

L'utilisation judicieuse de l'insuline dans le traitement du diabète

PAR RAVI RETNAKARAN, M.D., FRCPC ET BERNARD ZINMAN, MDCM, FRCPC, FACP

Depuis sa découverte et son utilisation thérapeutique pour la première fois le 11 janvier 1922 au Toronto General Hospital, l'insuline a été un traitement d'importance vitale pour le diabète de type 1 et une option importante pour le traitement du diabète de type 2¹. Au cours des 80 dernières années, une meilleure compréhension de la physiologie de l'insuline a permis la mise au point d'analogues de l'insuline et de nouveaux systèmes d'administration. Malgré ces progrès, l'objectif thérapeutique ultime de l'euglycémie soutenue et de la prévention de l'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète n'a, dans une grande mesure, pas été atteint². Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les concepts et les connaissances actuels concernant l'utilisation judicieuse de l'insuline dans le traitement du diabète.

Les principes du remplacement de l'insuline

Les stratégies de remplacement de l'insuline dans le diabète visent idéalement à une euglycémie soutenue par une imitation fidèle de la sécrétion pancréatique normale d'insuline. Ainsi, pour évaluer les fondements des stratégies de remplacement de l'insuline, il est très utile de comprendre la biologie de la sécrétion d'insuline endogène.

En physiologie normale, l'insuline est sécrétée par les cellules bêta du pancréas dans le système porte. Malgré les importantes fluctuations dans l'apport de nutriments et la dépense énergétique, les sujets sains maintiennent des concentrations plasmatiques de glucose dans une gamme étroite de 3,5 à 7,0 mmol/L pendant la journée (figure 1)³. Cette homéostasie du glucose sanguin résulte de la régulation rigoureuse de la sécrétion d'insuline qui consiste en deux composantes :

- un taux de sécrétion basal et
- une sécrétion notablement accrue en brèves impulsions après l'ingestion de glucides.

La sécrétion basale d'environ 1 u/h constitue environ 40 % de la production d'insuline totale par le pancréas en 24 heures et vise à limiter la production hépatique de glucose et la lipolyse des adipocytes dans l'état de post-absorption (p. ex. entre les repas et pendant la nuit)⁴. Après l'ingestion de glucides, les sécrétagogues alimentaires et les hormones gastro-intestinales, telles que le glucagon-like peptide-1, entraînent la sécrétion d'insuline en brèves impulsions. L'insulinémie plasmatique atteint des taux cinq fois plus élevés que le taux basal. Ces brèves impulsions visent à réguler la glycémie postprandiale en inhibant la production de glucose hépatique et en augmentant la capture du glucose périphérique.

Pour utiliser judicieusement l'insuline dans le traitement du diabète, il faut reproduire ce processus physiologique complexe. Ainsi, chez les patients atteints de diabète de type 1, chez qui la sécrétion endogène d'insuline est absente, les stratégies de remplacement de l'insuline visent à imiter fidèlement la sécrétion basale et les impulsions prandiales au moment approprié observées chez les sujets non diabétiques. Généralement, une composante du traitement fournit l'*insuline basale* et une deuxième composante fournit l'*insuline prandiale*. Selon le degré d'insuffisance sécrétoire des cellules bêta, des considérations semblables peuvent s'appliquer au remplacement de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2 également. Dans ce contexte, d'importants facteurs sont à prendre en considération dans l'instauration du traitement soit le type d'insuline à utiliser pour la protection basale et prandiale et le mode d'administration.

