

Les analogues de l'insuline à longue durée d'action

PAR AMIR HANNA, MB, BCH, FRCPC, FACP

Il y a plus de 80 ans, la découverte de l'insuline au Canada a été un événement majeur qui a changé les modalités du traitement du diabète. L'insuline a permis aux diabétiques de type 1 de vivre malgré leur maladie, alors qu'auparavant ils en succombaient. Actuellement, des millions de personnes utilisent l'insuline pour le traitement des diabètes de type 1 et de type 2. Au fil des ans, les préparations d'insuline ont évolué des insulines animales mal purifiées et contaminées avec des sous-produits, des impuretés et d'autres hormones pancréatiques, à des insulines animales davantage purifiées, à des insulines humaines biosynthétiques et tout récemment, aux analogues de l'insuline. Cette dernière technologie a permis de mettre au point des analogues à action rapide et à action prolongée fournissant des insulines prandiales et basales optimales, respectivement. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les caractéristiques des analogues de l'insuline à action prolongée, plus précisément les insulines glargine et detemir. L'insuline glargine est commercialisée au Canada sous la marque de commerce Lantus, alors que l'insuline detemir (Levemir) n'est pas encore commercialisée au Canada, bien que depuis l'automne dernier elle soit déjà sur la marche en Europe.

Caractéristiques de l'insuline basale idéale

L'insuline basale idéale doit avoir une action prolongée sans pic d'action lorsqu'elle est injectée une fois par jour. Elle doit avoir des effets reproductibles lorsque l'on a obtenu un état d'équilibre glycémique et contrôler la glycémie aussi efficacement qu'une pompe à insuline. Jusqu'à récemment, les patients atteints de diabète ne disposaient pas d'une telle insuline. Les insulines classiques à action intermédiaire et prolongée – NPH et Ultralente – n'ont pas ces caractéristiques et leur utilisation comme insuline basale entraîne assez souvent un contrôle glycémique erratique et une hypoglycémie fréquente.

Structure et mécanisme de la prolongation de l'action

L'insuline glargine

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline qui est produit en modifiant l'insuline humaine par la technologie de l'ADN recombinant. La glycine est substituée à l'asparagine à la position 21 de la chaîne A et 2 molécules d'arginine sont ajoutées aux positions B31 et B32 de la chaîne B de l'insuline (figure 1). C'est une solution transparente ayant un pH de 4. En raison de la modification de l'insuline humaine au niveau de la séquence des acides aminés, le point isoélectrique de la molécule est déplacé de façon que l'insuline est soluble à un pH de 4, mais précipite au pH neutre du tissu sous-cutané. La présence d'une petite quantité de zinc (30 µg/mL) est nécessaire pour la formation de microprécipités de glargine dans le tissu sous-cutané, à partir duquel l'insuline est libérée progressivement. Par conséquent, l'absorption à partir du site d'injection est retardée et prolongée après administration sous-cutanée (s.c.). Il peut y avoir des variations inter- et intra-individuelles dans son profil d'action¹. Cependant, il n'y a pas de différences dans les taux d'absorption à partir des divers sites d'injection (p. ex. abdomen, jambe ou bras) lorsqu'elle est injectée chez des volontaires sains².

Dans différentes études, on a constaté que l'activité métabolique durait jusqu'à 24 heures^{3,4} et dans une étude, jusqu'à 30 heures⁵. Chez la plupart des patients, l'insuline glargine a une action prolongée lorsqu'elle est injectée une fois par jour.

L'insuline detemir

L'insuline detemir, un analogue de l'insuline administré une ou deux fois par jour, est absorbée à partir du dépôt s.c. avec une très faible variabilité. Sa chaîne latérale d'acides



