

L’insuline faster aspart en schéma basal-bolus permet d’obtenir une glycémie post-prandiale dans la cible

Auteurs : Yves Reznik¹, Helena W Rodbard², Keith Bowering³, Milivoj Piletic⁴, Marek Demissie⁵, Anders Gorst-Rasmussen⁶, Thomas R Pieber⁷ – N°P084

1. CHU Caen Normandie, Caen, France ; 2. Endocrine and Metabolic Consultants, Rockville, MD, Etats-Unis, 3. Endocrine and Metabolic Consultants, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, 4. General Hospital Novo Mesto, Novo Mesto, Slovénie, 5. Novo Nordisk, Søborg, Danemark, 6. Novo Nordisk, Bagsværd, Danemark, 7. Medical University of Graz, Graz, Autriche

Introduction

- Réduire les excursions glycémiques post-prandiales (GPP) est un élément important dans l'atteinte des objectifs cibles d'HbA_{1c}. En effet, leur contribution au taux d'HbA_{1c} peut être significative (Woerle *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:280).
- Chez les diabétiques de type 2 (DT2), l'intensification à partir d'un traitement par insuline basale seule est souvent retardée en raison d'une « inertie clinique », avec un pourcentage conséquent de patients présentant un contrôle glycémique sub-optimal depuis plusieurs années avant la mise en place de l'intensification. L'utilisation de schémas de titration complexes peut également contribuer à ce retard à l'intensification (Khunti *et al. Diabetes Care* 2013;36:3411–7).
- L'insuline Faster Aspart (FIA) est une nouvelle formulation de l'insuline asparte contenant du niacinamide et de la L-arginine. Avec un profil de sécrétion plus proche du profil physiologique de l'insuline à la phase précoce que pour les analogues de l'insuline d'action rapide jusqu'alors disponibles, elle permet une amélioration du contrôle de la GPP.

Objectifs

- Évaluer la capacité du schéma Faster Aspart administré en prandial en association à l'insuline basale à obtenir une réponse définie par le maintien de 9 GPP à 2 heures en auto mesure prises sur 3 jours consécutifs dans deux cibles prédéfinies.

Méthodes

Schéma de l'étude

- Analyse *post-hoc* de l'étude ONSET 3, internationale, randomisée (1:1), menée en ouvert et groupes parallèles sur une durée de 18 semaines chez des DT2 adultes, comparant l'efficacité et la tolérance de Faster Aspart prandial dans un schéma basal-bolus (BB) en association avec une insuline basale une fois par jour versus insuline basale seule, les deux en combinaison avec la metformine.
- Au début de la période de *run-in* de 8 semaines, les patients poursuivaient leur insuline basale une fois par jour et la metformine aux mêmes doses que celles précédemment administrées et arrêtaient tout autre antidiabétique oral. Au cours de cette période de *run-in*, la dose d'insuline basale était adaptée une fois par semaine.
- La titration de Faster Aspart était réalisée selon un algorithme simple géré par le patient. La dose initiale recommandée était de 4 U, injectée entre 0 et 2 mn avant le début des 3 principaux repas de la journée suivie d'un auto-ajustement journalier en fonction de la glycémie en auto-mesure du jour précédent (préprandiale ou au moment du coucher)(tableau 1).

Tableau 1 : algorithme de titration journalier de Faster Aspart

mmol/l	mg/dl	Ajustement de dose (U)
<4,0	<71	-1
4,0-6,0	71-108	Pas d'ajustement
>6,0	>108	+1

- Bolus d'insuline avant le petit déjeuner en fonction de l'automesure réalisée les jours précédents avant le déjeuner
- Bolus d'insuline avant le déjeuner en fonction de l'automesure réalisée les jours précédents avant le dîner
- Bolus d'insuline avant le dîner en fonction de l'automesure réalisée les jours précédents au moment du coucher

