

Insulines rapides et ultrarapides: quelles indications et utilités?

Dr YANN VUIGNIER^a, Pre ANNE WOJTUSCISZYN^a et Dr CHRISTOPHE KOSINSKI^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 1110-4 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.784.1110

Un traitement combinant insulines lente et rapide est essentiel pour les personnes avec un diabète de type 1, mais peut le devenir dans d'autres formes de diabète en cas d'insulinopénie. Le but des insulines rapides est de mimer la sécrétion physiologique d'insuline en réponse à la prise de glucides aux repas. Il y a un délai entre l'injection et son action, limitant parfois leur usage et leur efficacité. Des insulines ultrarapides ont été développées pour se rapprocher davantage de la réponse insulinoïque attendue à un repas, grâce à une absorption plus rapide. Elles n'améliorent pas le contrôle du diabète mais permettent plus de flexibilité avec les injections aux repas. Ces nouveaux analogues sont également une alternative intéressante pour une utilisation dans les pompes à insuline.

Rapid and ultrarapid insulins: when and how?

Treatment combining long-acting and short-acting insulins is essential for people with type 1 diabetes, but may become also compulsory in other forms of diabetes in case of insulinopenia. The purpose of short-acting insulins is to mimic physiological insulin secretion in response to carbohydrate intake at meals. There is a delay between the injection and its action, sometimes limiting their use and effectiveness. Ultra-rapid insulins have been developed to more closely approximate the expected insulin response to a meal, through faster absorption. They do not improve diabetes control but allow more flexibility with mealtime injections. These new analogues are also an attractive alternative for use in insulin pumps.

INTRODUCTION

Tout diabète est marqué par une insuffisance bêta-cellulaire qui peut être variable et mène à un déficit en insuline plus ou moins sévère. Dans le diabète de type 2 (DT2), l'insuffisance bêta-cellulaire est généralement légère à modérée lors du diagnostic et s'aggrave progressivement avec le temps en l'absence d'un bon contrôle hygiéno-diététique et selon le traitement médicamenteux. À partir d'un certain degré de dysfonction bêta-cellulaire, malgré un traitement maximal par antidiabétiques oraux, une insulinothérapie devient alors nécessaire. Un traitement par insuline lente permettra de maintenir une glycémie stable entre les repas mais ne permettra pas d'éviter les pics hyperglycémiques après les repas (pics postprandiaux). L'augmentation de l'insuline basale sans mise en place d'insuline rapide, dans ce cas, entraînera un risque d'hypoglycémie nocturne et en cas de jeûne prolongé ou d'exercice physique plus intense. C'est à ce moment donc

que la prescription d'insuline rapide deviendra nécessaire au bon contrôle glycémique.

Cet article a pour but de présenter les différentes insulines rapides disponibles en Suisse, leur utilisation et l'adaptation de leur posologie.

PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE

L'insuline est sécrétée de manière pulsée par le pancréas toutes les 5 minutes environ. Sa demi-vie est de 2 à 5 minutes. Il y a une sécrétion non stimulée, appelée la sécrétion basale, qui permet de maintenir la glycémie stable entre les prises alimentaires. La sécrétion stimulée permet de couvrir les pics glycémiques provoqués par la prise alimentaire. Lors d'un repas, le taux plasmatique d'insuline augmente dans les 10 minutes. Le pic est atteint en 30 à 45 minutes, avec une augmentation par rapport au taux basal d'un facteur 10. Puis, le taux diminue rapidement et retrouve sa valeur basale en 90 à 120 minutes.¹ Lors de l'utilisation d'une insulinothérapie, on essaie de remplacer cette sécrétion avec une insuline basale et plusieurs injections d'insulines rapides.

TYPES D'INSULINES RAPIDES

Il y a trois types d'insulines rapides injectables en sous-cutané: l'insuline humaine (Insuman, Actrapid), les analogues de l'insuline rapide (aspartate (NovoRapid), lispro (Humalog), glulisine (Apidra)) et les analogues de l'insuline ultrarapide (aspartate (Fiasp), lispro (Lyumjev)). Les insulines rapides peuvent également être combinées à des insulines basales dont une partie (50 ou 75%) est sous forme protaminée-NPH (Neutral Protamine Hagedorn) (lispro (Humalog Mix), aspartate + dégludec (Ryzodeg)) (**tableau 1**).