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

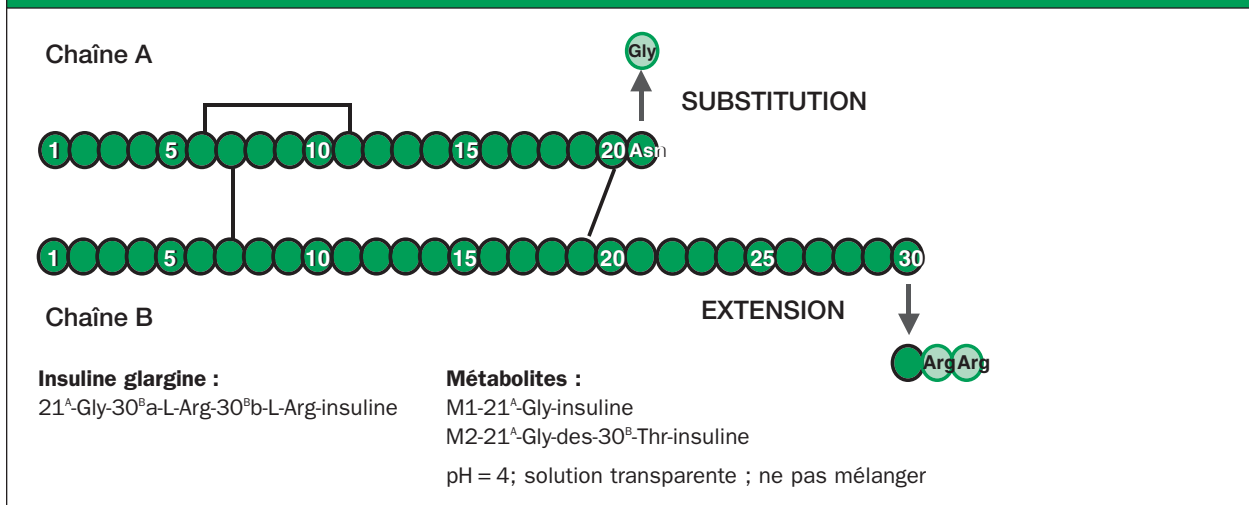
LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Figure 1 : Insuline glargine : structure



aminés fixée à la position B29 sert de liaison à l'albumine (figure 2). C'est une solution transparente ayant un pH neutre. Dans le tissu sous-cutané, elle existe principalement sous forme di-hexamérique⁶. Étant donné que ces grandes structures pénètrent lentement à travers la paroi capillaire, elles favorisent la liaison à l'albumine. Avec la déplétion de l'élément zinc dans l'insuline, les hexamères se dégradent en monomères. La chaîne latérale d'acides aminés 14-C se lie à l'albumine (l'insuline detemir est liée à l'albumine dans une proportion de 98 %), contribuant à l'agrégation des hexamères, ce qui retarde leur dissociation et leur absorption à partir du dépôt sous-cutané⁷. Des études chez des cochons⁸ suggèrent qu'elle disparaît du site d'injection (T-50 %) au bout de $10,2 \pm 1,2$ heure. Son action prolongée est principalement due à sa liaison à l'albumine au site d'injection, possiblement à son auto-association dans le dépôt s.c. et, dans une certaine mesure, à sa liaison à l'albumine dans la circulation.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

La variabilité chez un même sujet a été comparée chez des patients atteints de diabète de type 1 utilisant un

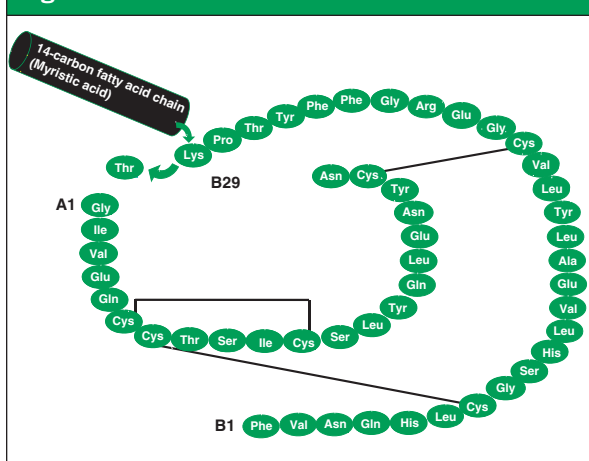
clamp euglycémique. On a injecté par voie s.c. une dose des insulines detemir, glargine ou NPH (0,4 unité/kg de poids du corps) une fois par jour (le matin). On a étudié chaque patient à 4 occasions différentes en utilisant la même insuline que celle administrée lors de la randomisation initiale. L'insuline detemir était associée à une variabilité moindre de la surface sous la courbe (SSC) du taux de perfusion du glucose chez le même sujet à 0-12 heures et à 0-24 heures comparativement aux insulines NPH ou glargine (coefficient de variation 27 % pour l'insuline detemir vs 59 % pour l'insuline NPH vs 46 % pour l'insuline glargine) $P < 0,001$). Cette différence est très probablement due aux modes différents d'étalement de la dose. L'activité métabolique s'est poursuivie après 24 heures chez 24 % des patients ayant reçu l'insuline detemir, chez 14 % des patients ayant reçu l'insuline NPH et chez 39 % des patients ayant reçu l'insuline glargine⁹.

