

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Insuline glargine 300 U/mL (Toujeo®)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Cet article présente une nouvelle formulation d'insuline glargine concentrée à 300 U/mL (Gla-300), commercialisée sous le nom de Toujeo®, disponible dans un stylo-injecteur prérempli SoloStar™ amélioré, pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2 chez l'adulte. Outre une concentration trois fois plus élevée que celle de l'insuline Lantus® (100 U/mL ou Gla-100), les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de Gla-300 sont plus plats et plus longs (au-delà de 24 heures), ont une intra-/inter-variabilité moindre et sont donc plus reproductibles. Par rapport à Lantus®, Toujeo® offre la même efficacité hypoglycémiant et la même sécurité d'emploi, mais avec un risque plus faible d'hypoglycémies, en particulier la nuit, une prise de poids légèrement moins importante et une plus grande flexibilité dans l'horaire d'injection. Les deux insulines ne sont pas bioéquivalentes et le besoin journalier en insuline est légèrement plus élevé avec l'insuline Gla-300 qu'avec l'insuline Gla-100. Le changement d'une insuline basale déjà disponible vers Toujeo® peut nécessiter un ajustement posologique et un renforcement de l'auto-surveillance glycémique.

MOTS-CLÉS : *Analogue de l'insuline – Diabète sucré – Hypoglycémie – Insuline basale – Insuline glargine – Insulinothérapie*

INSULIN GLARGINE 300 U/mL (TOUJEO®)

SUMMARY : This article presents a new formulation of insulin glargine concentrated at 300 U/mL (Gla-300). It is commercialized under the trade name of Toujeo® in an optimized pre-filled SoloStar™ pen for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in adults. Besides a threefold higher concentration compared to the classical insulin Lantus® (100 U/mL or Gla-100), both pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of Gla-300 are flatter and longer (more than 24 hours) and have a lesser intra-/inter-variability, which makes them more reproducible. Overall, Toujeo® offers the same hypoglycaemic efficacy and the same safety profile when compared with Lantus®. However, a lower risk of hypoglycaemia, especially at night, a slightly smaller weight gain and a better flexibility in the time of injection have been reported. The two insulin formulations are not bioequivalent and the daily insulin requirement is slightly higher with insulin Gla-300 than with insulin Gla-100. The shift from an already available basal insulin towards Toujeo® may require a dose adjustment and a reinforcement of blood glucose monitoring.

KEY-WORDS : *Basal insulin – Diabetes mellitus – Hypoglycaemia – Insulin analogue – Insulin glargine – Insulin therapy*

INTRODUCTION

L'insuline glargine a été commercialisée en Belgique en 2004 sous le nom de Lantus® (Sanofi) (1). Elle s'est progressivement imposée comme étant l'insuline basale moderne de référence (2). Elle est utilisée dans le diabète de type 1 (DT1), pour assurer la couverture dite basale dans le schéma insulinaire «basal-bolus» (3), mais également dans le diabète de type 2 (DT2), pour débiter l'insulinothérapie et éviter les inconvénients liés à l'utilisation de l'insuline basale auparavant considérée comme la référence, l'insuline NPH (4). Par rapport à l'insuline NPH, l'insuline glargine offre l'avantage d'un profil plus long et plus plat et d'une moindre variabilité. Ces caractéristiques permettent une titration plus aisée, tout en réduisant le risque hypoglycémique (1, 2). Nous avons rapporté récemment l'expérience de l'utilisation de l'insuline glargine dans le traitement du DT2, en commentant les résultats de l'étude observationnelle belge InsuStar réalisée en médecine générale (5).

L'insuline glargine a démontré un bon profil de sécurité (2). Un moment soupçonnée d'être associée à un risque accru de cancer (6), la large expérience clinique et les résultats de la grande étude prospective ORIGIN (7) ont pu lever toute inquiétude à cet égard. Par ailleurs, l'étude ORIGIN a également démontré la sécurité cardiovasculaire de l'insuline glargine dans une vaste cohorte de patients DT2 suivis pendant plus de 6 ans (7).

