Le médicament du mois

Insuline basale dégludec (Tresiba®)

Scheen AJ (1), Mathieu C (2)

Résumé : L'insuline dégludec (Tresiba®) présente un mode original de libération prolongée et continue d'insuline, ce qui lui confère une durée d'action ultra-longue, avoisinant 42 heures, et une plus grande reproductibilité, à la fois sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique. Son efficacité et sa sécurité d'emploi ont été validées dans le programme d'essais cliniques de phase 3 BEGIN en comparaison à l'insuline glargine U100, aussi bien dans le diabète de type 1 (DT1) que de type 2 (DT2). Pour un même niveau de contrôle glycémique (attesté par la réduction du taux d'hémoglobine glyquée), il y a eu moins d'hypoglycémies, y compris sévères, durant la période nocturne, avec l'insuline dégludec qu'avec l'insuline glargine U100. Ce bénéfice a été confirmé dans le programme complémentaire SWITCH chez des patients DT1 et DT2 à plus haut risque hypoglycémique, dans la grande étude DEVOTE, contrôlée en double aveugle, chez des patients DT2 à risque cardiovasculaire et, en vie réelle, dans l'étude observationnelle européenne EU-TREAT chez des patients DT1 et DT2. L'insuline dégludec (Tresiba®) est indiquée et remboursée dans le traitement des patients DT1, en association avec une insuline prandiale, et DT2, seule ou en combinaison avec des antidiabétiques oraux, un agoniste des récepteurs du glucagon-like-peptide 1 ou une insuline à action rapide.

Mots-clés : ***Diabète de type 1 - Diabète de type 2 - Insuline dégludec - Insuline basale - Insuline glargine***

Basal insulin degludec (Tresiba®)

Summary : Insulin degludec (Tresiba®) is characterized by an original mode of prolonged and continuous insulin release after its subcutaneous injection. Thereby, it has a very long glucose-lowering effect, around 42 hours, and a better reproducibility from both a pharmacokinetic and pharmacodynamic point of view. Its efficacy and safety have been assessed in the phase 3 clinical programme BEGIN as compared with insulin glargine U100, in patients with type 1 diabetes (T1D) and type 2 (T2D). For a similar glucose control (reduction in glycated haemoglobin), less hypoglycaemic episodes were recorded, including severe hypoglycaemia, during the nocturnal period, with insulin degludec than with insulin glargine U100. This clinical benefit has been confirmed in the complementary SWITCH programme in T1D and T2D patients at higher risk of hypoglycaemia, in the double-blind cardiovascular outcome trial DEVOTE in T2D patients at high cardiovascular risk and in real-life conditions in the observational European EU-TREAT study in patients with T1D and T2D. Insulin degludec (Tresiba®) is indicated and reimbursed for the treatment of patients with T1D, combined with a prandial insulin, and T2D, alone or combined with oral antidiabetic agents, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist or a short-acting insulin.

Keywords : ***Basal insulin - Insulin degludec - Insulin glargine - Type 1 diabetes - Type 2 diabetes***

Introduction

Les hypoglycémies lors d'un traitement par insuline ont toujours représenté une crainte de la part des patients et des soignants et constituent un frein à l'obtention d'un bon contrôle glycémique, dans les deux types de diabète (1). Le traitement du diabète de type 1 (DT1) repose sur un schéma basal-bolus (ou basal-prandial), combinant une insuline basale pour couvrir les besoins durant les périodes de jeûne (notamment la nuit) et une insuline à action (ultra-) rapide injectée avant les principaux repas (2). Dans le diabète de type 2 (DT2), le recours à une insuline basale est la modalité d'insulinothérapie généralement recommandée après échec des antidiabétiques oraux, essentiellement pour des raisons de commodité pour les patients et pour les soignants, que ce soit le médecin prescripteur ou l'équipe infirmière d'éducation (3). Ce passage à l'insuline basale peut se faire sans grande difficulté en ambulatoire (4), surtout depuis la commercialisation de nouvelles insulines à action retard qui permettent une meilleure couverture de 24 heures, plus reproductible. Cette particularité facilite la titration pour atteindre les objectifs de contrôle glycémique, sans augmenter de façon excessive le risque d'hypoglycémies (5, 6). Nous avons déjà présenté dans la revue l'insuline glargine U100 (Lantus®) (7), considérée comme l'insuline de référence dans les essais cliniques de comparaison, et, plus récemment, l'insuline glargine U300 (Toujeo®) (8).