Études cliniques dans les diabètes de type 1 et de type 2

L'insuline glargine dans le diabète de type 1 – études portant sur le moment et la fréquence des injections

Dans une étude menée par Hamann et coll.¹⁰, les patients traités antérieurement avec d'autres insulines basales ont été assignés au hasard à l'injection d'insuline glargine une fois par jour : avant le petit déjeuner, avant le dîner ou au coucher. Le dosage de l'insuline glargine a été effectué en vue d'atteindre une glycémie avant le petit déjeuner de 4,4 à 6,7 mmol/L. Le taux d'HbA1c de base était similaire dans tous les groupes (7,5 % à 7,6 %). On a noté une réduction similaire (0,1 % à 0,2 %, non significatif [NS]) du taux d'HbA1c ajusté dans tous les groupes. Il n'y a pas eu de différence significative dans les profils de glycémie en 8 points entre les trois groupes. Dans le groupe ayant reçu l'insuline avant le petit déjeuner, on a noté une diminution plus prononcée de la glycémie sur 24 heures par rapport aux valeurs initiales (0,6 mmol/L ; $p = 0,036$). On a observé uniquement des modifications mineures d'autres paramètres glycémiques. La variabilité de la glycémie à jeun était significativement moins élevée dans le

Figure 2 : Insuline detemir



groupe ayant reçu l'insuline avant le petit déjeuner comparativement aux groupes qui l'avaient reçu avant le dîner ou au coucher ($p < 0,001$). L'hypoglycémie nocturne était moins importante dans le groupe ayant reçu l'insuline avant le petit déjeuner (59,5 %) vs 71,9 % dans le groupe ayant reçu l'insuline avant le dîner ($p = 0,029$) et 77,5 % dans le groupe ayant reçu l'insuline au coucher ($p < 0,0013$). Il n'y avait aucune différence dans l'efficacité, que l'insuline glargine ait été injectée au petit déjeuner, au dîner ou au coucher. Cependant, lorsqu'elle était injectée au petit déjeuner, elle était associée à une hypoglycémie nocturne moindre¹⁰.

Une étude rétrospective a été menée par Garg et coll.¹¹ chez des patients traités par des injections d'insuline quotidiennes multiples, l'insuline glargine étant l'insuline basale pendant au moins 6 mois. L'étude comparait l'effet du traitement avec l'insuline glargine et le moment de son injection. Les patients ont reçu l'insuline glargine le matin, le soir ou en doses fractionnées administrées deux fois par jour. Soixante trois patients ont reçu l'insuline glargine le matin, 125 au coucher et 104 en injections dont la dose était fractionnée. L'insuline à action rapide utilisée dans cette étude était l'insuline aspart ou l'insuline Lispro.

Le taux d'HbA1c a diminué en moyenne de 0,3 % lorsque tous les groupes traités avec l'insuline glargine ont été combinés et comparés aux groupes traités avec d'autres insulines basales ($P < 0,001$). Chez les sujets recevant l'insuline glargine au coucher et chez ceux recevant la dose fractionnée, le taux d'HbA1c était réduit de façon similaire par rapport au taux initial ($P < 0,01$), ce qui n'était pas le cas chez les sujets recevant l'insuline glargine le matin. Les doses totales et basales d'insuline au départ (avant l'administration de l'insuline glargine) étaient plus élevées qu'après un traitement d'un an avec l'insuline glargine dans tous les groupes combinés ($P = 0,01$ à $P < 0,001$). La différence dans la dose totale et la dose basale était de 5 et 5,4 unités respectivement. Il n'y avait pas de différences dans les doses d'insuline prandiale. Les épisodes sévères d'hypoglycémie étaient moins nombreux (379 épisodes initialement vs 167 lors du suivi). Cependant, une telle baisse n'a pas été observée dans le groupe recevant l'insuline glargine deux fois par jour. Le poids corporel des patients a augmenté de 1,1 kg dans le groupe recevant l'insuline glargine le soir ($p < 0,05$) et dans le groupe recevant la dose fractionnée, il a augmenté de 1,5 kg ($p < 0,01$). Les patients ont signalé une meilleure qualité de vie avec le traitement à l'insuline glargine.