Préparations d'insuline : insuline humaine et analogues

Insulines prandiales : L'insuline humaine régulière, le premier médicament fabriqué commercialement au moyen d'une technologie d'ADN recombinante, est identique au polypeptide pancréatique endogène⁵. Cependant, une propriété importante de l'insuline régulière est sa tendance à s'auto-associer en solution, entraînant la formation de dimères et subséquentement d'hexamères. Étant donné que l'absorption des molécules d'insuline hexamériques est retardée après une injection sous-



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

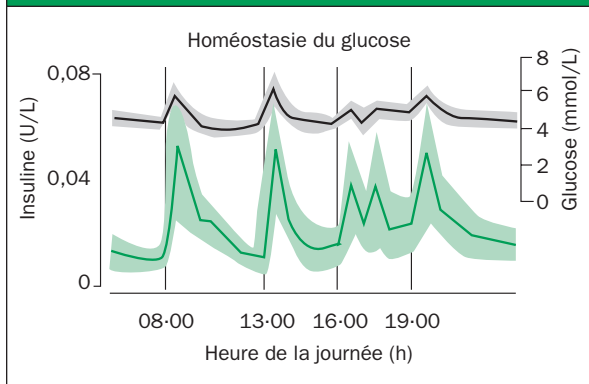
LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
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
ROBERT VOLPE, 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 : Profils du glucose plasmatique et de l'insuline pendant 24 heures chez des sujets sains (n = 12)³



cutanée (en attendant leur dissociation en monomères et en dimères), le profil pharmacocinétique de l'insuline régulière est caractérisé par :

- un début d'action biologique *in vivo* légèrement retardé (30-60 minutes après l'injection)
- un pic d'action relativement tardif (2-4 heures après l'injection)
- une durée d'action prolongée (6-8 heures) (tableau 1)⁷.

L'absorption retardée de l'insuline régulière compromet sa capacité à imiter la sécrétion d'insuline prandiale en brèves impulsions. Ainsi, un analogue dont l'absorption est accrue peut fournir une insuline prandiale supérieure. En gardant cette idée à l'esprit, on a noté antérieurement que le facteur-1 de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) – malgré une homologie importante à l'insuline – avait une tendance réduite à former des multimères. Lors d'une étude plus approfondie, on a constaté que les différences entre les deux résidus spécifiques d'acide aminé étaient responsables du potentiel relatif de multimérisation de l'IGF-1 et de l'insuline.

L'insuline lispro : La manipulation de ces résidus a mené à la mise au point de l'insuline lispro, le premier analogue commercialisé⁸. La structure de l'insuline lispro est identique à celle de l'insuline humaine, excepté que les résidus d'acide aminé (proline et lispro, respectivement) en position 28-29 de la chaîne B d'insuline normale ont été inversés. Étant donné que les modifications conformationnelles en résultant entraînent un encombrement stérique aux interfaces impliquées dans la dimérisation, la formation de dimères avec l'insuline lispro est réduite d'un facteur de 300 comparativement avec l'insuline humaine régulière⁹. Ainsi, cliniquement, l'insuline lispro agit de façon semblable à l'insuline humaine monomérique. L'insuline lispro est rapidement absorbée en 10-15 minutes. Elle atteint une activité maximale en 60-90 minutes et a une durée d'action totale de 3-5 heures (tableau 1)¹⁰. Il n'est pas surprenant que grâce à ce profil pharmacocinétique, l'insuline lispro puisse mieux reproduire la sécrétion d'insuline prandiale en brèves impulsions que l'insuline humaine régulière.

L'insuline aspart : un deuxième analogue à action rapide, l'insuline aspart, utilise une approche différente pour réduire l'auto-association des molécules d'insuline. L'insuline aspart a été conçue pour remplacer le résidu de proline en position 28 de la chaîne B de l'insuline par l'acide aspartique. Le résidu d'acide aspartique chargé négativement entraîne la répulsion d'autres acides aminés chargés négativement et réduit donc l'auto-association parmi les monomères de l'insuline aspart¹¹. Ainsi, l'insuline aspart a un profil pharmacocinétique similaire à

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques approximatives de l'insuline humaine et des analogues de l'insuline après injection sous-cutanée