L'insuline glargine est classiquement présentée à une concentration de 100 U/mL (Gla-100). Certains patients insulino-résistants, en particulier s'ils sont obèses, doivent utiliser des doses importantes d'insuline. Pour diminuer le volume à injecter par voie sous-cutanée et ainsi faciliter l'injection, une insuline glargine plus concentrée, à 300 U/mL (Gla-300), a été développée. Cette nouvelle formulation s'est révélée offrir certains avantages pharmacocinétiques susceptibles d'avoir des bénéfices cliniques (8, 9). Elle a donc été commercialisée, sous le nom de Toujeo® (Sanofi), pour le traitement du DT1 et du DT2 chez l'adulte (10, 11).

Le but de cet article est de décrire les avantages pharmacocinétiques de la formulation Gla-300 par rapport à la présentation Gla-100, de rapporter les résultats des principales études cliniques réalisées dans le DT1 et le DT2 (pro-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

gramme de développement EDITION) et de terminer par quelques recommandations pratiques en ce qui concerne l'utilisation de Toujeo®.

PHARMACOCINÉTIQUE DE L'INSULINE GLARGINE GLA-300

Nous avons déjà montré, dans une étude expérimentale avec la pompe à insuline publiée en 1987, que la concentration de l'insuline peut influencer la pharmacocinétique de la résorption de l'hormone à partir du site sous-cutané (12). Plus l'insuline est concentrée, plus la flaque est petite, plus la résorption se fait lentement.

Deux études de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) ont été réalisées chez des patients DT1, soit Caucasiens, soit Japonais, et publiées dans le même article (13). Les patients ont reçu, en double aveugle et en ordre aléatoire, une injection sous-cutanée unique de Gla-300 (0,4, 0,6 et 0,9 U/kg dans l'étude européenne; 0,4 et 0,6 U/kg dans l'étude japonaise) ou de Gla-100 (0,4 U/kg). Ils ont été étudiés lors d'une épreuve de «clamp euglycémique» de 36 heures pour analyser les besoins en glucose (témoin de l'activité PD de l'insuline), en plus d'une mesure répétée des concentrations plasmatiques d'insuline (étude PK). Tant les concentrations plasmatiques d'insuline que les débits de perfusion de glucose s'élèvent de façon plus progressive avec Gla-300 qu'avec Gla-100, pour atteindre des niveaux plus constants et plus prolongés, avec une exposition et une activité détectées jusqu'à 36 heures après l'injection. Dans les deux études, l'exposition et l'activité hypoglycémiant de la formulation Gla-300 à 0,4 et 0,6 U/kg ont été un

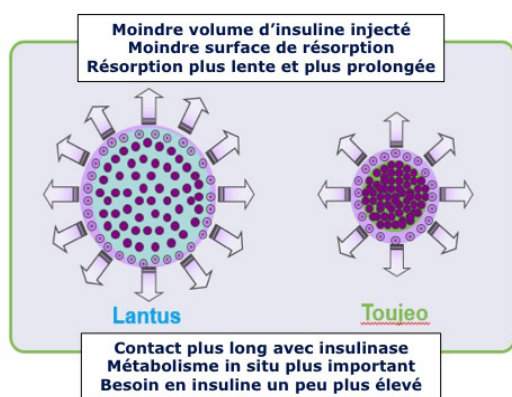


Figure 1. Illustration schématique de la flaque d'insuline sous-cutanée après l'injection d'une même dose d'insuline Gla-300 (Toujeo®) et Gla-100 (Lantus®) et des conséquences sur le plan de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité liée au métabolisme *in situ*.

peu moindres que celles mesurées avec la formulation Gla-100 à 0,4 U/kg, ce qui plaide pour une biodisponibilité légèrement réduite à partir du site d'injection sous-cutané (13). L'explication proposée réside dans le fait que l'insuline Gla-300, en raison de la plus petite taille de la flaque sous-cutanée, a un temps de résidence *in loco* plus élevé, ce qui la met plus longtemps au contact de protéases (insulinases) susceptibles de la dégrader quelque peu (Figure 1). Ce phénomène explique pourquoi les besoins en insuline sont légèrement plus élevés avec l'insuline Gla-300 par rapport à la présentation Gla-100 dans les différentes études réalisées chez les patients DT1 et DT2 (voir plus loin).