Études comparant les insulines glargine et NPH

Porcellati et coll.¹² ont étudié 121 patients dont l'HbA1c initiale était de 7,1 %, la durée moyenne du diabète de 14 ans et la dose moyenne d'insuline de 0,65 unité par kg de poids corporel. Ils étaient tous traités avec une insulinothérapie intensive : insuline NPH à chaque repas et au coucher et insuline Lispro avant chaque repas. Les patients ont été assignés au hasard à la même insulinothérapie ou à l'insuline glargine une fois par jour au dîner plus l'insuline Lispro 4 fois par jour. Le traitement a été poursuivi pendant 1 an. La dose d'insuline a été ajustée par les patients pour atteindre les mêmes valeurs glycémiques cibles dans les deux groupes : 6,4-7,2 mmol/L à

jeun, avant les repas et au coucher et 8,0-9,2 2 heures après les repas.

La glycémie était plus basse à jeun et avant les repas. La glycémie moyenne quotidienne était plus basse avec l'insuline glargine ($7,6 \pm 0,11$ vs $8,1 \pm 0,22$ mmol/L, $p < 0,05$). Cependant, la glycémie à 3 heures du matin était plus basse avec l'insuline NPH ($7,5 \pm 0,16$ vs $8,4 \pm 0,27$ qu'avec l'insuline glargine, $p < 0,05$). L'HbA1c à 4 mois n'a pas changé avec l'insuline NPH, mais a diminué de $7,1 \pm 0,1$ à $6,7 \pm 0,1$ avec l'insuline glargine et est demeurée plus basse avec l'insuline glargine à 12 mois ($6,6 \pm 0,1$, $p < 0,05$). Aucun patient n'a présenté d'épisodes sévères d'hypoglycémie dans cette étude. La fréquence de l'hypoglycémie légère (glucose ≤ 4 mmol/L avec ou sans symptômes) était moins élevée avec l'insuline glargine : $7,2 \pm 0,5$ épisodes vs $13,2 \pm 0,6$ épisodes/mois-patients avec l'insuline NPH, $p < 0,05$). Cela était vrai pendant la journée et le soir. Le poids corporel n'a pas changé chez les patients des deux groupes.

Dans une étude ayant un plan similaire¹³, 534 patients atteints de diabète de type 1 traités avec l'insuline glargine au coucher ont été comparés à ceux traités avec l'insuline NPH au coucher ou deux fois par jour. La durée de l'étude a été de 28 semaines. L'insuline prandiale administrée était de l'insuline humaine ordinaire. On a ajusté l'insuline basale pour atteindre une glycémie à jeun de 4,4 à 6,7 mmol/L. Il n'y avait pas de différences dans l'HbA1c ou la glycémie à jeun entre les deux groupes, mais il y avait une tendance à une réduction de la glycémie capillaire à jeun avec l'insuline glargine. On a noté une diminution significative de l'hypoglycémie symptomatique (39,9 % vs 49,2 %, $p = 0,0219$) et de l'hypoglycémie nocturne (18,2 % vs 27,1 %, $p = 0,0116$) dans le groupe recevant l'insuline glargine vs l'insuline NPH, respectivement.

Études comparant les insulines glargine et ultralente

Dans une étude menée par Kudva et coll., 22 patients dont le taux d'HbA1c initial était de $6,94 \pm 0,14$ % ont été assignés au hasard à l'insuline glargine ou à l'insuline ultralente (UL) au coucher¹⁴. Le passage de la dose antérieure d'insuline à la nouvelle dose a été effectué sur une base unitaire. L'insuline aspart était l'insuline prandiale. L'ajustement de la dose d'insuline basale visait une glycémie à jeun, préprandiale et au coucher de 4,4 mmol/L à 6,7 mmol/L. Lorsque la valeur cible était atteinte, les patients poursuivaient le traitement à l'insuline basale pendant 16 semaines, puis étaient permutés à l'autre insuline basale pendant une autre période de 16 semaines.

