

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## L'INSULINE ULTRA-RAPIDE LISPRO (LYUMJEV®)

PHILIPS JC (1), PAQUOT N (1)

**RÉSUMÉ :** L'arrivée des nouvelles insulines est motivée par la volonté de proposer aux personnes diabétiques un traitement avec des molécules qui s'approchent le plus de la physiologie normale de cette hormone. Le développement des analogues rapides de l'insuline avait comme objectif de mieux mimer la sécrétion endogène d'insuline après chaque prise alimentaire. Ces molécules ont démontré des avantages par rapport aux insulines humaines précédentes grâce à une plus grande rapidité d'action après l'injection sous-cutanée. Néanmoins, ces analogues rapides restent imparfaits en termes de rapidité d'action et de pharmacocinétique au sens large. Les personnes diabétiques de type 1 observent régulièrement des phénomènes d'hyperglycémies postprandiales lorsqu'elles utilisent les mesures continues ou intermittentes du glucose interstitiel. Dès lors, de nouvelles insulines, dites «insulines ultra-rapides», ont comme objectif d'améliorer encore cette cinétique de l'insuline injectée avant un repas, en agissant «vite et fort» pour maîtriser, au mieux, le pic glycémique postprandial. L'insuline ultra-rapide lispro (URLi), Lyumjev®, est la nouvelle insuline de ce type commercialisée en Belgique. Le but de cette revue est de décrire ses avantages par rapport à d'autres insulines rapides grâce aux données actuellement disponibles, à la fois dans le diabète de type 1 et de type 2.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète - Hyperglycémie post-prandiale - Hypoglycémie - Insulinothérapie - Insuline ultra-rapide*

### ULTRA-RAPID LISPRO (LYUMJEV®)

**SUMMARY :** Development of new insulins aims to mimic in a better way the natural physiology of this hormone secreted by the pancreas. Rapid insulin analogues have proven a better capacity to reduce postprandial glycaemic peaks after eating. Nevertheless, these molecules are still quite inaccurate to limit glycaemic excursions after the meals. This reality is often described by patients using continuous glucose monitoring systems. So, there is undeniably a place for even more rapid insulins. The ones named «ultra-rapid insulin» tend to better control hyperglycaemia after meals thanks to more favourable profiles regarding pharmacodynamics and pharmacokinetics. Ultra-rapid lispro (URLi) Lyumjev®, is the new ultra-rapid insulin available in Belgium. This review aims to describe its advantages compared to some other rapid insulins thanks to data obtained from trials in type 1 and type 2 diabetes.

**KEYWORDS :** *Diabetes - Hypoglycaemia - Insulin therapy - Ultra-rapid insulin - Postprandial hyperglycaemia*

## INTRODUCTION

La découverte de l'insuline et ses premières administrations chez l'Homme remontent maintenant à près de 100 ans. L'insulinothérapie est la clé de voute du diabète de type 1 (DT1) et continue de sauver chaque jour des milliers de vies dans le monde (1). Elle est aussi indispensable dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) lorsque l'évolution naturelle de cette maladie mène les patients au stade de l'insulino-requérance, en raison de l'épuisement progressif des cellules B du pancréas endocrine (2). Une bonne équilibration des glycémies permet de réduire les complications liées au diabète et l'insulinothérapie est essentiellement proposée dans ce but. Par ailleurs, une carence complète ou majeure en insuline peut provoquer une acidocétose métabolique, pouvant conduire au décès, chez les personnes présentant un DT1.

Les schémas insuliniques restent multiples et variés, mais le traitement le plus proche de la physiologie normale reste le schéma de type

basal-prandial (ou basal bolus) (1). Ce type de schéma associe une insuline à longue durée d'action visant à mimer la sécrétion basale pancréatique et des injections d'insuline à action rapide pour couvrir les pics hyperglycémiques après chaque prise alimentaire. Néanmoins, malgré ce schéma, l'hyperglycémie postprandiale reste, bien souvent, difficile à contrôler et elle a été incriminée dans la survenue des complications, en ce compris les accidents cardiovasculaires (3)