Préparation d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insuline prandiale			
Lispro	10-15 min	1 – 1,5 h	3 – 5 h
Aspart	10-15 min	1 – 2 h	3 – 5 h
Régulière	30-60 min	2 – 4 h	6 – 8 h
Glulisine	10-15 min	1 – 1,5 h	3 – 5 h
Insuline basale			
NPH	2,5 – 3 h	5 – 7 h	13 – 16 h
Lente	2,5 – 3 h	7 – 12 h	jusqu'à 18 h
Ultralente	3 – 4 h	8 – 10 h	jusqu'à 20 h
Detemir	2 – 3 h	6 – 8 h	env. 24 h
Glargine	2 – 3 h	pas de pic	env. 24 h

celui de l'aspart et peut également être utilisée comme insuline prandiale (tableau 1)¹².

L'insuline glulisine : Un troisième analogue à action rapide est l'insuline glulisine (Lys^{B3}, Glu^{B29})¹³. Cette préparation n'est pas encore commercialisée au Canada, mais elle devrait fournir une autre option d'insuline prandiale.

La pharmacocinétique des analogues de l'insuline à action rapide (lispro et aspart) indique qu'ils devraient fournir une protection prandiale supérieure à celle de l'insuline humaine régulière. Le délai d'action rapide des insulines lispro et aspart permet aux patients de s'injecter ces analogues immédiatement avant les repas, plutôt que 30 minutes avant, comme cela est recommandé avec l'insuline régulière. Cette caractéristique est associée à une plus grande souplesse dans l'heure des repas, à une application plus facile des techniques d'estimation des glucides et à une amélioration de la qualité de vie¹⁴. De plus, les insulines lispro et aspart fournissent un meilleur contrôle glycémique postprandial et une incidence moins élevée d'hypoglycémie postprandiale et nocturne comparativement à l'insuline régulière¹⁵⁻¹⁷. Cependant, l'utilisation de ces analogues à action rapide dans les insulinothérapies intensives n'a pas été associée de façon constante à une amélioration importante du taux d'A1c comparativement avec l'insuline régulière¹⁴. Cette inconstance est probablement due à la protection post-absorption sous-optimale fournie par les insulines basales dans les études en question. Plus précisément, étant donné leur plus courte durée d'action, les analogues à action rapide peuvent mettre en évidence la protection basale inadéquate entre les repas qui serait autrement masquée par la plus longue durée d'action de l'insuline régulière. De toutes façons, même en l'absence d'un effet bénéfique sur le taux d'A1c, l'observation constante d'une amélioration de la glycémie postprandiale et d'une incidence moins élevée d'hypoglycémie indique une réduction globale de l'excursion glycémique et par conséquent, un meilleur contrôle glycémique vers les heures des repas avec les analogues à action rapide.

Insulines basales

L'objectif des préparations d'insuline basale est d'imiter les effets de l'élément basal de la sécrétion d'insuline normale par le pancréas. Ainsi, l'insuline basale idéale aurait un profil d'action sur 24 heures sans pic de concentration. Les tentatives initiales d'atteindre cet objectif visaient à réduire le taux

d'absorption de l'insuline exogène à partir du tissu sous-cutané en manipulant sa suspension.

Insuline NPH : L'insuline NPH (Neutral Protamin Hagedorn) est une suspension d'insuline combinée à de la protamine et du zinc¹⁸. Étant donné que l'insuline NPH est absorbée de façon médiocre à partir du tissu sous-cutané, son profil pharmacocinétique est caractérisé par :

- un délai d'action retardé (2,5-3 heures)
- un pic d'action tardif (5-7 heures)
- une durée d'action prolongée (13-16 heures) (tableau 1)⁷.

Insuline lente : De même, l'insuline lente, une suspension cristalline d'insuline combinée à du zinc et de l'acétate, est une autre préparation ayant une action à durée intermédiaire qui a un profil pharmacocinétique comparable à celui de l'insuline NPH, bien que son pic d'action soit légèrement plus tardif et que sa durée d'action soit légèrement plus longue. Enfin, l'insuline ultralente, également une suspension d'insuline au zinc, est une préparation à longue durée d'action, ayant un début d'action de 3 à 4 heures après l'injection, un pic d'action à 8-10 heures et une durée d'action allant jusqu'à 20 heures (tableau 1)⁷.