Analyse post-hoc : réponse GPP

- Pour cette analyse *post-hoc*, la réponse était définie par le maintien de 9 GPP à 2 heures en auto mesure prises sur 3 jours consécutifs dans deux cibles prédéfinies : ≥ 70–≤ 180 mg/dL (≥ 3,9–≤10 mmol/L) et ≥ 56–≤ 180 mg/dL (≥ 3,1–≤ 10 mmol/L). Les patients avec au moins une automesure (sur un total de 9) en dehors de la cible étaient considérés comme non-répondeurs.
- La limite supérieure ≤180 mg/dL (≤10 mmol/L) a été retenue car il s'agit de la cible du pic de GPP à 1-2 h recommandée par l'American Diabetes Association (ADA) en 2017 (ADA. *Diabetes Care* 2017;40:S1–135). La limite inférieure ≥70 mg/dL (≥3,9 mmol/L) a été choisie à partir de la classification des hypoglycémies de l'ADA et une définition supplémentaire ≥56 mg/dL (≥3,1 mmol/L) - classification interne de Novo Nordisk permettant d'identifier des hypoglycémies plus cliniquement significatives – a été également retenue.
- La classification des hypoglycémies utilisée dans cette analyse *post-hoc* comportait les hypoglycémies sévères ou confirmées sous traitement, définies par le recours à une tierce personne et/ou une glycémie <56 mg/dL (3,1 mmol/L).

Analyse post-hoc : analyse statistique

- Seuls les patients avec des données complètes de profil glycémique en automesure à l'inclusion ont été inclus dans cette analyse. La réponse GPP était analysée selon un modèle de régression logistique avec transformation logarithmique. Ce modèle incluait le traitement, la région et la strate comme facteurs fixes et la moyenne des glycémies initiales après le repas comme covariable.

Résultats (* : précédemment rapportés)

Caractéristiques à l'inclusion*

- L'âge moyen des patients dans l'étude ONSET 3 était de 57,4 ans (extrêmes: 27,0 – 77,0 ans) et l'IMC moyen de 30,8 kg/m² (extrêmes : 19,9 – 40,9 kg/m²) avec une durée moyenne d'évolution du diabète d'environ 11 ans (tableau 2).

Tableau 2 : caractéristiques à l'inclusion

	FIA basal-bolus (n = 116)	Insuline basale seule (n = 120)	Total (n=236)
Âge, années	57,5	57,4	57,4
Hommes, (%)	47,4	49,2	48,3
Poids (Kg)	82,2	85,1	83,7
IMC, kg/m ²	30,4	31,1	30,8
Ancienneté du diabète (années)	10,9	11,8	11,3
HbA_{1c}			
%	7,9	7,9	7,9
mmol/mol	63,2	63,1	63,1
GAJ			
mg/dl	132,5	138,9	135,7
mmol/l	7,4	7,7	7,5

Données présentées : moyennes, excepté indication contraire

Réponse GPP et automesure glycémique

- Avec Faster Aspart en basal-bolus, le pourcentage de patients répondeurs est de plus de 60 % pour la GPP à 2 heures dès la semaine 6 et ce pourcentage augmente à plus de 80 % à la fin de l'étude. Les Odds Ratio correspondants sont significativement améliorés avec le schéma Faster Aspart en basal-bolus en comparaison à l'insuline basale seule (tableau 3).
- L'amélioration avec Faster Aspart en basal-bolus est également observée pour les valeurs du profil glycémique en auto-mesure en 8 points (figure 1*).

HbA_{1c} *

- Après 18 semaines de traitement, l'HbA_{1c} a diminué de 7,9 % (63,2 mmol/mol) à l'inclusion à 6,8 % (50,6 mmol/mol) dans le bras Faster Aspart basal-bolus et de 7,9 (63,1 mmol/mol) à 7,7 % (60,7 mmol/mol) dans le bras insuline basale seule (figure 2).
- L'insuline Faster Aspart dans un schéma BB a démontré sa supériorité sur l'insuline basale pour la variation de l'HbA_{1c} (différence estimée entre les traitements [DET] : - 0,94% [IC 95%: -1,17; - 0,72]; p < 0,0001).