Nous présentons ici une nouvelle insuline basale, l'insuline dégludec, commercialisée par Novo Nordisk sous le nom de Tresiba® (9, 10). Nous rappellerons d'abord quelques caractéristiques essentielles de cette insuline avant de rapporter les principaux résultats des études cliniques réalisées chez le patient DT1 et chez le patient DT2 ainsi que l'expérience clinique en vie réelle. Nous terminerons en rappelant les indications et quelques modalités pratiques d'utilisation. A noter que nous avons présenté récemment dans la revue la combinaison en proportion fixe insuline dégludec-liraglutide (Xultophy®) (11), une façon élégante d'optimiser l'insulinothérapie pour améliorer le contrôle

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.
(2) Professeur KU Leuven, Département d'Endocrinologie clinique et expérimentale, UZ Gasthuisberg, KU Leuven, Belgique.

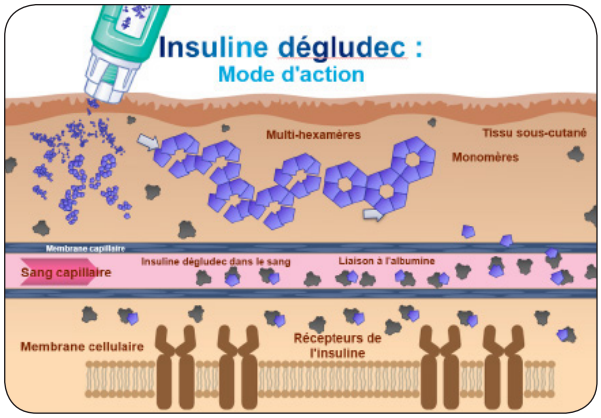
glycémique du patient DT2 imparfaitement équilibré sous insuline basale (12).

Caractéristiques de l'insuline dégludec

La structure moléculaire de l'insuline dégludec (Tresiba®) est proche de celle de l'insuline humaine. Un acide aminé thréonine a été remplacé par un acide gras à longue chaîne (C16) couplé à un acide glutamique et lié à une lysine. L'insuline dégludec injectée est sous la forme de dihexamères. Le phénol diffuse rapidement dans le tissu interstitiel et les dihexamères s'agglomèrent via les contacts zinc en multi-hexamères. Ensuite, le zinc diffuse lentement, ce qui permet un désassemblage des multi-hexamères et des hexamères, libérant des monomères. Ainsi, l'insuline monomérique est libérée de façon continue dans la circulation sanguine pour, finalement, se lier normalement au récepteur à l'insuline (Figure 1) (13). La liaison de l'acide gras à l'albumine garantit une prolongation supplémentaire de la demi-vie; il s'agit du même procédé que celui utilisé par Novo Nordisk pour retarder l'action de l'insuline détémir et du liraglutide. La demi-vie de l'insuline dégludec est estimée à environ 25 heures, soit la plus longue de toutes les insulines basales disponibles actuellement, permettant une couverture dépassant les 42 heures avec une seule injection quotidienne (14).

Outre cette très longue demi-vie, le mécanisme de libération de l'insuline dégludec offre l'avantage d'une très faible variabilité d'une heure à l'autre dans le décours d'une même journée et d'une journée à l'autre (15). L'avantage clinique qui en résulte par comparaison aux autres insulines basales, en ce compris l'insuline glargine U100, est un moindre risque d'hypoglycémie, en particulier durant la période nocturne, ce qui permet d'atteindre plus aisément la cible de la glycémie à jeun par une titration appropriée (16, 17).