Ni la dose d'insuline basale ni la durée de l'ajustement posologique pour parvenir à une dose stable ne différaient entre les groupes. Le nombre de changements et la dose d'insuline prandiale étaient plus élevés avec l'insuline UL qu'avec l'insuline glargine. Le traitement à l'insuline glargine comparativement à l'insuline UL était associé à un plus faible taux d'HbA1c ($6,82 \pm 0,13$ % vs $7,02 \pm 0,13$ %, respectivement, $p = 0,03$). L'ordre dans lequel l'insuline basale était administrée n'a pas modifié la différence dans le taux d'HbA1c entre les deux groupes. La glycémie à jeun était moins élevée avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline UL (8,6 mmol/L vs 10,6 mmol/L, respectivement, $p = 0,047$).

Tableau 1 : Algorithme posologique¹⁶

- Dose initiale d'insuline 10 UI/jour au coucher
- Sujets auto-surveillés quotidiennement au moyen d'un système de surveillance glycémique avec mesure plasmatique de référence
- Schéma de titration

Glycémie à jeun pendant les deux derniers jours	Augmentation de l'insuline
≥ 10 mmol/L	8
7,8-10 mmol/L	6
6,7-7,8 mmol/L	4
5,5-6,7 mmol/L	2

Exceptions

Si l'hypoglycémie est < 4 mmol/L (72 mg/dL) durant la semaine antérieure, aucune augmentation
 Si l'hypoglycémie est sévère ou < 3,1 mmol/L, réduire de 2-4 UI/jour

Les patients traités avec l'insuline UL ont signalé un plus grand nombre d'épisodes hypoglycémiques que les patients traités avec l'insuline glargine (31,1 vs 24,5 épisodes, $p = 0,05$). On a noté une variabilité nocturne moindre (2,7 vs 3,6 mmol/L ; $p = 0,04$) et une hypoglycémie diurne moindre ($p = 0,0015$). L'hypoglycémie nocturne n'était pas significativement différente chez les patients recevant de l'insuline UL ou chez ceux recevant l'insuline glargine. Il n'y avait pas de différences significatives dans la prévalence de l'hypoglycémie sévère chez les patients recevant l'insuline glargine comparativement à l'insuline UL.

Études sur l'insuline glargine dans le diabète de type 2

Yki-Jarvinen et coll.¹⁵ ont comparé l'insuline NPH au coucher à l'insuline glargine au coucher une fois par jour pendant un an. Dans cette étude, 426 patients atteints de diabète de type 2 traités avec des agents antihyperglycémiques par voie orale, âgés de 59 ans, ayant un IMC de 28,9 kg/m² et une glycémie mal contrôlée, ont été assignés au hasard à l'insuline NPH ou à l'insuline glargine. Le traitement avec des hypoglycémisants oraux a été poursuivi. La glycémie moyenne s'est améliorée de façon similaire avec les deux insulines ; les taux d'HbA1c pour l'insuline glargine vs l'insuline NPH étaient de 8,3 % vs 8,2 %, respectivement, $p < 0,001$, comparativement aux valeurs initiales. La glycémie postprandiale était plus faible chez les patients recevant l'insuline glargine ($p = 0,0094$). L'hypoglycémie nocturne était moins importante avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH (9,9 % vs 24 %, respectivement, chez tous les patients, $p < 0,02$). La dose d'insuline et le gain pondéral étaient comparables. La glycémie postprandiale était plus faible avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH.

*Treat to Target Trial*¹⁶ était une étude multicentrique randomisée, ouverte, avec groupe parallèle d'une durée de 24 semaines. Cette étude a recruté

756 patients atteints de diabète de type 2 ayant un surpoids et un taux initial d'HbA1c de 8,5 %-8,6 % qui prenaient 1 ou 2 agents oraux. Les patients ont poursuivi leur traitement avec les agents oraux et ont reçu l'insuline glargine ou NPH au coucher en commençant à 10 unités et en ajustant la dose toutes les semaines en utilisant un simple algorithme (tableau 1). Le taux cible d'HbA1c a été fixé à 7 %. À la fin de l'étude, la glycémie à jeun était similaire, soit de 6,5 mmol/L vs 6,7 mmol/L chez les patients recevant les insulines glargine vs NPH, respectivement ; les taux d'HbA1c étaient de 6,96 % vs 6,97 %. Environ 60 % des patients sont parvenus à un taux d'HbA1c ≤ 7 % et 25 % des patients ont atteint ce taux sans hypoglycémie documentée (glycémie < 4 mmol/L) avec l'insuline glargine (33,2 % vs 26,7 %, $p < 0,05$). Les taux d'autres événements d'hypoglycémie symptomatique étaient de 21 % à 48 % moins élevés qu'avec l'insuline glargine.