Un problème associé aux préparations d'insuline humaine à durée d'action intermédiaire et prolongée est la variation importante de leur absorption sous-cutanée chez un même patient et d'un patient à l'autre, entraînant des excursions glycémiques variables¹⁹. En fait, avec les insulines NPH et lente, la variabilité de l'absorption peut représenter jusqu'à 80 % de la variation quotidienne de la glycémie²⁰. Deuxièmement, le pic d'action de ces préparations est une qualité non souhaitable pour une insuline basale.

Reconnaissant les limites de ces insulines basales, les concepteurs des analogues de l'insuline à longue durée d'action ont manipulé la structure de l'insuline dans le but d'obtenir une absorption lente et prolongée après l'injection sous-cutanée.

Insuline glargine : Le premier analogue à longue durée d'action commercialisé – l'insuline glargine – a été introduit sur le marché américain en 2001. (Bien qu'il soit approuvé, il n'est toujours pas commercialisé au Canada). La glargine a subi deux modifications comparativement à l'insuline humaine : 2 arginines ont été ajoutées à l'extrémité carboxylique de la chaîne B et un résidu de glycine remplace une asparagine acido-sensible en position A21²¹. En déplaçant le point isoélectrique vers la neutralité, ces modifications rendent la glargine complètement soluble dans sa solution acide injectable au pH de 4,0, mais beaucoup moins soluble au pH physiologique neutre du tissu sous-cutané. Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide injectable est neutralisée et la glargine forme donc des microprécipités²². En raison de ces microprécipités sous-cutanés, la glargine est absorbée lentement dans la circulation systémique, ce qui a pour effet d'entraîner une augmentation douce et graduelle de sa concentration sérique. Ainsi, la glargine a un début d'action de 2 à 3 heures après l'injection et une durée d'action de 24 heures avec un pic de concentration négligeable (tableau 1)²³. On notera que la glargine est associée à une variabilité de son absorption moins importante que l'insuline NPH ou Lente^{24,25}, tout en conservant une activité hypoglycémique *in vivo* qui est équivalente à celle de l'insuline humaine. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de diabète de type 1, l'utilisation de glargine en traitement intensif a été associée à de plus faible taux plasmatiques de glucose et des hypoglycémies moins fréquentes (y compris l'hypoglycémie nocturne) comparativement à l'insuline NPH^{26,28}. Une seule étude a également démontré une

amélioration du taux d'A1c avec la glargine comparativement à l'insuline NPH²⁹.

Insuline detemir : Un deuxième analogue à longue durée d'action est l'insuline detemir, conçue par l'enlèvement de l'acide aminé 30 de la chaîne B et l'acylation d'un acide gras aliphatique de 14 atomes de carbone au résidu B29³⁰. La signification de cette modification est qu'elle permet une liaison réversible entre l'albumine et l'acide gras. Ainsi, après injection, un équilibre se crée entre l'insuline detemir libre et liée, car la plupart de l'analogue est lié à l'albumine. Étant donné que seul l'analogue libre se lie au récepteur de l'insuline, la libération soutenue de l'insuline detemir liée à partir de l'albumine circulante entraîne une durée d'action prolongée³¹. L'insuline detemir a un pic d'activité de 6 à 8 heures après l'injection et une durée d'action prolongée de 24 heures³¹. Bien que l'insuline detemir ne soit pas encore commercialisée, son utilisation comme insuline basale dans des études limitées jusqu'à présent a été associée à une réduction importante des hypoglycémies comparativement à l'insuline NPH¹⁹. De plus, des études indiquent que le contrôle glycémique est davantage prévisible avec l'insuline detemir qu'avec l'insuline NPH, et les variations de la glycémie chez un même sujet sont significativement moins importantes^{32,33}.

