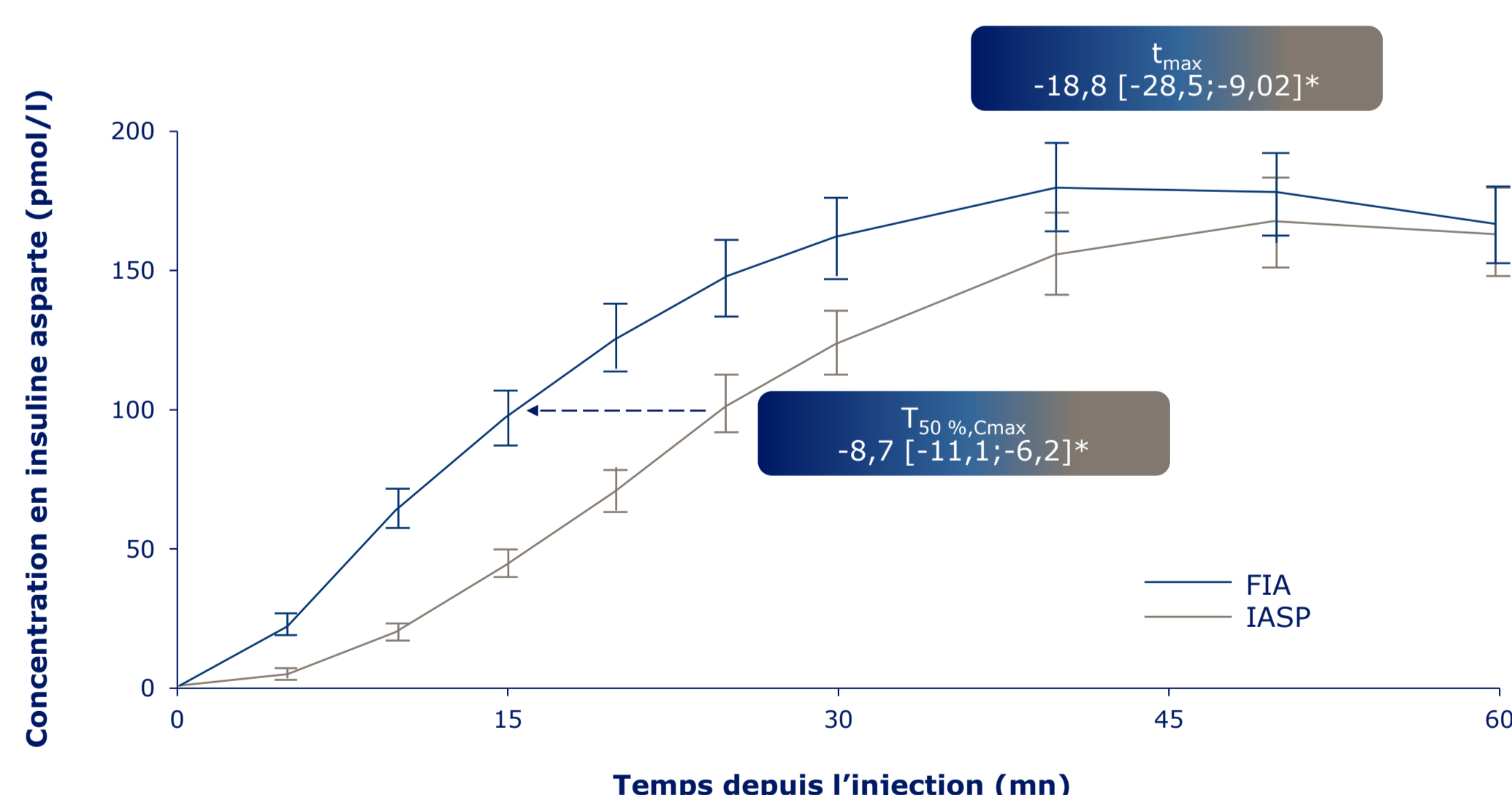
Caractéristiques patients

- Au total, 40 patients (21 femmes/19 hommes) ont été inclus : âge moyen 42 ± 12 ans ; poids 72,4 ± 10,8 kg ; IMC 24,1 ± 2,2 kg/m² ; 20 ± 12 ans de durée d'évolution du diabète et HbA_{1c} à 7,3 ± 0,7 % (56 ± 8 mmol/mol).