Ces résultats, après dose unique, ont été confirmés chez des patients DT1 caucasiens dans une autre étude du même type, mais testant des injections quotidiennes répétées pendant 8 jours (Gla-300 : 0,4 et 0,6 U/kg; Gla-100 : 0,4 U/kg) (14). A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques d'insuline et les débits de perfusion de glucose sont plus stables et mieux distribués sur les 24 heures avec Gla-300 qu'avec Gla-100, avec également une exposition et une activité hypoglycémiant plus prolongée, jusqu'à 36 heures après la dernière injection. Un excellent contrôle glycémique (glycémie ≤ 105 mg/dL) a été maintenu environ 5 heures de plus (médiane : 30 heures après la dernière injection) avec Gla-300 qu'avec Gla-100 (Figure 2) (14).

La même équipe a étudié la variabilité durant les périodes d'une même journée et d'un jour à l'autre chez des patients DT1 traités pendant 6 jours par une injection quotidienne d'insuline Gla-300 et soumis à un «clamp euglycémique» de 24 heures à l'état d'équilibre (15). L'exposition et l'activité biologique sont dis-

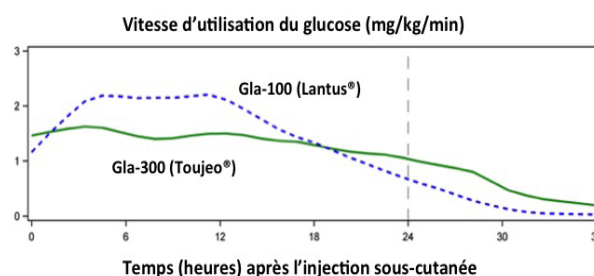


Figure 2. Profil pharmacodynamique de l'insuline Gla-300 (en vert) et de l'insuline Gla-100 (en bleu) chez des patients diabétiques de type 1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures. L'action métabolique de l'insuline est déterminée par la quantité de glucose perfusée (valeurs moyennes horaires) pour maintenir une glycémie constante après l'injection sous-cutanée de 0,4 U/kg d'insuline glargine. Adapté de la référence Becker et coll. (14).

tribuées de façon équivalente lorsqu'on étudie les dernières 24 heures par périodes de 6 heures ou de 12 heures, ce qui témoigne d'un profil d'action relativement plat; de plus, il existe une faible variabilité dans le décours de la journée lorsqu'elle est analysée, par exemple, par les rapports entre les concentrations plasmatiques maximales et minimales d'insuline. La reproductibilité d'une journée à l'autre était également tout à fait satisfaisante (coefficient de variation pour l'exposition sur 24 heures : 17,4 % avec un intervalle de confiance à 95 % - IC 95 % - relativement étroit, allant de 15 à 21 %), quoique un peu moins bonne pour l'activité métabolique que pour l'exposition plasmatique (15).

L'ensemble des résultats de ces études PK/PD a été discuté dans un article de revue récent qui conclut à l'atteinte assez rapide d'un état d'équilibre avec l'insuline Gla-300 et à l'absence de risque d'accumulation, point important pour éviter tout risque d'hypoglycémie (16).

Enfin, il a été démontré que l'insuline glargine à 300 U/mL a le même métabolisme que l'insuline glargine à 100 U/mL, dès qu'elle est passée dans le sang (17). La seule différence consiste donc dans la vitesse de résorption sous-cutanée (Figure 1). Aussi, tous les résultats des études de sécurité réalisées avec l'insuline Gla-100, comme ceux récoltés dans l'étude ORIGIN (7), peuvent être extrapolés à la nouvelle formulation Gla-300 qui ne doit donc plus être testée à cet égard. Par ailleurs, l'insuline Gla-300 peut être utilisée dans les populations spéciales chez lesquelles l'insuline Gla-100 a déjà été évaluée avec succès, par exemple les patients âgés ou avec une insuffisance rénale.

ETUDES CLINIQUES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1

Le schéma insulinique utilisé pour le traitement du DT1 est le schéma basal-bolus dans lequel une insuline de longue durée assure une couverture basale durant les 24 heures (correspondant aux besoins lorsque le sujet est à jeun) et des bolus supplémentaires d'insuline rapide (maintenant, le plus souvent, plutôt un analogue ultra-rapide) pour contrôler l'hyperglycémie post-prandiale (3). Les caractéristiques des suppléments prandiaux ont été discutées dans un article récent (18).