L'insuline humaine injectable est complexée avec du zinc qui permet une infusion différée de l'insuline dans la circulation sanguine. La dissociation des hexamères d'insuline en dimères puis monomères prend du temps et nécessite de faire l'injection sous-cutanée 30 minutes avant de manger afin que celle-ci couvre bien le début du repas. La cinétique de son absorption dure également bien au-delà du pic prandial et augmente le risque d'hypoglycémie. Les analogues de l'insuline rapide sont similaires à l'insuline humaine à l'exception d'un ou deux acides aminés, ce qui permet de rendre la forme hexamérique de l'insuline instable et d'accélérer son passage dans la circulation sanguine. Leur effet biologique reste le même, mais leur pharmacocinétique permet d'injecter l'insuline sous-cutanée idéalement 15 à 20 minutes avant un repas. Leur

^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
yann.vuignier@chuv.ch | anne.wojtusciszyn@chuv.ch | christophe.kosinski@chuv.ch

TABLEAU 1 Illustrations des insulines disponibles sur le marché suisse

NPH: Neutral Protamine Hagedorn; UI: unités.

Types	Noms commerciaux	Remarques
Insulines rapides		
Asparte	NovoRapid 	
	NovoPen Echo 	Permet de régler 1/2 UI Rechargeable, nécessite des cartouches NovoRapid Penfill
Glulisine	Apidra 	
Lispro	Humalog KwikPen 	Disponible avec une concentration 100 UI/ml et 200 I/ml
	Humalog Junior KwikPen 	Permet de régler 1/2 UI
Insulines ultrarapides		
Asparte	Fiasp 	Flasp Penfill peut être mis dans un NovoPen Echo
Lispro	Lyumjev 	Disponible avec une concentration 100 UI/ml et 200 UI/ml Lyumjev Junior permet de régler 1/2 UI
Insulines combinées		
Asparte/dégludec	Ryzodeg 	Pour 100 UI, 30 UI d'insuline asparte et 70 UI d'insuline déglutec
Lispro/NPH	Hymalog Mix 	2 dosages • 25/75: pour 100 UI, 25 UI d'insuline et 78UI d'insuline NPH • Humalog Junior50/50: pour 100 UI, 50 UI d'insuline lispro et 50 UI d'insuline NPH

pic d'action se situe après 1 heure (entre 60 et 180 minutes). Leur durée d'action finale varie selon la quantité d'insuline injectée (entre 3 et 5 heures).² Une méta analyse de 2009³ montre que les analogues de l'insuline rapide, par rapport à l'insuline humaine, chez les patients atteints de DT2, permettent de diminuer:

- L'HbA1c (hémoglobine glyquée) de 0,1%.
- Les pics postprandiaux de 0,6 à 0,7 mmol/l.
- Le risque de développer une hypoglycémie sévère de 39%.

En conséquence, l'insuline humaine ne devrait pas être utilisée comme insuline rapide sous-cutanée si on dispose d'analogue de l'insuline, ce qui est le cas en Suisse.

La latence entre l'injection d'insuline rapide et leur absorption, encore présente pour les analogues rapides, a encouragé le développement d'insulines ultrarapides (**tableau 2**). Ces insulines sont les mêmes que les formes rapides (analogue rapide de l'insuline asparte (NovoRapid) → forme ultrarapide (Fiasp); analogue rapide de l'insuline lispro (Humalog) → forme ultrarapide (Lyumjev)), mais contiennent des excipients qui accélèrent leur passage dans la circulation sanguine. Lyumjev contient du tréprostnil et du citrate, le premier induisant une vasodilatation locale et le second augmentant la perméabilité vasculaire.⁴ Fiasp contient de la niacinamide, une forme de la vitamine B3, pour faciliter le passage dans la circulation sanguine et de la L-arginine pour améliorer la stabilité⁵ (**figure 1**). Sur le plan financier, le coût de ces analogues de l'insuline rapide ou ultrarapide est similaire. En

pratique clinique, les réponses sont souvent individuelles et ces nouveaux analogues méritent d'être testés chez les patients. Des réactions cutanées dues à la présence des excipients vasodilatateurs peuvent en limiter l'acceptation.