Caractéristiques pharmacocinétiques

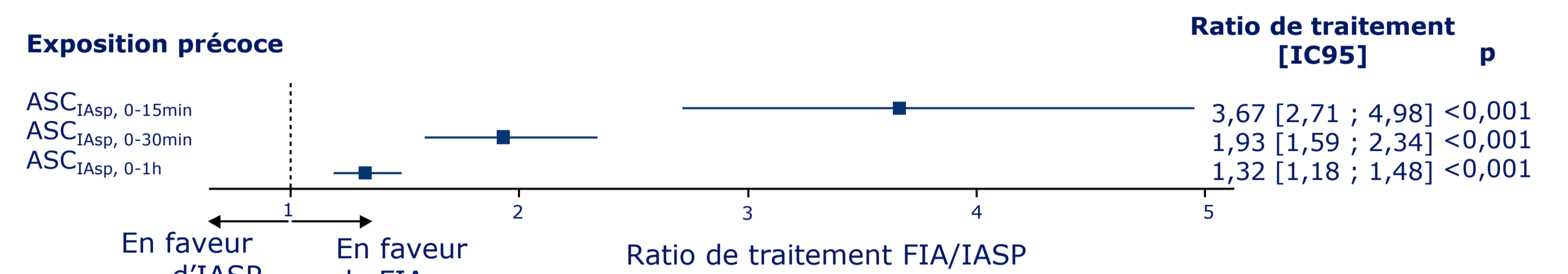
- La courbe de l'insulinémie en fonction du temps est décalée vers la gauche avec FIA en comparaison à IASP (figure 1).
- L'exposition à l'insuline est à la fois plus précoce et plus importante avec FIA versus IASP dans la 1^{ère} heure qui suit l'injection s.c. (figure 2).
- L'exposition totale (ASC_{IASP,0-1h}) et la concentration maximale (C_{max}) sont comparables pour FIA et IASP (ratios estimés FIA/IASP [IC 95 %] : 0,98 [-0,95;1,01] ; p=0,141 et 1,06 [-0,97;1,15] ; p=0,190 ; respectivement).

Figure 1 : profil de concentration moyenne en insuline asparte en fonction du temps après administration s.c. individualisée (0,06-0,28 U/kg)



* P < 0,001. Ecart-types (SE de la moyenne). Dans les encadrés, figurent la différence entre les traitements (FIA - IASP) et les IC 95 % pour t_{50%,Cmax} et t_{max} (en mn). La flèche en pointillé indique la différence observée pour t_{50%,Cmax}.

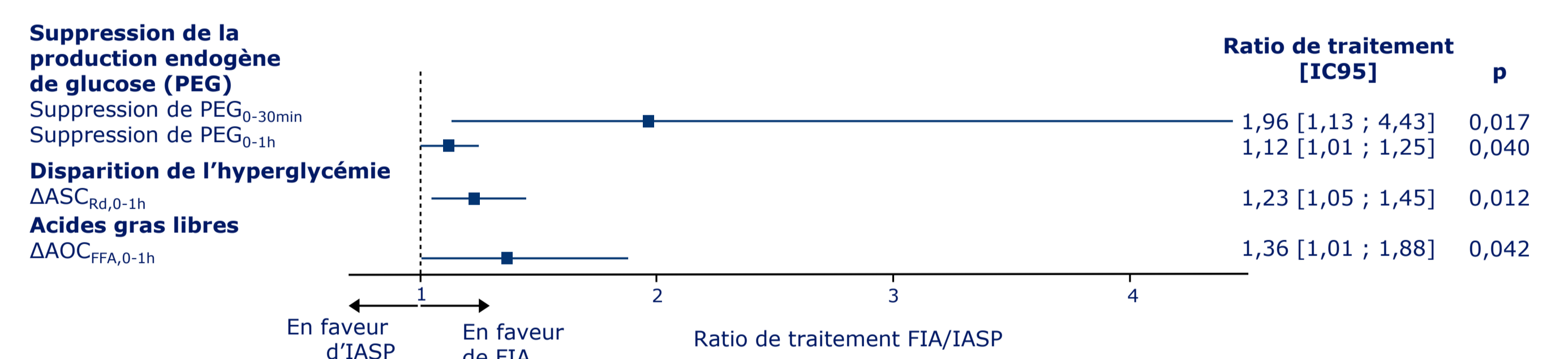
Figure 2 : exposition précoce pour FIA versus IASP après administration s.c. individualisée (0,06-0,28 U/kg)