Depuis plusieurs années, le développement de nouvelles insulines a comme objectif d'approcher au mieux la physiologie normale de la sécrétion d'insuline (4). Les nouvelles insulines lentes (analogues lents) bénéficient d'une absorption très progressive après injection sous-cutanée (SC) et permettent ainsi de contrôler efficacement, pendant au moins 24 heures, la production hépatique de glucose, particulièrement à jeun. *A contrario*, les insulines rapides plus récentes, dites analogues rapides (Novorapid®, Humalog®, Apidra®), présentent l'avantage de reproduire plus finement la sécrétion d'insuline endogène après un repas, c'est-à-dire proposer une action plus rapide (avant que la glycémie soit déjà trop élevée dès la prise alimentaire) et pas trop longue (pour éviter les hypoglycémies à distance des repas). C'est également dans ce but qu'ont été élaborées les insulines dites «ultra-rapides». La première insuline de ce type (Fiasp®) a fait l'objet d'un article dans la revue en 2018 (5). Nous présentons ici la seconde insu-

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

line ultra-rapide commercialisée récemment en Belgique, l'insuline «ultra-rapide lispro» (URLi) ou Lyumjev®.

## PHARMACOCINÉTIQUE DE L'INSULINE URLi COMPARÉE AUX AUTRES INSULINES RAPIDES

Comme son nom l'indique, URLi est dérivée de la lispro (Humalog®) qui est une insuline de type «analogue rapide» commercialisée en Belgique depuis de nombreuses années par la société Eli Lilly. La nouvelle insuline rapide URLi bénéficie d'une formulation qui lui permet d'être plus rapidement absorbée après son injection sous-cutanée (SC). Cette absorption accélérée s'explique par la présence de deux excipients : le trepostinil et le citrate. Une microdose *in situ* de trepostinil va provoquer une vasodilatation locale (dans le tissu SC et non systémique) des petits vaisseaux sanguins et le citrate va accroître la perméabilité vasculaire (6). Ces deux mécanismes complémentaires tendent ainsi à une absorption d'insuline plus rapide après l'injection SC.

Une étude s'est particulièrement intéressée aux données pharmacocinétiques de URLi en la comparant à l'Humalog®, la Novorapid® et l'autre insuline ultra-rapide, Fiasp® (7). Dans cette étude randomisée en double aveugle et en cross-over, 68 personnes diabétiques de type 1 ont reçu les mêmes doses (individualisées, bien entendu) des 4 insulines avant un repas-test liquide comprenant 100 grammes de glucides. Les résultats démontrent une absorption plus rapide de URLi par rapport aux autres insulines étudiées. Cinquante pour cent de la concentration maximale d'insuline étaient atteints après 13 minutes avec URLi, ce qui correspond à un délai moindre de 6 minutes *versus* la Fiasp®, 13 minutes *versus* l'Humalog® et 14 minutes *versus* la Novorapid® (toutes ces valeurs indiquent une différence significative sur le plan statistique en faveur de URLi). L'exposition précoce à l'insuline était significativement plus importante et l'exposition plus tardive à l'insuline était réduite avec URLi en comparaison avec les autres insulines rapides. Ces deux éléments sont importants sur le plan clinique puisqu'ils favorisent un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale et un moindre risque hypoglycémique à distance de l'injection et de la prise alimentaire. La plus grande réduction de glycémie observée deux heures après le repas test était obtenue avec URLi, la Fiasp® démontrant une réduction moindre de 7 mg/dl par rapport à URLi, de

même que l'Humalog® et la Novorapid® avec, respectivement, une moindre diminution de l'hyperglycémie de 21 et 29 mg/dl en moyenne. Cette étude démontre ainsi les avantages espérés grâce aux excipients de URLi qui favorisent une absorption plus rapide, avec comme résultat principal, d'un point de vue clinique, une meilleure réduction de la glycémie postprandiale. URLi semble donc mieux se rapprocher de la physiologie normale de la sécrétion d'insuline après la prise d'un repas par rapport aux autres insulines rapides actuellement sur le marché.