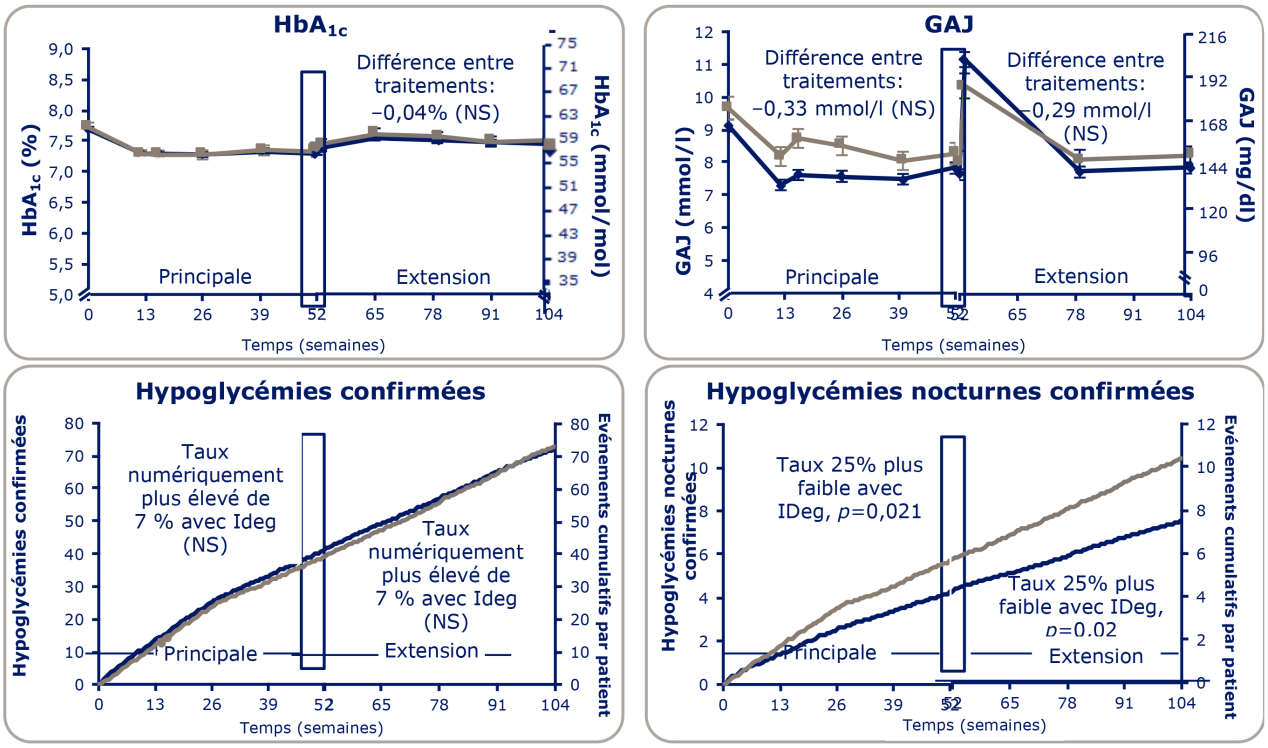
Figure 1. Résumé des étapes successives, de l'injection à l'absorption, lors de l'administration sous-cutanée de l'insuline dégludec.



Résultats du programme de phase 3 BEGIN

L'efficacité et la sécurité de l'insuline dégludec ont été étudiées dans le programme de développement clinique BEGIN, avec des études dans le DT1 d'une année (18), avec prolongation jusqu'à 2 ans (19) (Figure 2). Des études ont également été réalisées chez des patients DT2, traités par insuline basale ± antidiabétiques oraux avec un suivi à un an (20) et deux ans (21) ou par insuline basale + prandiale (22). Ces études ont toutes été réalisées selon un protocole «treat-to-target», avec titration de la dose d'insuline dans le bras insuline dégludec et dans le bras insuline glargine U100, utilisée comme comparateur actif, en fonction des auto-mesures de la glycémie à jeun, selon un algorithme prédéfini. L'objectif primaire était de démontrer la non-infériorité de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine U100 en termes de réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), ce qui a été le cas. La glycémie à jeun tendait à être un peu plus basse sous insuline dégludec que sous insuline glargine U100. La différence la plus évidente entre les deux insulines a été la diminution du risque d'hypoglycémies confirmée durant la période nocturne sous insuline dégludec par comparaison à l'insuline glargine U100 et ce, pour un même niveau d'HbA_{1c}. Cette réduction des hypoglycémies nocturnes observée chez les patients DT1 (- 25 % pendant les 52 premières semaines, diminution persistant dans les 52 semaines suivantes, Figure 2) a été confirmée chez les patients DT2, avec une diminution de 36 % la première année (p = 0,038) et de 43 % la seconde année (p = 0,002) (17). Il faut cependant noter que, dans le programme BEGIN, il s'agissait là d'un critère d'évaluation secondaire, ce qui a amené à consolider cette observation dans le programme SWITCH, spécifiquement conçu pour analyser le risque hypoglycémique chez des patients à haut risque.