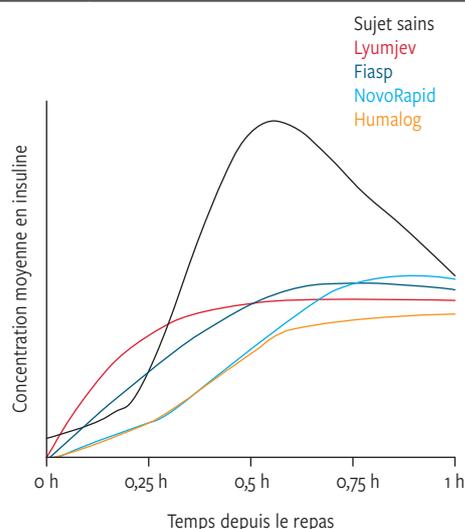
INSULINES COMBINÉES

Les insulines combinées contiennent une insuline lente et une insuline rapide, dont la proportion est prédéterminée. Cette combinaison permet une seule injection là où 2 injections auraient été nécessaires, facilitant l'administration. Elles ont cependant le désavantage de devoir être prises juste avant un repas, contrairement aux insulines lentes. Il existe deux formes d'insulines combinées disponibles sur le marché suisse. Humalog Mix contient de l'insuline lispro sous forme

TABLEAU 2 Types d'insulines (ultra)rapides et leur pharmacocinétique

Noms commerciaux (type d'insuline)	Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
• Actrapid, Insuman (insuline humaine)	Rapide	30-60 minutes	2-3 heures	6-8 heures
• NovoRapid (asparte) • Humalog (lispro) • Apidra (glulisine)	Rapide	20-30 minutes	1-2 heure(s)	3-4 heures
• Fiasp (asparte) • Lyumjev (lispro)	Ultra-rapide	10-20 minutes	1-2 heure(s)	2-4 heures

FIG 1 Pharmacocinétiques des différentes insulines rapides



(Adaptée de réf. 4).

rapide et sous forme protaminée, cette dernière forme ayant une pharmacocinétique similaire à la NPH, soit une durée d'action d'environ 12 à 18 heures. De ce fait, deux injections sont nécessaires par jour pour couvrir en insuline lente. Il existe deux dosages fixes, 25/75 qui contient 25% d'insuline rapide et 75% d'insuline protaminée et 50/50 qui contient les 2 insulines à concentrations égales. L'autre forme d'insuline combinée est Ryzodeg qui contient 70% d'insuline dégludec (Tresiba) ayant une durée d'action de plus de 40 heures et 30% d'insuline asparte. Compte tenu de la longue durée d'action de l'insuline lente, Ryzodeg ne peut être donnée qu'une seule fois par jour au repas le plus hyperglycémiant, mais peut également être administrée 2 à 3 fois par jour si nécessaire.

Une étude entre Ryzodeg et l'insuline glargine (Lantus) a permis de montrer une diminution significative de l'HbA_{1c} d'environ 0,3% chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline, sans risque augmenté d'hypoglycémie.² Plusieurs études comparant Ryzodeg à des insulines combinées similaires à Humalog Mix ne montraient pas d'amélioration du profil glycémique mais une diminution du risque d'hypoglycémie avec Ryzodeg,² provenant du fait que la NPH occasionne plus d'hypoglycémie que les insulines à plus longue durée d'action (figure 1). Lors de son introduction chez un patient atteint d'un DT2 n'ayant jamais reçu d'insuline, il est recommandé de démarrer Ryzodeg avec 10 unités (U) au(x) repas le(s) plus important(s) de la journée. La dose de départ peut être plus élevée en cas d'HbA_{1c} > 10%.⁶ Il est recommandé de titrer Ryzodeg 1 fois par semaine, au plus vite tous les 3 jours, compte tenu de la longue durée d'action de l'insuline dégludec. Quant aux patients déjà sous insuline lente, le relais par Ryzodeg peut se faire à hauteur de 1 U pour 1 U.

UTILISATION EN PRATIQUE

L'introduction d'une insuline rapide peut se faire lors de la décompensation d'un diabète, que ce soit inaugural ou déjà

connu, en cas de sévérité (HbA_{1c} > 10%), ou d'un syndrome polyuro-polydipsique, ou d'une cétonémie. L'insuline rapide ne doit jamais être prescrite seule; elle s'inscrit toujours en complément d'une insuline basale. Il est généralement proposé de débiter par une dose de 4 U ou 10% de la quantité d'insuline basale au repas le plus copieux ou au repas avec l'excursion postprandiale la plus importante. Il convient ensuite d'intensifier ce traitement en fonction des besoins individuels. Les personnes atteintes de DT2, généralement plus résistantes à l'insuline que les personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1), ont besoin de doses quotidiennes plus élevées (1 U/kg), et ont des taux d'hypoglycémie plus faibles (figure 2).⁷ En cas de besoin important en insuline prandiale, en particulier avec le repas du soir, il est nécessaire d'envisager de diminuer la posologie d'insuline basale, afin de limiter le risque d'hypoglycémie. Il est classiquement recommandé de viser une glycémie postprandiale < 10 mmol/l, hormis en cas de diabète gestationnel,⁸ mais cette cible est bien sûr à reconsidérer vers le haut selon la situation clinique globale du patient. En cas de comorbidités sévères, il est proposé de maintenir de l'insuline rapide pour viser une glycémie postprandiale < 15 mmol/l afin de limiter les risques de développer des symptômes ou des complications aiguës secondaires à une hyperglycémie chronique (déshydratation, insuffisance rénale aiguë, infection, etc.) (figure 2).