## ÉTUDES CLINIQUES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1

L'étude PRONTO-T1D (8) est une étude de phase 3 avec une durée de 26 semaines menée chez 1.222 patients DT1 qui vont recevoir URLi ou lispro en double aveugle avant les repas. Par ailleurs, 329 personnes recevront URLi, dans une partie de l'étude qui ne sera pas en aveugle, car la consigne donnée aux patients était d'injecter URLi non plus avant, mais 20 minutes après les repas. L'objectif principal de cette étude «*treat to target*» était de démontrer la non-infériorité de URLi par rapport à lispro en termes de réduction d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). L'objectif principal a été atteint puisque l'HbA<sub>1c</sub> n'était pas différente, que les patients s'injectent la lispro ou URLi, que cette dernière soit injectée en pré- ou en postprandial. Le résultat le moins satisfaisant était néanmoins obtenu avec l'injection de URLi après les repas. À nouveau, une réduction significativement ( $p < 0,001$ ) plus importante de la glycémie postprandiale 1 heure (-28 mg/dl) et 2 heures (-31 mg/dl) après le repas-test, était observée avec URLi en comparaison avec la lispro. Il n'y avait pas de différence en termes de survenue de phénomènes hypoglycémiques. Les auteurs n'observent pas de différence en termes d'effets indésirables, si ce n'est le fait de rapporter un élément qui va se confirmer dans la majorité des études avec URLi, à savoir la survenue de réactions au niveau des sites d'injection (surtout des gênes, voire rarement des douleurs). Le pourcentage d'effets indésirables, lors des injections SC de URLi, était de l'ordre de 2,9 % *versus* 0,2 % avec la lispro. Ces événements étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les données quant à une cinétique plus avantageuse et une amélioration du contrôle glycémique postprandial avec URLi ont été également mises en évidence dans une étude réali-

sée chez des personnes DT1 qui utilisaient une mesure continue du glucose (MCG) (9). Les profils glycémiques ambulatoires de 269 patients de l'étude PRONTO-T1D ont été analysés en comparant, en double aveugle, les cinétiques d'évolution du taux de glucose chez ces personnes DT1 qui injectaient URLi ou lispro, 0-2 minutes avant chaque repas. À nouveau, une partie de l'étude n'était pas en aveugle pour 73 personnes chez qui la consigne était d'injecter URLi 20 minutes après les repas. Les patients gardaient, bien entendu, leur insuline lente telle quelle au cours de l'étude. L'étude est basée sur les données (récoltées en aveugle) des MCG permettant ainsi le calcul de la surface sous la courbe entre 0 et 2 heures de l'incrément du glucose après les repas. L'injection SC de URLi avant les repas a permis de réduire significativement cette surface sous la courbe (témoin de l'importance de l'hyperglycémie postprandiale) par rapport à la lispro. L'injection de URLi 20 minutes après les repas a permis d'observer des valeurs de surface sous la courbe comparables à celles observées avec l'injection de la lispro avant les repas. Par contre, l'injection de URLi après les repas donnait de moins bons résultats par rapport à la même injection avant les repas. L'indice dénommé «temps passé dans la cible» («Time In Range» ou TIR en anglais) est un élément de plus en plus étudié en diabétologie et est obtenu avec l'analyse des MCG. Pour la plupart (car ce paramètre peut être personnalisé en fonction de l'âge, des comorbidités, du risque d'hypoglycémie sévère,...) des personnes DT1, le TIR correspond au pourcentage de temps passé avec un taux de glucose entre 70 et 180 mg/dl. Il est reconnu que 70 % ou plus du TIR serait un objectif satisfaisant pour une majorité de patients. Le «temps passé sous la cible» correspond donc aux périodes en hypoglycémie et «le temps passé au-delà de la cible» se réfère aux hyperglycémies. Plus le TIR est élevé, mieux le diabète est équilibré. Ce paramètre revêt aussi un intérêt majeur pour les patients car il est évident qu'un pourcentage élevé de TIR implique une moindre variabilité glycémique au quotidien et, donc, une meilleure qualité de vie. Dans cette étude, le fait d'injecter URLi avant les repas a permis d'augmenter le TIR diurne (entre 6 heures du matin et minuit, période la plus adéquate pour évaluer l'influence des insulines rapides, au contraire de la période nocturne) de 44 minutes par rapport à la lispro ( $p = 0,02$ ). Il est également observé que URLi, injectée avant les repas, réduisait le temps passé en hyperglycémie par rapport à l'injection après les repas et à l'injection de la lispro avant les repas. Le temps passé en hypo-

glycémie était le plus bas avec URLi injectée après les repas, mais il y avait également une tendance quant à un moindre temps passé en hypoglycémie durant la journée, lorsque URLi était injectée avant les repas en comparaison avec la lispro.