L'efficacité et la sécurité de l'insuline Gla-300, en comparaison avec l'insuline Gla-100, ont été évaluées dans l'étude EDITION 4 consacrée au DT1 (19). Au total, 549 patients DT1 traités par un schéma basal-bolus et avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyen de 8,1 %, ont été orientés, au hasard, vers une insuline basale Gla-300 ou Gla-100 et suivis pendant 6 mois. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de diminution du taux d'HbA_{1c} (différence : 0,04 % [IC 95 % : -0,10 à 0,19]), ce qui démontre la non-infériorité de l'insuline Gla-300 par rapport à la présentation classique à 100 U/mL (Tableau I). Par ailleurs, les résultats avec l'insuline Gla-300, en termes de réduction du taux d'HbA_{1c}, ont été comparables que l'injection soit faite le matin ou le soir, avec des résultats également similaires pour ce qui concerne les profils glycémiques (8 mesures par jour), réalisés à la demande. Les épisodes d'hypoglycémie n'ont pas été différents entre les deux formulations, sauf durant les 8 premières semaines où les hypoglycémies nocturnes confirmées ou sévères ont été significativement moins fréquentes avec Gla-300 qu'avec Gla-100 (rapport de fréquence : 0,69; IC 95 % : 0,53 à 0,91). Les hypoglycémies avec Gla-300 ne diffèrent pas suivant le moment de l'injection, matin ou soir. La dose d'insuline basale a été légèrement supérieure dans le groupe Gla-300 que dans le groupe Gla-100 (0,47 *versus* 0,40 U/kg/jour) tandis que la prise de poids a été un peu moins importante dans le groupe Gla-300 (différence de 0,6 kg) (19).

ETUDES CLINIQUES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Dans les recommandations internationales, le schéma insulinique qui est privilégié en première intention lors du passage à l'insuline chez le patient DT2 est de débiter par une injection d'insuline basale par jour, généralement en maintenant tout ou partie (au moins maintien de la metformine) du traitement oral préalable (4). Les situations cliniques peuvent être assez diversifiées, si bien que le programme EDITION a été plus développé dans le DT2 que dans le DT1. Au total, 2.474 patients DT2 ont été inclus dans le programme de développement clinique, traités par antidiabétiques oraux (ADO) (insulino-naïfs) dans EDITION 3 (20), déjà traités par insuline basale et ADO dans EDITION 2 (21) ou traités par un schéma basal-bolus dans EDITION 1 (22), et ce, pendant une durée de 6 mois, suivie d'une exten-

TABLEAU I. PRINCIPAUX RÉSULTATS, ÉVALUÉS À 24 SEMAINES, DES ÉTUDES CLINIQUES DU PROGRAMME EDITION COMPARANT L'INSULINE GLARGINE À 300 U/mL (GLA-300) ET L'INSULINE GLARGINE À 100 U/mL (GLA-100) CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1 (DT1) ET DE TYPE 2 (DT2)

Études	Patients	N	Dose d'insuline (U/kg/jour) (Moyenne ± écart type)		Delta HbA _{1c} (%) (Moyenne ± erreur standard)		Delta poids (kg) Moyenne		Hypoglycémies (*) Rapport de fréquence (**) (IC 95%)	
			Gla-300/ Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300/ Gla-100 24 heures
EDITION 4 (19)	DT1 (basal-bolus)	274/275	0,47 (0,22)	0,40 (0,18)	- 0,42 (0,06)	- 0,44 (0,04)	0,5	1,0	1,09 (0,94-1,25)	0,90 (0,71-1,14)
EDITION 3 (20)	DT2 (insulino-naïfs)	432 /430	0,62 (0,29)	0,53 (0,24)	- 1,42 (0,05)	- 1,46 (0,05)	0,49	0,71	0,75 (0,57-0,99)	0,98 (0,64-1,48)
EDITION 2 (21)	DT2 (insuline basale + ADO)	404/407	0,92 (0,31)	0,84 (0,28)	- 0,57 (0,09)	- 0,56 (0,09)	0,08	0,66	0,90 (0,83-0,98)	0,71 (0,58-0,86)
EDITION 1 (22)	DT2 (basal-bolus)	404/403	0,97 (0,37)	0,88 (0,32)	- 0,83 (0,06)	- 0,83 (0,06)	0,9	0,9	0,93 (0,88-0,99)	0,78 (0,68-0,89)
EDITION 1 extension 1 an (23)	DT2 (basal-bolus)	404 /402	1,03 (0,40)	0,90 (0,35)	- 0,86	- 0,69 (***)	1,2	1,4	0,94 (0,89-0,99)	0,84 (0,75-0,94)
Méta-analyse à 6 mois EDITION 1,2,3 (24)	Divers (voir supra)	1247/ 1249	0,85 (0,36)	0,76 (0,32)	- 1,02 (0,03)	- 1,02 (0,03)	0,51	0,79	0,91 (0,87-0,96)	0,75 (0,68-0,83)