L'éducation thérapeutique et un suivi multidisciplinaire (médical, diététique, infirmier) sont essentiels lors d'un traitement par insulinothérapie intensifiée. Il est important que le patient sous ce traitement soit capable d'anticiper, reconnaître et traiter une hypoglycémie et également d'adapter son traitement en fonction des valeurs glycémiques ou en cas de maladie. De plus, l'autosurveillance des glycémies, notamment lors de la conduite automobile, est impérative. Relevons ici que la conduite privée ou professionnelle pour les catégories de permis A, B, C, F, G et H n'est pas contre-indiquée en cas d'insulinothérapie intensifiée. Par contre, la conduite de véhicules de plus de 8 personnes (permis de catégories D et D1) est formellement interdite en cas de traitement hypoglycémiant.⁹

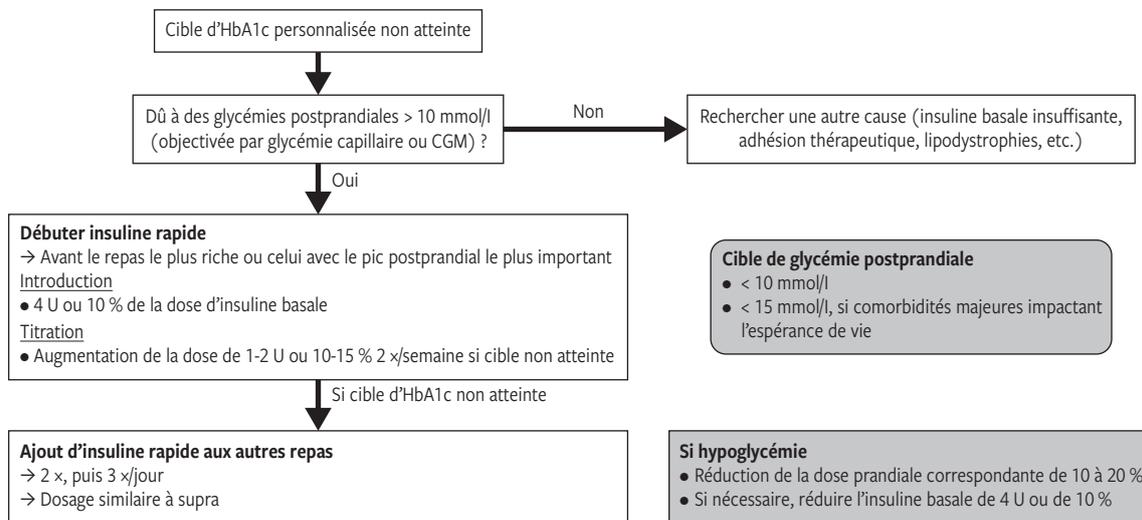
L'insuline rapide peut se prescrire sous différentes formes: stylo prérempli (tableau 1), cartouche de 3 ml contenant 100 U (à utiliser avec un stylo réutilisable), ou sous forme de flacon de 10 ml. Cette dernière forme est généralement employée pour le remplissage d'une pompe à insuline (sauf exception).

Y a-t-il un bénéfice spécifique aux insulines ultrarapides dans certains types de diabète?

Différentes études ont investigué l'effet de l'insuline asparte ultrarapide versus insuline asparte, puis de l'insuline lispro ultrarapide (URLi) versus insuline lispro chez les personnes atteintes d'un DT1 ou d'un DT2. Ce sont les programmes PRONTO pour Lyumjev et ONSET pour Fiasp. Globalement, l'utilisation d'un analogue ultrarapide n'a pas d'impact cliniquement significatif sur l'HbA_{1c} (non-infériorité démontrée par rapport à l'analogue rapide de référence) mais accélère l'action de l'insuline d'une dizaine de minutes, permet d'augmenter le temps dans la cible de 40 minutes par jour, diminue le pic postprandial précoce et le risque d'hypoglycémie post-

FIG 2 Algorithme pour l'introduction d'insuline prandiale

CGM: mesure continue du glucose; HbA1c: hémoglobine glyquée; U: unité(s).