Figure 2. Comparaison des effets de l'insuline dégludec (en bleu) et de l'insuline glargine U100 (en gris) sur le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), la glycémie à jeun (GAJ), les hypoglycémies confirmées et les hypoglycémies nocturnes confirmées chez des patients DT1 suivis pendant une période de 2 fois 52 semaines (avec un intervalle libre de 15 jours entre la première période principale et la seconde période d'extension permettant de doser l'apparition éventuelle d'anticorps).



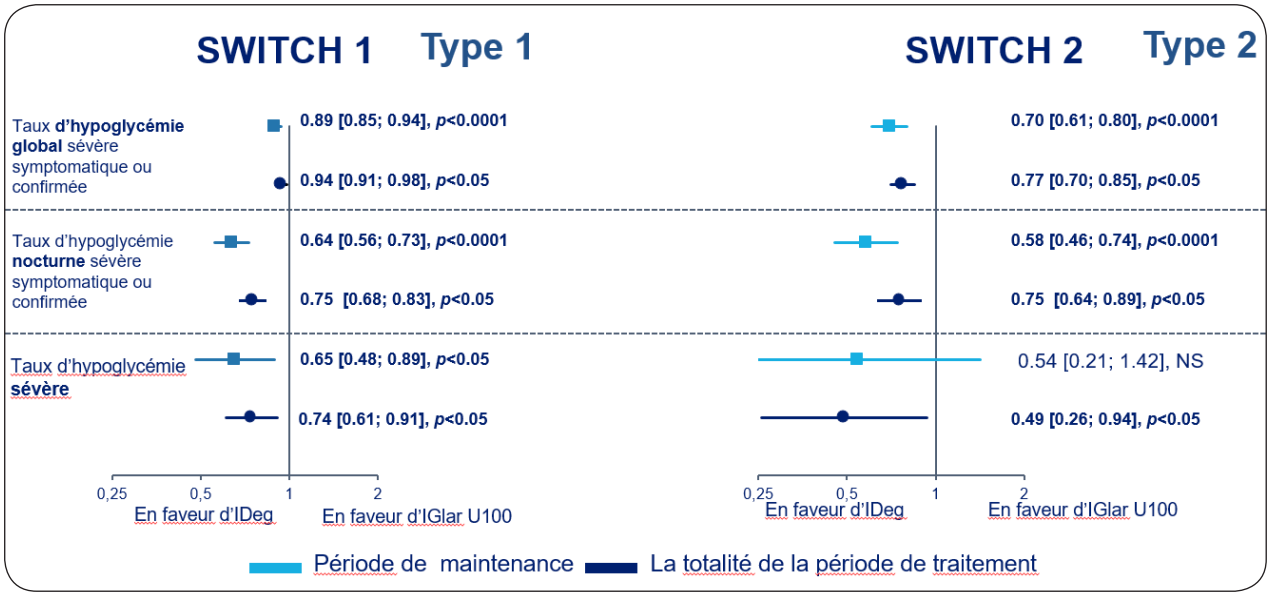
Résultats du programme complémentaire SWITCH