(*) Pourcentage de patients avec au moins une hypoglycémie confirmée ≤ 70 mg/dL et/ou sévère (0-6 mois)

(**) Rapport de fréquence : une valeur inférieure à 1 est en faveur de Gla-300 *versus* Gla-100; différence significative si borne supérieure de l'IC 95 % < 1

(***) Différence de la moyenne des moindres carrés Gla-300 *versus* Gla-100 : -0,17 % (IC 95 % : -0,30 à -0,05), significative $p < 0,05$

ADO : antidiabétiques oraux. IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Delta : différence par rapport à la valeur d'inclusion dans l'essai.

sion de 6 autres mois (23) (Tableau I). Les principaux résultats ont été résumés dans une méta-analyse récente (24).

La réduction des taux d'HbA_{1c}, depuis l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude, n'était pas inférieure avec l'insuline Gla-300 à celle observée avec l'insuline Gla-100 (Tableau I). La réduction de la glycémie à jeun à la fin de l'étude était similaire avec les deux formulations d'insuline, mais avec une réduction plus progressive pendant la phase de titration avec l'insuline Gla-300. Le contrôle glycémique obtenu était similaire, que l'injection de Gla-300 une fois par jour soit réalisée le matin ou le soir. Dans la seule étude où les résultats à un an ont été publiés (EDITION 1) (23), il existe une différence en ce qui concerne la diminution du taux d'HbA_{1c} en faveur de l'insuline Gla-300 par rapport à Gla-100 (différence statistiquement significative de 0,17 %), alors que

la réduction était comparable dans les deux groupes à 6 mois (Tableau I). Cette observation pourrait suggérer, selon les auteurs, une meilleure durabilité de l'amélioration du contrôle glycémique avec Gla-300, peut-être expliquée par un ajustement plus aisé des doses d'insuline au cours du suivi (23). A la fin de ces différentes études, il a été observé une augmentation de la dose de 10 à 18 % dans le groupe Gla-300 par rapport au groupe comparateur, pouvant varier en fonction de la population de patients et du traitement concomitant.

Dans l'ensemble, la fréquence des hypoglycémies confirmées (à n'importe quel moment de la journée et nocturnes) était plus faible chez les patients traités par insuline Gla-300, comparée aux patients traités par insuline Gla-100 pendant les 6 mois d'observation (Tableau I). Concernant la réduction du risque des hypoglycémies nocturnes confirmées ou sévères, la

supériorité de l'insuline Gla-300 sur l'insuline Gla-100 a été démontrée, de façon significative, chez des patients DT2 traités par de l'insuline basale en association avec des ADO (réduction de 18 %) ou de l'insuline rapide (réduction de 21 %), de la 9^{ème} semaine à la fin de l'étude. D'une manière générale, ces effets favorables sur le risque d'hypoglycémie ont été observés de façon constante chez les patients traités par insuline Gla-300, comparativement à ceux traités par de l'insuline Gla-100, et ce, quel que soit l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et la durée du diabète.

Les résultats dans le DT2 ont été résumés dans une méta-analyse (24). Ils confirment l'absence de différence dans la diminution du taux d'HbA_{1c} entre Gla-300 et Gla-100 (delta 0 %), mais une réduction de l'incidence des hypoglycémies (confirmées ≤ 70 mg/dL ou sévères) de 31 % durant la nuit et de 14 % sur les 6 premiers mois et une prise de poids un peu moindre (-0,28 kg) avec Gla-300 par rapport à Gla-100. Ils confirment aussi que la dose moyenne d'insuline basale est légèrement plus forte sous insuline Gla-300 que sous insuline Gla-100 (+ 12 %), confirmant les observations faites dans le DT1. Comme déjà discuté, cette différence est probablement expliquée par un métabolisme sous-cutané un peu plus prononcé de l'insuline Gla-300, en raison d'un temps de résidence dans le tissu sous-cutané un peu plus prolongé (Figure 1).