Des études de pharmacocinétique de phase 1 ont également été réalisées avec URLi dans deux sous-populations de personnes diabétiques de type 1 : des jeunes adultes entre 18 et 45 ans et des personnes de plus de 65 ans (10). Il s'agit d'études de «clamp euglycémique» randomisées, en double aveugle et en ordre croisé chez des personnes DT1 qui ont reçu une injection sous-cutanée de 15 unités de URLi ou de lispro. La présence dans le sérum de URLi a été retrouvée 6 minutes plus tôt que celle de lispro, le début de son action est avancé de 11 minutes, l'exposition à URLi était 7 fois supérieure dans les 15 premières minutes et 3 fois supérieure dans les 30 minutes après injection par rapport à lispro. L'exposition à l'insuline 3 heures après l'injection SC était 40 % moindre avec URLi et sa durée d'action réduite de 72 minutes par rapport à lispro. Ces différences se confirmaient 4 heures après l'injection. URLi démontre donc, ici aussi, ses avantages pharmacocinétiques, avec un profil plus rapide et plus court.

Enfin, l'insuline URLi a été étudiée chez des personnes DT1 porteuses de pompes externes à insuline (11). Il s'agissait d'une étude de phase 3 en double aveugle avec, à nouveau, la lispro en comparaison. L'objectif était de démontrer la compatibilité et la sécurité de URLi chez 49 patients DT1 utilisant une pompe à perfusion continue sous-cutanée d'insuline. L'étude conclut que ces paramètres de sécurité et de bon fonctionnement de la pompe sont comparables entre lispro et URLi avec, cependant, une plus grande fréquence de réactions au site d'injection en défaveur de URLi.

## ÉTUDE CLINIQUE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Chez les personnes DT2, des études sont toujours en cours, mais une publication récente s'est intéressée à démontrer, dans un premier temps, la non-infériorité de URLi par rapport à lispro chez des patients DT2 traités selon un schéma de type basal-prandial (12). Cette étude randomisée de phase 3 en double aveugle et de 26 semaines compare les effets de lispro *versus* URLi injectées 0-2 minutes avant chaque repas chez 671 patients DT2 qui vont garder leur insuline basale identique, ainsi que

la metformine et/ou l'inhibiteur SGLT2 si ces molécules font déjà partie de leur traitement. L'objectif primaire est de démontrer la non-infériorité de URLi par rapport à lispro en termes d'évolution de l'HbA<sub>1c</sub> après 26 semaines de traitement. Il s'agit d'une étude de type «treat to target» et, dans ce cadre, les deux insulines (lispro et URLi) ont permis d'obtenir une réduction de l'HbA<sub>1c</sub> après les 26 semaines d'utilisation, sans supériorité d'une insuline par rapport à l'autre (l'objectif primaire de non-infériorité est donc rencontré). Un repas-test fut proposé aux participants et les avantages espérés de URLi furent à nouveau démontrés avec une moindre hyperglycémie postprandiale 1 heure (- 12 mg/dl) et 2 heures (- 17 mg/dl) après le repas, différences statistiquement significatives par rapport à lispro. Il n'y avait pas de différence en termes de survenue de phénomènes hypoglycémiques ni d'effets indésirables quelconques, si ce n'est la survenue de réactions au site d'injection chez 2,7 % des patients avec URLi *versus* 0 % pour les utilisateurs de lispro. À nouveau, ces événements étaient d'intensité légère à modérée et un seul patient a interrompu le traitement, suite à un œdème au site d'injection.

Les données de cette première grande étude chez les personnes DT2 semblent donc en accord avec les résultats obtenus chez les personnes DT1, que ce soit pour l'efficacité ou la sécurité. Un grand essai de phase 3 est actuellement en cours pour étudier le TIR obtenu avec URLi dans cette population DT2 («PRONTO-Time in Range»).

## IMPLICATIONS PRATIQUES

L'insuline Lyumjev® est commercialisée en Belgique depuis l'automne 2020. Elle est indiquée dans le traitement des personnes adultes avec DT1 et DT2. Les conditions de remboursement et le prix commercial sont identiques à ceux de l'Humalog®.

L'administration peut être par voie veineuse ou SC. Cependant, à l'instar des autres analogues rapides de l'insuline, il n'y a aucun avantage particulier à utiliser Lyumjev® par voie veineuse par rapport aux insulines humaines puisque son principal atout est d'être plus rapidement absorbée par voie SC. C'est donc en injection SC, idéalement juste avant les repas, que ses bénéfices seront les plus appréciés. Comme avec les autres insulines, les patients doivent injecter la dose d'insuline recommandée (et individualisée) par leur(s) médecin(s) afin de maîtriser, au mieux, l'hyperglycémie postpran-

diale. La dose est proposée par le professionnel de la santé et adaptée régulièrement par le patient. La quantité d'insuline doit être calculée en fonction de la glycémie au moment du repas, de la qualité et la quantité de celui-ci (notamment en tant que charge glucidique) et de l'exercice physique récent ou futur.