Dans une autre étude menée par Fritsche et coll., on a comparé l'insuline glargine matinale aux insulines NPH ou glargine au coucher chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était pas bien contrôlée avec une monothérapie ou une thérapie d'association avec des agents antihyperglycémiques par voie orale¹⁷. La prise des agents par voie orale a été interrompue 4 semaines avant la randomisation et ceux-ci ont été remplacés par une dose fixe (3 mg) de glimépéride, que l'on a poursuivi durant la période de suivi de 24 semaines. L'étude a réparti au hasard 695 patients ayant un taux moyen d'HbA1c de 9,1 % au départ dans trois groupes de traitement par l'insuline. Les taux d'HbA1c ont diminué de 1,24 % dans le groupe insuline glargine matinale, de 0,96 % dans le groupe insuline glargine au coucher et de 0,84 % dans le groupe insuline NPH. La réduction du taux d'HbA1c était plus prononcée avec l'insuline glargine matinale qu'avec l'insuline NPH ($p < 0,001$) ou qu'avec l'insuline glargine au coucher ($p = 0,008$). La glycémie à jeun s'est améliorée de façon similaire dans les trois groupes. L'hypoglycémie nocturne était moins fréquente avec l'insuline glargine matinale (17 %) et avec l'insuline glargine au coucher (23 %) qu'avec l'insuline NPH (38 %), $p < 0,001$.

Le *European Glargine Study Group*¹⁸ est parvenu à des conclusions similaires, suggérant que l'insuline glargine est aussi sûre et efficace que l'insuline NPH, mais a l'avantage supplémentaire de causer un moins grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie nocturne (19,1 % des patients recevant l'insuline NPH vs 7,3 % des patientes recevant l'insuline glargine, $p = 0,0123$). D'autres études^{19,20} ont confirmé la baisse importante des épisodes d'hypoglycémie avec l'insuline glargine comparativement à l'insuline NPH.

Insuline detemir**Études sur l'insuline detemir dans le diabète de type 1**

Home et coll.²¹ ont étudié 408 patients atteints de diabète de type 1 provenant de 52 centres dans

différents pays. Il s'agissait d'une étude randomisée, ouverte, avec groupes parallèles d'une durée de 16 semaines dans laquelle les patients ont été assignés au hasard à l'insuline detemir toutes les 12 heures (n=137), à l'insuline detemir le matin et au coucher (n=139) ou à l'insuline NPH le matin et au coucher (n=132). On a utilisé l'insuline aspart comme l'insuline prandiale dans tous les groupes. La glycémie à jeun mesurée en clinique était plus faible de 1,5-2,3 mmol/L dans les groupes detemir, $p < 0,001$. La glycémie à jeun mesurée par les patients était plus faible avec les traitements à l'insuline detemir (8,26 et 8,28 mmol/L $p < 0,005$) qu'avec l'insuline NPH (9,05 mmol/L). L'injection d'insuline detemir deux fois par jour, soit le matin et au coucher soit toutes les 12 heures, a entraîné un meilleur contrôle glycémique qu'avec l'insuline NPH. Les taux d'HbA1c ont diminué de 0,82 % et de 0,85 % dans les groupes insuline detemir et de 0,65 % dans le groupe insuline NPH ($p = 0,082$). La baisse du taux d'HbA1c dans les groupes insuline detemir combinés était significativement moins élevée que dans le groupe insuline NPH ($p = 0,027$). L'hypoglycémie mineure était plus faible dans les groupes insuline detemir (25 % et 32 %, $p = 0,046$ et $p = 0,002$), ce que l'on a attribué principalement à une réduction de 53 % d'hypoglycémie nocturne dans le groupe traité le matin et au coucher ($p < 0,001$). Le poids a augmenté dans le groupe recevant l'insuline NPH, mais est demeuré inchangé dans les groupes recevant l'insuline detemir ($P = 0,018$).