CARACTÉRISTIQUES DU STYLO-INJECTEUR DE TOUJEO®

Les insulines sont, de plus en plus, injectées à l'aide de stylo-injecteurs, plus particulièrement des stylos pré-remplis. Ces stylos doivent, bien entendu, avoir les qualités requises quant à leur précision et fiabilité, mais, également, doivent être aussi faciles à utiliser que possible, qualité appréciée par les patients et par le personnel soignant à mission éducative (18). Le stylo conçu pour l'administration de l'insuline glargine à 300 U/mL a encore été amélioré dans sa conception. Dans une enquête internationale auprès de patients et de soignants, il a été comparé favorablement par rapport à trois stylos déjà reconnus pour leur qualité, le SoloStar™, le FlexPen™ et le KwikPen™ (25). Les quatre points mis particulièrement en avant ont été la facilité d'auto-injection, la maniabilité en général, la meilleure assurance de délivrer la bonne dose d'insuline et la moindre force nécessaire pour activer le piston (25). Par ailleurs,

ces avantages s'ajoutent au fait que le volume à injecter est trois fois moindre avec l'insuline Gla-300 par rapport à l'insuline Gla-100, ce qui peut être appréciable chez les patients qui requièrent de fortes doses d'insuline pour contrôler leur diabète, notamment en raison d'une obésité et/ou d'une insulino-résistance.

IMPLICATIONS PRATIQUES

Toujeo® (Sanofi) est indiqué dans le traitement du diabète sucré (DT1 et DT2) de l'adulte (au-delà de 18 ans, les études pédiatriques sont en cours pour valider l'indication dans une population plus jeune). Il n'y a pas d'expérience clinique avec l'utilisation de Toujeo® chez la femme enceinte, mais l'expérience avec l'insuline glargine (Lantus®) est importante et globalement rassurante, ce qui fait que la prescription de Toujeo® peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire.

Comme pour l'insuline Lantus®, Toujeo® est administré uniquement par voie sous-cutanée, avec les mêmes recommandations d'usage bien connues (jamais par voie intraveineuse ni dans une pompe à insuline). Cette insuline basale doit être administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. Le schéma posologique (dose et moment d'administration) doit être ajusté individuellement sur la base des résultats d'une autosurveillance glycémique. Lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer Toujeo® jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel. En effet, une étude de flexibilité a montré qu'un tel décalage horaire n'avait pas d'impact cliniquement significatif sur le contrôle glycémique chez des patients DT2 (26). Ce constat est en accord avec les données de PK détaillées précédemment qui montraient une couverture insulinaire dépassant les 24 heures, pouvant aller jusqu'à une trentaine d'heures (13, 14).

Les insulines glargine Gla-100 et Gla-300 ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables. La transition de Lantus® à Toujeo® peut se faire unité par unité, mais une dose plus élevée (hausse de 10-18 %, approximativement) peut être nécessaire pour atteindre les niveaux de glycémie plasmatique cibles. A l'inverse, la transition de Toujeo® à Lantus® peut nécessiter une diminution de dose (baisse de 20 % approximativement) pour réduire le risque d'hypoglycémie. Lorsque l'on remplace une insuline d'action intermédiaire

(NPH) ou d'action prolongée (détémir) par Toujeo[®], il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline basale et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant. La transition d'une insuline basale (type NPH par exemple) administrée une fois par jour à Toujeo[®] administrée une fois par jour peut se faire unité par unité, à partir de la dose de l'insuline basale précédemment administrée. Pour la transition d'une insuline basale administrée 2 fois par jour à l'insuline Gla-300 administrée une fois par jour, la dose initiale recommandée de Toujeo[®] doit correspondre à 80 % de la dose totale d'insuline basale journalière précédemment administrée. Dans tous les cas de figure, il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant les périodes de transition et les premières semaines qui suivent.

Le stylo prérempli Toujeo[®] SoloStar[™] permet d'injecter une dose d'insuline comprise entre 1 et 80 unités par injection. La sélection de la dose s'effectue par intervalle de 1 unité. Le stylo prérempli Toujeo[®] SoloStar a été spécifiquement conçu pour Toujeo[®], il n'y a donc pas besoin de recalculer la dose. Il est important de noter que l'insuline Gla-300 ne doit jamais être prélevée de la cartouche du stylo prérempli Toujeo[®] SoloStar[™] avec une seringue à insuline (classiquement calibrée pour de l'insuline concentrée à 100 U/mL). En effet, un surdosage sévère pourrait survenir puisque de l'insuline trois fois plus concentrée qu'attendu sera administrée !