Les études du programme SWITCH ont, à nouveau, été réalisées dans les deux types de diabète, chez des patients DT1 traités par insuline basale + insuline prandiale (schéma basal-bolus) (23) et chez des patients DT2 traités par insuline basale ± antidiabétiques oraux (24). Par rapport aux études BEGIN, les études SWITCH offrent les particularités d'avoir été réalisées en double aveugle (selon un protocole en ordre croisé), avec comme critère d'évaluation principal les hypoglycémies symptomatiques sévères ou confirmées par un dosage sanguin, chez des patients diabétiques sélectionnés parce qu'ils avaient au moins un facteur de risque d'hypoglycémie (≥ 1 épisode d'hypoglycémie sévère au cours de la dernière année, au moins 1 épisode d'hypoglycémie récent dans les 12 dernières semaines, notion d'hypoglycémie mal ressentie, durée de diabète ≥ 15 ans pour les DT1 et ≥ 5 ans pour les DT2, ou encore insuffisance rénale chronique modérée de stade 3). Compte tenu du protocole d'étude «treat-to-target», identique à celui utilisé dans le programme BEGIN, il n'y a pas eu de différence entre les deux bras en ce qui concerne la réduction du taux d'HbA_{1c}. Par contre, il existe une réduction significative des hypoglycémies, quelle que soit la définition retenue, chez les patients traités par insuline dégludec par rapport aux patients traités par insuline glargine U100, dans les deux types de diabète. Cette réduction des hypoglycémies est observée aussi bien dans la période globale (incluant la titration initiale de 16 semaines et la période de maintenance de 16 semaines) que dans la seule période de maintenance (excluant la titration initiale) (Figure 3).

Etude de sécurité cardiovasculaire DEVOTE

La sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec a été prouvée dans l'étude DEVOTE chez des patients DT2 âgés d'au moins 50 ans avec maladie cardiovasculaire établie ou maladie rénale ou chez des patients DT2 âgés d'au moins 60 ans avec un autre facteur de risque cardiovasculaire (25) (Tableau I). Cette étude contrôlée, réalisée en double insu, a démon-

Figure 3. Réduction des hypoglycémies avec l'insuline basale dégludec comparativement à l'insuline glargine U100 dans le programme SWITCH chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2. Les résultats sont exprimés par les hasard ratio avec intervalles de confiance à 95 %.



tré la même incidence d'événements cardiovasculaires avec l'insuline dégludec qu'avec la glargine U100, insuline basale prise comme référence puisqu'elle avait déjà prouvé sa sécurité cardiovasculaire dans l'étude ORIGIN. Le critère secondaire préspécifié des hypoglycémies sévères adjudiquées par un comité d'évaluation indépendant est survenu moins fréquemment chez les patients sous dégludec que chez les patients sous glargine U100, avec une réduction de l'ordre de 40 % pour toutes les hypoglycémies sévères et de plus de 50 % pour celles survenant durant la période nocturne (25) (Tableau I).

Expérience dans la vie réelle

Une grande étude observationnelle multicentrique rétrospective européenne (EU-TREAT) a analysé les effets du remplacement d'une insuline basale (pour moitié environ insuline glargine U100 et pour l'autre moitié insuline détémir) par l'insuline dégludec avec un suivi de 6 mois, prolongé de 6 mois supplémentaires (26). Chez 1.717 patients DT1, le taux d'HbA_{1c} a diminué (-0,20 %; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % -0,24 à -0,17; P < 0,001) avec, dans le même temps, une réduction significative (p < 0,001) des hypoglycémies de tous types (RR = 0,79; IC 95 % 0,69 à 0,89), des hypoglycémies nocturnes non sévères (RR = 0,54; IC 95 % 0,42 à 0,69) ou sévères (RR = 0,15; IC 95 % 0,09 à 0,24) et une baisse de la dose d'insuline journalière (-4,88 UI; IC 95 % -5,52 à -4,24 U; -11 %, p < 0,001). Chez 833 patients DT2, au bout du suivi de 6 mois, le taux d'HbA_{1c} a diminué de façon encore plus nette (-0,51 %; IC 95 % -0,58 à -0,43; p < 0,001). A nouveau, une réduction significative a été enregistrée pour les hypoglycémies de tous types (RR = 0,39; IC 95 % 0,27 à 0,58; p < 0,001), les hypoglycémies nocturnes non sévères (RR = 0,10; IC 95 % 0,06 à 0,16; p < 0,001) ou sévères (RR = 0,075; IC 95 % 0,01 à 0,43; p = 0,004) après le transfert à l'insuline dégludec par rapport à la période précédant le changement. La dose journalière d'insuline a légèrement diminué de -2,48 UI (IC 95 % -4,24 à -0,71; -3 %, p = 0,006) à la fin des 6 mois de suivi. Les données cliniques à 12 mois ont été comparables à celles enregistrées à 6 mois dans les deux types de diabète (26).