Tolérance : hypoglycémies

- Le pourcentage de patients répondeurs (GPP dans la cible prédéfinie ≥ 70–≤ 180 mg/dL [≥ 3,9–≤10 mmol/L]) ayant présenté un épisode hypoglycémique sévère ou confirmé sous traitement au cours de l'étude est de 49,4 % dans le groupe Faster Aspart en basal-bolus et de 31,1 % dans le groupe insuline basale seule.
- Le taux d'hypoglycémies sévères ou confirmées pour les répondeurs GPP ≥ 70–≤ 180 mg/dL [≥ 3,9–≤10 mmol/L] est de 10,7 épisodes/patient-année d'exposition (PAE) dans le groupe Faster Aspart en basal-bolus versus 1,7 épisodes/PAE dans le groupe insuline basale seule.
- Le pourcentage de patients répondeurs (GPP dans la cible prédéfinie ≥ 56–≤ 180 mg/dL [≥ 3,1–≤10 mmol/L]) ayant présenté un épisode hypoglycémique sévère ou confirmé sous traitement au cours de l'étude est de 51,3 % dans le groupe Faster Aspart en basal-bolus et de 31,1 % dans le groupe insuline basale seule.
- Le taux d'hypoglycémies sévères ou confirmées pour les répondeurs GPP ≥ 56–≤ 180 mg/dL [≥ 3,1–≤10 mmol/L] est de 11 épisodes/PAE dans le groupe Faster Aspart en basal-bolus versus 1,7 épisodes/PAE dans le groupe insuline basale seule.