L'insuline Gla-300 (Toujeo[®]) est remboursée chez le patient diabétique adulte dans les mêmes conditions que l'insuline Gla-100 (Lantus[®]), c'est-à-dire une instauration, en première ligne, dans un schéma basal-prandial et, en deuxième ligne, dans le DT2 en combinaison avec des ADO après échec d'une insuline NPH (HbA_{1c} > 7,5 % et/ou une hypoglycémie sévère). Le remboursement dans le DT2 est prolongé pour un an si le taux d'HbA_{1c} < 7,5 % et/ou en l'absence d'une hypoglycémie sévère. D'un point de vue pharmaco-économique, il est intéressant de noter que Toujeo[®] sera environ 10 % moins cher que Lantus[®], par unité d'insuline et en prix public.

CONCLUSION

Toujeo[®] est une nouvelle formulation d'insuline glargine concentrée à 300 U/mL. Outre le fait de devoir injecter un volume moindre

en sous-cutané, cette nouvelle présentation offre certains avantages pharmacocinétiques qui se traduisent par un profil d'action pharmacodynamique plus favorable, plus plat, plus long (au-delà de 24 heures), et avec une intra-/inter-variabilité moindre, et donc, une meilleure reproductibilité que l'insuline de référence glargine 100 U/mL. Ce profil se traduit cliniquement par une réduction du risque d'hypoglycémies, en particulier nocturnes, et par une plus grande flexibilité dans l'horaire d'injection avec, cependant, un besoin en insuline basale légèrement supérieur. Cette absence de bioéquivalence a pour conséquence que le transfert d'une insuline à l'autre ne peut pas se faire automatiquement dose pour dose. Enfin, le profil de sécurité de Toujeo[®] est comparable à celui bien connu de Lantus[®], particulièrement bien étudié et rassurant dans l'étude ORIGIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Insuline glargine (Lantus[®]). *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 110-114.
2. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al.— Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2003, **63**, 1743-1778.
3. Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 322-328.
4. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
5. Scheen AJ, Mathieu C, Nobels F.— Instauration et optimisation d'une insulinothérapie en médecine générale : InsuStar, une étude observationnelle prospective belge dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 423-431.
6. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Insuline glargine et cancer : une tempête dans un verre d'eau ? *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 440-445.
7. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.— Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 319-328.
8. Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, et al.— The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. *Drugs*, 2014, **74**, 911-927.
9. Garber AJ.— Will the next generation of basal insulins offer clinical advantages? *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 483-491.
10. Goldman J, White JR, Jr.— New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 2015, **49**, 1153-1161.
11. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, et al.— U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, **14**, 1849-1860.

12. Scheen AJ, Henrivaux P, Jandrain B, et al.— U-100 insulin gives some protection against metabolic deterioration due to CSII interruption *Diabetes Care*, 1987, **10**, 707-711.
13. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al.— Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 254-260.
14. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al.— New insulin glargine 300 Units . mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL⁻¹. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 637-643.
15. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al.— Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 261-267.
16. Monnier L, Owens DR, Bolli GB.— The new long-acting insulin glargine U300 achieves an early steady state with low risk of accumulation. *Diabetes Metab*, 2015, Dec 10. pii: S1262-3636(15)00162-7. doi: 10.1016/j.diabet.2015.11.005. [Epub ahead of print]
17. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al.— Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 873-876.
18. Scheen AJ.— Humalog® 200 U/ml KwikPen. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 527-531.
19. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al.— New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes : a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care*, 2015, **38**, 2217-2225.
20. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.— New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs : a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metabol*, 2015, **17**, 386-394.
21. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, et al.— New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*, 2014, **37**, 3235-3243.
22. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, et al.— New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2755-2762.
23. Riddle MC, Yki-Jarvinen H, Bolli GB, et al.— One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 835-842.
24. 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**, 859-867.
25. Klonoff D, Nayberg I, Erbstein F, et al.— Usability of the Gla-300 injection device compared with three other commercialized disposable insulin pens : results of an interview-based survey. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, **9**, 936-938.
26. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al.— New insulin glargine 300 U/mL : efficacy and safety of adaptable vs fixed dosing intervals in people with T2DM. *Diabetes*, 2014, **63** (Suppl), Abstract 919-P.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur André Scheen, Service de Diabétologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman (B35), B-4000 Liège.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be