Comparaison insuline dégludec *versus* insuline glargine U300

Si toutes les études comparant l'insuline dégludec avec l'insuline glargine U100 ont donné des résultats concordants, ceux comparant l'insuline dégludec avec l'insuline glargine U300 apparaissent plus hétérogènes. Ainsi, l'étude

Tableau I. Principaux résultats obtenus avec l'insuline basale dégludec comparativement à l'insuline glargine U100 dans l'étude de sécurité cardiovasculaire DEVOTE menée en double aveugle. Les résultats sont exprimés par le hasard ratio avec intervalle de confiance à 95 %. CV : cardiovasculaire. AVC : accidents vasculaires cérébraux. (*) Mortalité CV, infarctus non mortels, AVC non mortels.

Critères	Insuline dégludec N = 3818 Evénements/100 patients.année	Insuline glargine U100 N = 3819 Evénements/100 patients.année	Hasard ratio (IC 95 %)	Valeur de p
Composite CV primaire (*)	4,29	4,71	0,91 (0,78-1,06)	p<0,001 pour non-infériorité
Décès CV	1,80	1,88	0,96 (0,76-1,21)	0,71
Mortalité totale	2,67	2,92	0,91 (0,76-1,11)	0,35
Infarctus non mortels	2,27	2,47	0,85 (0,68-1,06)	0,15
AVC non mortels	0,98	1,16	0,90 (0,65-1,23)	0,50
Hospitalisation pour angor instable	1,04	1,10	0,95 (0,68-1,31)	0,74
Hypoglycémies sévères	3,70	6,25	0,60 (0,48-0,76)	< 0,001 pour supériorité
Hypoglycémies nocturnes sévères	0,65	1,40	0,47 (0,31-0,73)	< 0,001 pour supériorité

BRIGHT, réalisée chez des patients insulino-naïfs, n'a pas montré de différence significative entre les deux insulines, mais les hypoglycémies n'étaient enregistrées que comme manifestations indésirables et non comme critère d'évaluation pré-spécifié (27). Un essai clinique est actuellement en cours chez des patients DT2 déjà traités par insuline et à risque d'hypoglycémies qui seront transférés soit vers l'insuline dégludec, soit vers l'insuline glargine U300, avec, comme critère d'évaluation principal, l'incidence des hypoglycémies sévères ou symptomatiques confirmées (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03078478).

Dans une grande étude observationnelle réalisée aux Etats-Unis (CONFIRM), les patients DT2 insulino-naïfs chez lesquels un passage à l'insuline dégludec a été réalisé ont présenté une plus grande réduction du taux d'HbA1c, avec moins d'hypoglycémies et moins d'abandons de traitement que les patients traités par insuline glargine U300 (28). Par contre, dans une autre étude observationnelle américaine (DELIVER D+), chez des patients DT2 déjà traités par insuline, le passage à l'insuline dégludec ou à l'insuline glargine U300 n'a pas entraîné de différences significatives en termes de réduction du taux d'HbA1c ou du risque d'hypoglycémies entre les deux nouvelles insulines (29). Enfin, des résultats en faveur de l'insuline dégludec ont été rapportés, sous forme d'abstracts à ce stade, dans une étude observationnelle européenne (ReFLeCT), tant chez des patients DT1 que chez des patients DT2.

Comparaison insuline dégludec U200 *versus* U100

Deux études ont comparé l'efficacité et la sécurité de l'insuline dégludec à deux concentrations différentes U100 et U 200 chez des patients DT2 qui, à l'inclusion, étaient soit naïfs d'insuline (30) ou déjà traités par de forte doses d'insuline basale (± antidiabétiques oraux) (31). Les résultats montrent des résultats comparables avec les deux concentrations utilisées, plaidant pour une interchangeabilité des deux préparations. La formulation U200 permet d'injecter un volume deux fois moindre par rapport à l'insuline U100, ce qui peut offrir un certain avantage chez les patients qui ont des besoins insuliniques élevés.

Indications, présentations et modalités d'utilisation

L'insuline dégludec (Tresiba®) est indiquée dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. Chez les patients DT1, l'insuline dégludec doit être associée à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. Chez les patients DT2, l'insuline dégludec peut être administrée seule ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline rapide en bolus. La dose de Tresiba® doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient et il est recommandé d'opti-

miser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Chez le patient DT2 naïf d'insuline, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels.