Figure 1 : moyenne du profil glycémique en 8 points à S18

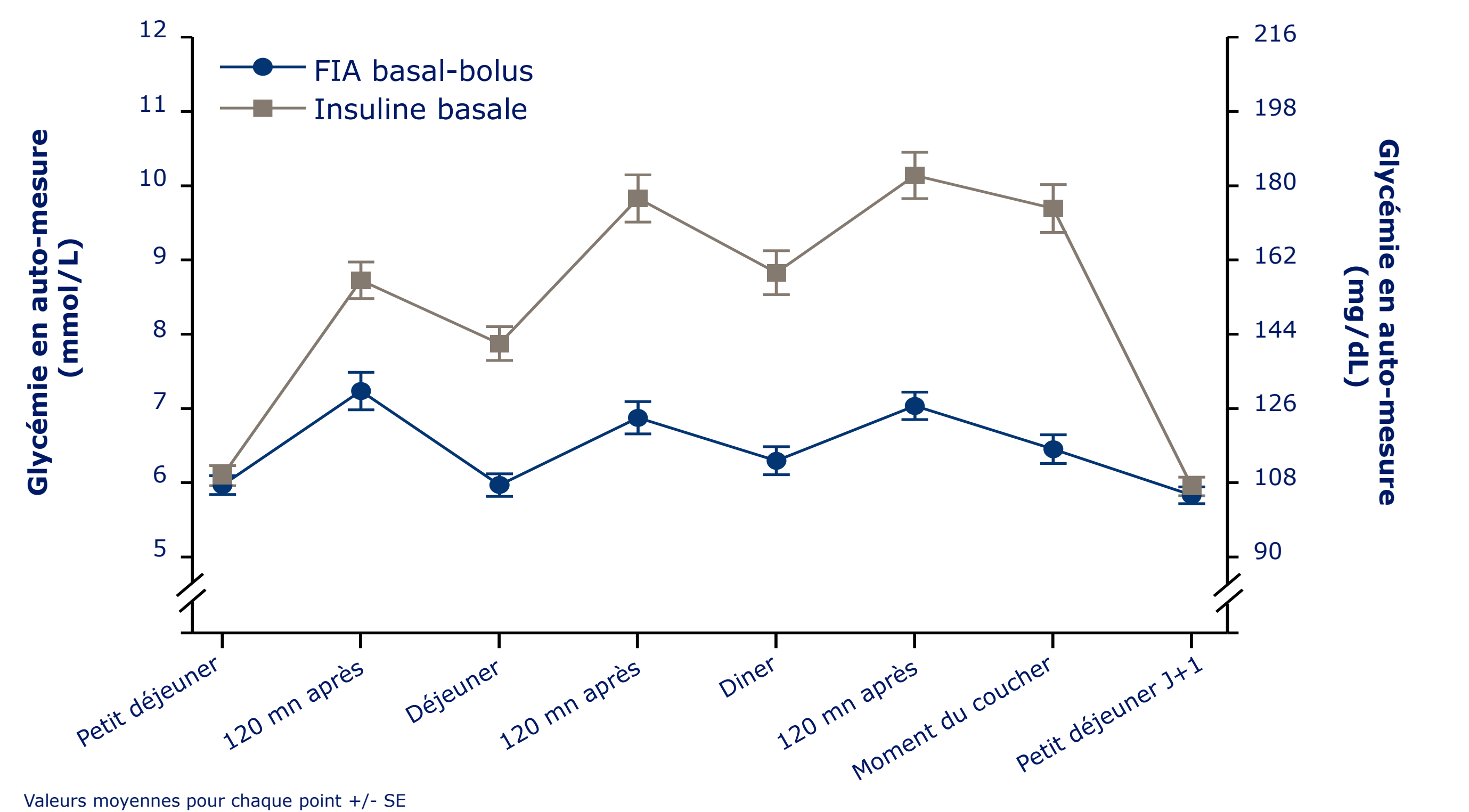
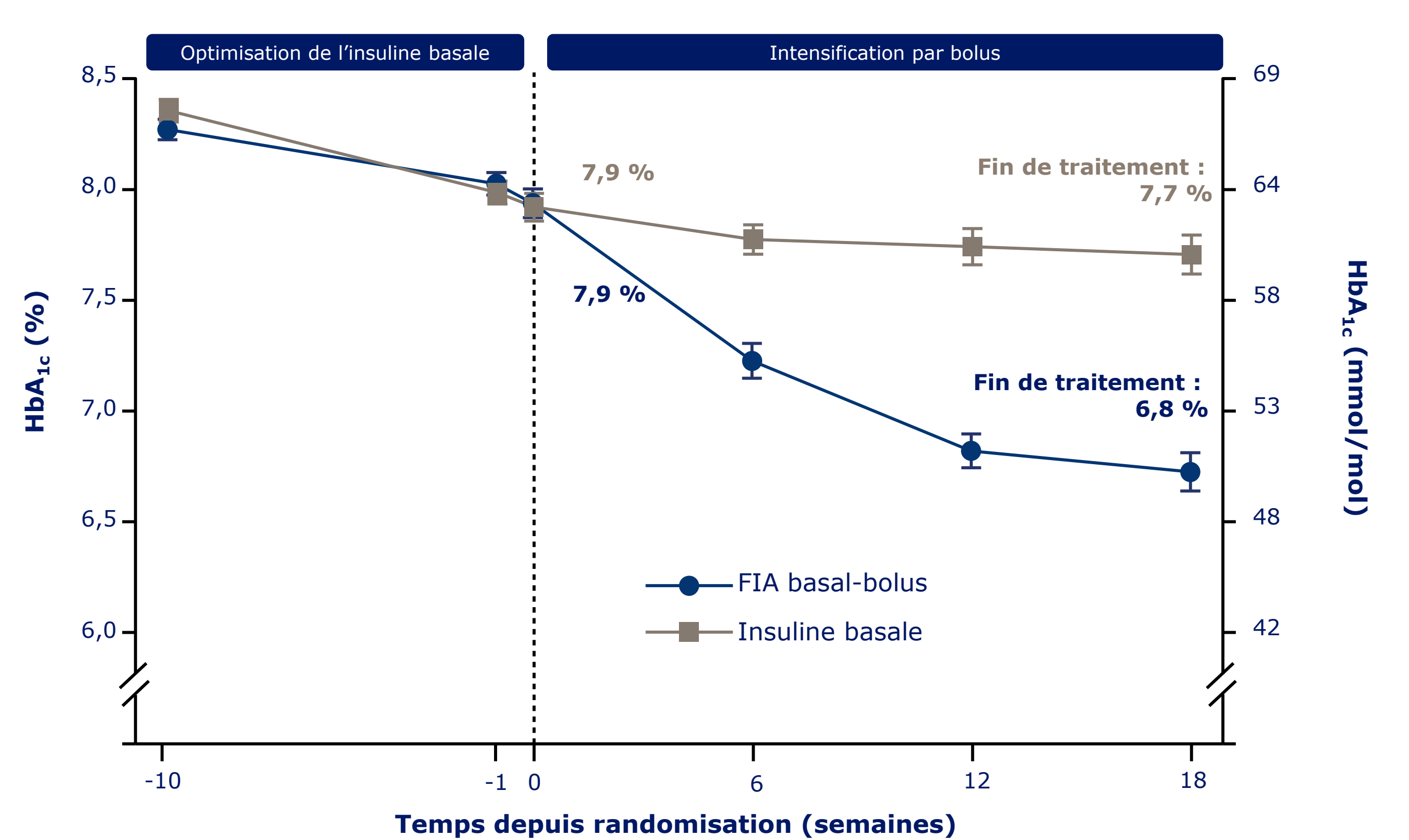