(Adaptée de réf. 7).

prandiale tardive. Une augmentation du risque d'hypoglycémie postprandiale à précoce (moins de 2 heures après le repas) avec l'insuline aspartate ultrarapide a été retrouvée chez le patient avec un DT2. Leur utilisation dans les pompes à insuline est particulièrement efficace.¹⁰⁻¹³ Une méta-analyse récente confirme ces résultats. Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de modification de la glycémie à jeun, du poids corporel, de la dose d'insuline basale ou bolus, de l'incidence des événements indésirables graves et d'hypoglycémie. Par rapport aux insulines à action rapide, les insulines à action ultrarapide ont réduit le pic glycémique postprandial sur 1 et 2 heures, tant chez les patients avec un DT1 que ceux avec un DT2.¹⁴ Le gain sur le pic postprandial reste cependant modéré et ne permet pas une utilisation postprandiale, cette option restant inférieure à l'utilisation préprandiale de l'analogue rapide.

En pratique clinique, ces insulines ultrarapides peuvent être particulièrement utiles chez les personnes pour qui les insulines rapides ne permettent pas d'atteindre une couverture prandiale suffisante, ou lors de la prise d'aliments avec un index glycémique élevé responsable d'une élévation glycémique rapide. Ce type d'insuline est particulièrement intéressant lors de diabète lié à la mucoviscidose, dans lequel l'hyperglycémie postprandiale survient précocement.¹⁵ En outre, elles permettent un meilleur « rattrapage » durant ou après un repas que les insulines rapides, en cas d'oubli d'injection avant le repas. Ceci a aussi été démontré lors de leur utilisation avec des pompes à insuline.

CONCLUSION

L'utilisation de l'insuline rapide lors des repas est impérative en cas d'insulinopénie, typiquement lors de DT1. Son instauration peut être freinée lors de DT2 par crainte d'un risque d'hypoglycémie augmenté. Une titration progressive est donc indiquée afin de limiter ce risque. Depuis peu, il existe une nouvelle génération d'insulines appelées communément

ultrarapides qui se différencient par un délai d'absorption plus rapide. Malgré un dosage identique à leur forme rapide, elles permettent de diminuer le délai d'injection avant les repas et présentent une alternative afin de mieux couvrir les pics glycémiques postprandiaux dans certaines situations. Il est possible que cette forme d'insuline devienne la meilleure solution lors de l'utilisation de pompe à insuline.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'utilisation d'insuline rapide est essentielle en cas de diabète de type 1 et peut le devenir en cas de diabète de type 2 de longue durée, ou dans d'autres sortes de diabète (postpancréatique ou mucoviscidose en particulier)
- La crainte d'une hypoglycémie suite à son utilisation ne doit pas être un frein à son introduction
- Il existe actuellement 4 analogues rapides et 2 analogues ultrarapides sur le marché suisse
- Les insulines ultrarapides se différencient par leur absorption plus rapide, permettant de généralement mieux couvrir l'élévation glycémique après un repas

- 1 Gardner D, Shoback D. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. New York, McGraw Hill; 2017.
- 2 Atkin S, Javed Z, Fulcher G. Insulin Degludec and Insulin Aspart: Novel Insulins for the Management of Diabetes Mellitus. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:375-88.
- 3 Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-Acting Insulin Analogues vs. Regular Human Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes, Obes Metab* 2009;11:53-9.
- 4 Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al. Ultra Rapid Lispro Lowers Postprandial Glucose and More Closely Matches Normal Physiological Glucose Response Compared to Other Rapid Insulin Analogues: A Phase 1 Randomized, Crossover Study. *Diabetes, Obes Metab* 2020;22:1789-98.
- 5 Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed? *Clin Diabetes* 2021;39:415-23.
- 6 *Mehta R, Chen R, Hirose T, et al. Practical Use of Insulin Degludec/Insulin Aspart in a Multinational Setting: Beyond the Guidelines. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1961-75.
- 7 **Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care* 2022;45(Suppl.1):S125-43.
- 8 Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl.1):S83-96.
- 9 **Lehmann R, Czock A, Egli M, et al. Directives concernant l'aptitude et la capacité à conduire lors de diabète sucré. *Société suisse d'endocrinologie et de diabétologie*; 2017.
- 10 Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H, Chang AM. 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.
- 11 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 III Trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1148-55.
- 12 Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care* 2017;40:951-7.
- 13 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.
- 14 Avgerinos I, Papanastasiou G, Karagiannis T, et al. Ultra-Rapid-Acting Insulins for Adults with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:2395-401.
- 15 Kessler L. Treatment of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:167.

* à lire
** à lire absolument