En Belgique, Tresiba® sera commercialisé sous deux présentations : d'une part, le Tresiba® U200 FlexTouch®, stylo pré-rempli qui contient 200 U/ml pour un total de 600 unités et qui peut délivrer jusqu'à un maximum de 160 unités, avec une sélection de dose de 2 en 2 unités; d'autre part, le Tresiba® U100 Penfill®, cartouche de 3 ml avec de l'insuline dégludec à 100 U/ml, à utiliser avec un NovoPen® 4 (délivrant jusqu'à un maximum de 60 unités, par palier de 1 U) ou un NovoPen Echo® (délivrant jusqu'à 30 unités, par palier de 0,5 U). Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient.

Tresiba® s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, la longue durée d'action de l'insuline dégludec permet une certaine flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes, entre les différentes origines ethniques ou entre les sujets sains et les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Tresiba® chez la femme enceinte ou allaitant.

Conclusion

L'insuline dégludec (Tresiba®) est une nouvelle insuline basale de longue durée (> 42 heures), caractérisée par un profil d'action relativement stable tout au long du nycthémère et dotée d'une bonne reproductibilité d'un jour à l'autre. Elle offre, comme avantage principal, une réduction des hypoglycémies, en ce compris les hypoglycémies sévères, plus particulièrement durant la période nocturne. Elle est indiquée dans le traitement du DT1 dans le cadre d'un schéma basal-bolus et dans le DT2 en association avec des antidiabétiques oraux, une insuline à action rapide ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 (avec la possibilité d'une combinaison à ratio fixe avec le liraglutide si l'on utilise le Xultophy®) (11).

Bibliographie

1. Cryer PE.— The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*, 2008, **57**, 3169-3176.
2. Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 322-328.
3. 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.
4. 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.
5. Owens DR, Matfin G, Monnier L.— Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, **30**, 104-119.
6. Heise T, Mathieu C.— Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 3-12.
7. Scheen AJ.— Insuline glargine (Lantus®). *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 110-114.
8. Scheen AJ.— Insuline glargine 300 U/mL (Toujeo®). *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 101-107.
9. Robinson JD, Neumiller JJ, Campbell RK.— Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patient care? Investigating the potential role of insulin degludec. *Drugs*, 2012, **72**, 2319-2325.
10. Keating GM.— Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2013, **73**, 575-593.
11. Scheen AJ, Mathieu C.— Combinaison en proportion fixe insuline basale degludec-liraglutide (Xultophy®). *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 526-532.
12. Scheen AJ, Paquot N.— Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 156-161.
13. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al.— Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*, 2012, **29**, 2104-2114.
14. Haahr H, Heise T.— A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*, 2014, **53**, 787-800.
15. Heise T, Kaplan K, Haahr HL.— Day-to-day and within-day variability in glucose-lowering effect between insulin degludec and insulin glargine (100 U/ml and 300 U/ml): a comparison across studies. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, **12**, 356-363.

16. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, et al.— Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*, 2018, **55**, 429-441.

17. Heller S, Mathieu C, Kapur R, et al.— A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med*, 2016, **33**, 478-487.

18. Heller S, Buse J, Fisher M, et al.— Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*, 2012, **379**, 1489-1497.

19. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.— Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*, 2013, **30**, 1293-1297.

20. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.— Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*, 2012, **35**, 2464-2471.

21. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.— Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*, 2013, **30**, 1298-1304.

22. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.— Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*, 2012, **379**, 1498-1507.

23. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al.— Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, **318**, 33-44.

24. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al.— Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, **318**, 45-56.

25. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al.— Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 723-732.

26. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, et al.— A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 689-697.

27. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al.— More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*, 2018, **41**, 2147-2154.

28. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al.— A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2018, Dec 15. doi: 10.1111/dom.13616. [Epub ahead of print].

29. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, et al.— Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 2148-2158.

30. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al.— Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2536-2542.

31. Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, et al.— Efficacy and safety of insulin degludec 200 U/mL and insulin degludec 100 U/mL in patients with type 2 diabetes (Begin: Compare). *Endocr Pract*, 2014, **20**, 785-791.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be