Dans une autre étude menée auprès de patients atteints de diabète de type 1, De Leeuw et coll.²² ont comparé l'insuline NPH à l'insuline detemir administrée comme insuline basales et ont conclu que l'insuline detemir réduisait hypoglycémies nocturnes de 32 % ($p = 0,016$) et était associée à un gain pondéral moindre ($p < 0,001$).

Une étude de 6 mois avec une prolongation de 6 mois additionnels chez les patients atteints de diabète de type 1 a comparé l'insuline detemir à l'insuline NPH, utilisant une insuline soluble humaine prandiale dans un schéma thérapeutique basal-bolus²³. On a noté un contrôle glycémique similaire, mais une tendance à un plus faible risque d'hypoglycémie nocturne (réduction du risque de 29 %), une peur moindre de l'hypoglycémie nocturne et un changement pondéral favorable ($p = 0,002$) avec l'insuline glargine.

Dans une étude multinationale randomisée et ouverte menée par Vague et coll., 447 patients atteints de diabète de type 1 ont été assignés au hasard à l'insuline detemir ou NPH (selon un rapport 2 :1) administrées deux fois par jour²⁴. L'insuline aspart a été utilisée comme insuline prandiale. Les taux initiaux d'HbA1c étaient de 8,1 % et 8,2 %, respectivement. On a noté des taux d'HbA1c comparables après 6 mois de traitement. On a observé une tendance à une glycémie à jeun moins élevée avec l'insuline detemir. La variabilité intra-sujet des valeurs glycémiques auto-surveillées était plus faible avec l'insuline detemir : É-T 3,37 mmol/L vs 3,78 mmol/L, $p < 0,001$. Le risque d'hypoglycémie et

d'hypoglycémie nocturne était de 22 % moins élevé ($p < 0,05$) et de 34 % moins élevé ($p < 0,005$), respectivement, avec l'insuline detemir. On a observé une perte pondérale avec l'insuline detemir comparativement à un gain pondéral avec l'insuline NPH, soit une différence de 0,9 kg, $p < 0,001$.

Une étude de 6 mois par Russell-Jones et coll. a comparé l'effet de l'insuline detemir une fois par jour à celui de l'insuline basale NPH ; de l'insuline humaine ordinaire a été utilisée comme insuline prandiale²⁵. Les paramètres étudiés comprenaient le contrôle glycémique, l'hypoglycémie, le changement pondéral et l'innocuité globale. Parmi les 747 patients qui ont été assignés au hasard selon un rapport de 2:1 insuline detemir/insuline NPH, 700 ont terminé l'étude. La glycémie à jeun était moins élevée avec l'insuline detemir (différence de -1,16 mmol/L, $p < 0,001$). Les valeurs glycémiques auto-surveillées étaient plus faibles avant le petit déjeuner ($p < 0,001$). Les valeurs de l'HbA1c n'étaient pas significativement différentes. La variabilité d'un jour à l'autre des valeurs glycémiques auto-surveillées étaient plus faible avec l'insuline detemir qu'avec l'insuline NPH (2,82 mmol/L vs 3,6 mmol/L, respectivement, $p < 0,001$). L'hypoglycémie nocturne était de 26 % moins importante dans le groupe insuline detemir ($p = 0,003$). Le gain pondéral était significativement moins élevé avec l'insuline detemir (différence de -0,54 kg), $p = 0,024$.

Études sur l'insuline detemir dans le diabète de type 2

Dans une étude menée par Raslova et coll., 395 sujets atteints de diabète de type 2 ont été traités avec une thérapie basale-bolus à l'aide de l'insuline detemir en association avec l'insuline prandiale aspart ou l'insuline NPH en association avec l'insuline humaine ordinaire prandiale²⁶. C'était une étude multinationale ouverte, symétriquement randomisée avec groupe parallèle d'une durée de 22 semaines. À 22 semaines, l'HbA1c était comparable entre les groupes de traitement avec une diminution de 0,65 % et de 0,58 %, respectivement. La variabilité de la glycémie intra-sujet était moindre (écart type 1,2 mmol/L vs 1,54 mmol/L pour l'insuline detemir vs l'insuline NPH, respectivement, $p < 0,001$). On a noté une diminution du gain pondéral de 0,62 kg avec l'insuline detemir ($p = 0,038$). Il n'y avait pas de différences dans les paramètres d'hypoglycémie.