Figure 2 : évolution de l'HbA1c entre l'inclusion et la fin de période d'étude (S18)



Valeurs moyennes ± SE. La variation depuis l'inclusion de l'HbA_{1c} après 18 semaines de traitement a été analysée selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM); toutes les variations de l'HbA_{1c} calculées depuis l'inclusion aux visites 16, 22 et 28 ont été incluses dans l'analyse. Ce modèle inclut le traitement, la région et la strate comme des facteurs, le sujet comme un effet de la randomisation, l'HbA_{1c} initiale comme covariable et prend en compte les interactions entre tous les facteurs et les visites, de même qu'entre les covariables et les visites.

Tableau 3 : répondeurs (GPP à 2 heures dans la cible) au cours des automesures sur 3 jours consécutifs

Cible prédéfinie de GPP à 2 heures mg/dL [mmol/L]	N (Faster Aspart BB/insuline basale seule)	Évaluation	Probabilité de réponse (Faster Aspart BB/insuline basale seule)	OR (Faster Aspart BB/insuline basale seule)		
				Estimation	IC _{95%}	P(value)
≥ 70 -≤ 180 [≥3,9 - ≤ 10]	92/112 92/111 93/113	6 semaines 12 semaines Fin de traitement	63,0/36,0 67,0/33,0 83,0/40,0	3,42 5,82 10,84	1,71 ; 6,84 2,71 ; 12,50 4,82 ; 24,38	0,0005 < 0,0001 < 0,0001
≥ 56 -≤ 180 [≥3,1 - ≤ 10]	92/112 92/111 93/113	6 semaines 12 semaines Fin de traitement	67,0/37,0 73,0/35,0 86,0/40,0	4,33 7,95 16,73	2,11;8,90 3,57;17,73 6,82;41,07	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001

* OR estimé issu d'un modèle de régression logistique. Seuls les patients avec des données complètes de profil glycémique en automesure à l'inclusion ont été inclus dans cette analyse. La réponse GPP était analysée selon un modèle de régression logistique avec transformation logarithmique. Ce modèle incluait le traitement, la région et la strate comme facteurs et la moyenne des glycémies initiales après le repas comme covariable.

N = nombre de patients inclus dans l'analyse

Conclusions :

- En utilisant un algorithme de titration simple géré par le patient, plus de 80 % des patients diabétiques de type 2 obtiennent des GPP à 2 h se situant dans une cible prédéfinie avec le schéma Faster Aspart BB versus insuline basale seule.
- La GPP à 2 heures se situe plus fréquemment dans la cible prédéfinie avec le schéma Faster Aspart BB versus insuline basale seule.
- Cette réponse est observée dès 6 semaines de traitement, suggérant une amélioration rapide grâce à l'algorithme de titration.
- Cet algorithme est simple à utiliser et l'amélioration du contrôle glycémique ainsi obtenue suggère qu'il s'agit d'une approche prometteuse d'intensification du traitement dans ce type de population, contribuant à réduire « l'inertie clinique ».
- Comme attendu, le contrôle glycémique plus strict (glycémie et HbA_{1c}) s'est accompagné d'un risque accru d'hypoglycémies.