Lors d'éventuels changements depuis une autre insuline rapide (qu'elle corresponde à une insuline humaine rapide ou une autre, de type analogue rapide, voire ultra-rapide) vers l'insuline Lyumjev®, il paraît adéquat de proposer un changement «dose pour dose». Il n'y a pas de calcul préparatoire à effectuer dans ces cas de figure pour adapter la dose au moment du «switch» éventuel.

Lyumjev® est disponible en cartouches de 3 ml à insérer dans les stylos à insuline HumaPen Savvio® et HumaPen LuxuraHD®, en flacons de 10 ml (essentiellement pour les patients porteurs de pompe à insuline) et un stylo injecteur pré-rempli KwikPen® à la concentration de 100 U/ml ou de 200 U/ml. L'insuline lispro est autorisée chez les femmes enceintes (aucune malformation ou toxicité n'a été rapportée), il en est donc de même pour Lyumjev®. La sécurité et l'efficacité de Lyumjev® chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore pu être démontrées; Lyumjev® n'a, dès lors, pas encore obtenu d'indication dans le traitement du diabète chez des patients pédiatriques au moment d'écrire ces lignes. Néanmoins, deux études ont déjà été menées dans cette population et il ne fait guère de doute que cette indication sera rapidement proposée. Les enfants pourront utiliser un Junior Kwikpen® qui permettra de doser l'insuline avec des incréments de 0,5 unités au lieu de 1 unité.

## CONCLUSIONS

La course au développement de nouvelles insulines se poursuit afin de proposer aux personnes diabétiques des molécules qui miment, au mieux, le profil physiologique de la sécrétion d'insuline. Dans le cadre des insulines dites rapides, une action (et donc une absorption) plus rapide est souhaitée pour réduire les inconvénients liés à l'hyperglycémie postprandiale. L'insuline URLi, Lyumjev®, va dans ce sens et démontre des avantages pharmacocinétiques significatifs par rapport aux autres insulines rapides actuellement disponibles. Ses excipients, permettant une absorption sous-cutanée plus rapide, sont utiles pour mieux maîtriser les hyperglycémies postprandiales, mais

engendrent des réactions (modérées) chez certains patients au niveau des sites d'injection. Ces différents résultats (données de cinétique glycémique postprandiale avec des mesures continues de glucose et réactions cutanées) devront aussi être suivis dans les études de «vraie vie» avec l'utilisation croissante de cette nouvelle insuline en Belgique.

### Dualités d'intérêt

Cet article est réalisé avec le soutien financier d'Elili Lilly. Tous les textes sont et restent sous la responsabilité de leur auteur. Ils ne reflètent pas nécessairement l'opinion d'Elili Lilly qui n'est donc pas responsable du contenu.

## BIBLIOGRAPHIE

- Philips JC, Radermecker RP. L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liege* 2005;**60**:322-8.
- Philips JC, Scheen AJ. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2005;**60**:419-23.
- Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefèbvre PJ. L'hyperglycémie postprandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liege* 2002;**57**:138-41.
- Philips JC, Radermecker RP. Le point sur les nouvelles insulines. *Rev Med Suisse* 2005;**1**:1936-41.
- Paquot N, Scheen AJ. Le médicament du mois : l'insuline «faster aspart» (Fiasp®). *Rev Med Liege* 2018;**73**:211-5.
- Pratt E. Trepstinil causes local vasodilatation, is well tolerated and results in faster absorption of insulin Lispro (abstract). *Diabetes* 2017;**66**:975.
- Heise T, Linnebjerg H, Coutant, 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.
- Klaff L, Cao D, Dellva M, 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.
- Malecki M, Cao D, Liu R, et al. Ultra-Rapid Lispro improves postprandial glucose control and time in range in type 1 diabetes compared to lispro : PRONTO-T1D continuous glucose monitoring substudy. *Diabetes Technol Ther* 2020;**22**:853-60.
- Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, et al. Pharmacokinetics and glucodynamics of ultra-rapid lispro (URL) versus humalog® (lispro) in younger adults and elderly patients with type 1 diabetes mellitus : a randomised controlled trial. *Clin Pharmacokinet* 2020;**59**:1589-99.
- 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* 2020;doi10.1089/dia.2020.0224.
- Blevins T, Zhang Q, Frias J, 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.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J.-C. Philips, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.  
Email : [jcphilips@chuliege.be](mailto:jcphilips@chuliege.be)