Conclusions

- Les analogues de l'insuline à longue durée d'action offrent de nouvelles perspectives pour les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2.
- Les analogues de l'insuline à longue durée d'action sont associés à un contrôle glycémique similaire ou supérieur et à différents degrés de réduction des hypoglycémies.
- L'utilisation de l'insuline glargine dans le diabète de type 2 entraîne un gain pondéral moindre comparativement aux patients recevant l'insuline NPH. Dans

les études sur l'insuline detemir dans le diabète de type 2, les auteurs ont constaté un gain pondéral moindre comparativement avec l'insuline NPH, et les études chez des sujets atteints de diabète de type 2 ont montré une réduction pondérale ou un gain pondéral moindre comparativement aux patients recevant l'insuline NPH ($P < 0,05$).

- L'insuline glargine peut être administrée conjointement à des agents antihyperglycémiques par voie orale.
- On a observé une variabilité glycémique moindre entre les sujets avec l'insuline detemir > glargine > NPH.
- Les différences dans le contrôle glycémique entre les insulines NPH et glargine/detemir sont généralement faibles, mais dans certaines études, elles sont significatives.
 - Le moment et la fréquence des injections – une ou deux fois par jour – doivent être individualisés.
 - Le schéma de titration de la glargine – tel que recommandé dans l'étude *Treat To Target*, permet d'atteindre plus facilement des taux glycémiques cibles.
- Au Canada, comparativement à l'insuline humaine, l'insuline glargine est plus coûteuse que l'insuline NPH ou UL.

Références

1. 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(16):1743-1778.
2. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, et al. *Diabetes Care* 2000;23(6):813-819.
3. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin glargine, NPH insulin, and Ultralente human insulin and subcutaneous infusion of insulin. *Diabetes* 2000;49:2142-2148.
4. McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and type 2 diabetes. *Drugs* 2001;61(11):1599-1624.
5. Heinemann L, Linkešchova, T, Rave K, et al. Time-action profile of long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23(5): 644-649.
6. Olsen HB, Kaarsholm NC. Structural effects of protein lipidation as revealed by LysB29-myristoyl, des(B30) insulin. *Biochemistry* 2000;39: 11893-11900.
7. Whittingham JL, Havelund S, Jonassen, I. Crystal structure of prolonged-acting insulin with albumin-binding properties. *Biochemistry* 1997;36: 2826-2831.
8. Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting acylated analog of human insulin. *Pharmaceutical Research* 2004;21:1498-1504.
9. Heise T, Nosek L, Bilman Ronn B, et al. Lower within-subject variability of insulin Detemir in Comparison to NPH insulin and insulin Glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-1620.
10. Hamann A, Matthaei S, Rosak, C, et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1738-1744.
11. Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:49-56.
12. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, et al. Better long-term glycemic control with basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004; 21:1213-1220.
13. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5):639-643.
14. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, et al. Randomized controlled clinical trial of glargine versus Ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:10-14.
15. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M, et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130-6.

16. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J, et al. The Treat-to-Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-3086.
17. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U, et al. Glimeperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes; a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(12) 952-59.
18. The European Glargine study group. *Diabet Med* 2003; 20(7):545-5.
19. Rosenstock, J, Schwartz SL, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24(4):631-6.
20. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemien M. A one-year, randomized, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35(3):189-96.
21. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al. Insulin Detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1081-1087.
22. De Leeuw I, Vague P, Selam J-L, et al. Insulin Detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycemia and less weight gain over 12-months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):73-82.
23. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(5):579-88.
24. Vague P, Selam J-L, Skeie S, et al. Insulin Detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with pre-meal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26(3):590-596.
25. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, et al. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004; 26(5):724-736.
26. Raslova K, Bogoev M, Raz I, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(2):193-201.

Réunions scientifiques à venir

25 au 29 juin 2005

Second Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS) and International Bone and Mineral Society (IBMS)
Genève, Suisse

Renseignements : **ECTS:**

Tél./fax : +44 (0)1454 610255

Courriel : admin@ectsoc.org

IBMS:

Tél. : (202) 367 1121 Fax : (202) 367 2121

Courriel : IBMS@dc.sba.com

23 au 27 septembre 2005

27^e réunion annuelle de l'American Society for Bone and Mineral Research
Nashville, Tennessee

Renseignements : ASBMR

Tél. : (202) 367-1161

Fax : (202) 367-2161

Courriel : asbmr@smithbucklin.com

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2005 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. **Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.