Caractéristiques pharmacodynamiques

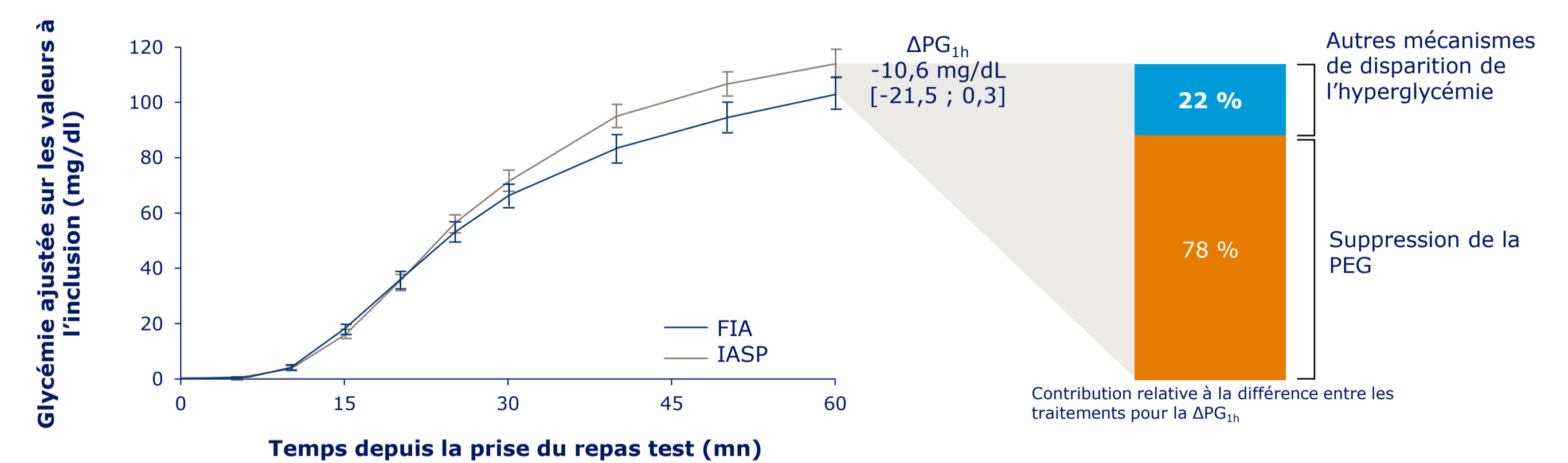
- Au cours de la 1^{ère} heure du repas test, une augmentation plus faible de la glycémie est observée avec FIA versus IASP (figure 4; partie gauche).
- La GPP incrémentale à 1 heure a tendance à être plus basse avec FIA versus IASP (Δ PG_{1h}; différence estimée FIA/IASP [IC 95 %] : - 10,6 mg/dL [- 21,5 ; 0,3] ; p=0,055).
- Le taux d'apparition du glucose après le repas est comparable pour FIA et IASP (données non montrées).
- La suppression de la production endogène de glucose (PEG) est deux fois plus importante dans les 30 premières minutes qui suivent le repas test avec FIA (et 12 % plus importante dans la 1^{ère} heure) en comparaison avec IASP (figure 3).
- Au cours de la 1^{ère} heure après le repas test, la disparition de l'hyperglycémie est plus importante avec FIA, de même que la diminution du taux d'acides gras libres (figure 3).

Figure 3 : paramètres pharmacodynamiques pour FIA versus IASP au cours du repas test après administration s.c. individualisée (0,06-0,28 U/kg)



La suppression de la PEG a été calculée de la façon suivante : aire au dessus de la courbe ajustée de la PEG pré-dose divisée par la période de temps (moyenne de la PEG ajustée pré-dose), puis divisée par la PEG pré-dose. ASC = aire sous la courbe. AOC = aire au dessus de la courbe.

Figure 4 : glycémie moyenne avec FIA versus IASP au cours du repas test après administration s.c. individualisée (0,06-0,28 U/kg) et impact relatif de la suppression de la PEG sur la GPP incrémentale à 1 h plus basse avec FIA



Ecart-types (SE de la moyenne). La différence entre les traitements (FIA- IASP) et les IC 95 % est montrée pour la Δ PG_{1h} (p=0,055).

Références bibliographiques :

- Heise et al. Clin Pharmacokinet 2017;doi:10.1007/s40262-017-0514-8;
- Russell-Jones et al. Diabetes Care 2017;doi:0.2337/dc16-1771
- Basu et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284: E55-69

Conclusions :

- Dans cette étude, comme dans de précédents travaux, l'exposition précoce à l'insuline est plus importante avec FIA versus IASP avec une GPP incrémentale à 1 heure (Δ PG_{1h}) plus basse liée à une suppression de la production endogène de glucose (PEG) et une disparition de l'hyperglycémie plus importante dans la 1^{ère} heure post-dose.