Insulinothérapie intensive

L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) a démontré que l'utilisation d'une insulinothérapie intensive est associée à des concentrations plus faibles d'A1c et à une réduction du risque de complications microvasculaires chez les patients atteints de diabète de type 1³⁴. Le traitement intensif, actuellement recommandé pour tous les patients atteints de diabète de type 1, peut être assuré par l'une des deux façons suivantes : injections quotidiennes multiples d'insuline (IQMI) ou perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée (PCIS). Avec les deux modalités, l'objectif est d'imiter la sécrétion d'insuline physiologique par le remplacement approprié de l'insuline prandiale et basale.

Traitement par injections quotidiennes multiples d'insuline (IQMI)

Le traitement par IQMI nécessite au moins 4 injections par voie sous-cutanée par jour, consistant en un bolus d'insuline prandiale avant les repas et en au moins 1 injection d'insuline basale, habituellement au coucher. Comme cela est indiqué dans les Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète (ACD), l'insuline prandiale préférée est un analogue à action rapide³⁵. Dans le traitement par IQMI, l'utilisation d'analogues à action rapide a été associée à un meilleur contrôle glycémique postprandial, à une incidence réduite d'hypoglycémie et à une amélioration de la qualité de vie, comparativement à l'insuline régulière¹⁴. Bien que, comme nous l'avons noté antérieurement, une amélioration des concentrations d'A1c n'ait pas été notée de façon constante lorsque l'on compare les analogues avec l'insuline régulière dans le traitement par IQMI, ce phénomène reflète probablement un remplacement sous-optimal de l'insuline basale dans les études en question.

Le remplacement de l'insuline basale dans le traitement par IQMI était généralement effectué dans le passé au moyen d'insuline NPH, d'insuline lente et d'insuline ultralente. Dans les études cliniques sur les traitements par IQMI utilisant des analogues à action rapide comme l'insuline prandiale, ces préparations basales ont été associées à un contrôle glycémique

et à un risque d'hypoglycémie similaires^{36,37}. Dans un proche avenir, les analogues à longue durée d'action deviendront probablement les insulines basales de choix dans le traitement par IQMI. Dans les études comparant l'insuline glargine et l'insuline NPH en tant qu'insulines basales dans les traitements par IQMI dans le diabète de type 1, l'insuline glargine a été associée à une glycémie à jeun plus basse et à une incidence d'hypoglycémie moins élevée²⁶⁻²⁸. En fait, dans les lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'ACD, il est recommandé d'utiliser l'insuline glargine comme insuline basale chez les patients bien contrôlés présentant une glycémie à jeun élevée ou des problèmes d'hypoglycémie nocturne³⁵. Dans le traitement par IQMI utilisant l'insuline lispro comme insuline prandiale, le contrôle glycémique est similaire avec une seule injection d'insuline glargine peu importe qu'elle soit donnée au déjeuner, au souper ou au coucher³⁸. On notera que peu d'études jusqu'à présent ont comparé les analogues à longue durée d'action et l'insuline NPH dans les traitements par IQMI n'utilisant que des analogues à action rapide comme insuline prandiale, bien qu'une telle étude ait démontré des taux réduits d'A1c avec une seule dose d'insuline glargine comparativement à 4 injections quotidiennes d'insuline NPH³⁹. De plus, Hermansen et ses collègues ont signalé une amélioration du taux d'A1c et une prévalence moins élevée d'hypoglycémie avec l'insuline detemir et aspart pour un traitement basal-en bolus, comparativement à l'insuline NPH et l'insuline régulière, dans une étude ouverte de 18 semaines menée auprès de 595 patients atteints de diabète de type 1⁴⁰. Dans l'ensemble, on prévoit que l'association d'analogues à action rapide comme insuline prandiale et d'analogues à longue durée d'action comme protection basale fournira le remplacement d'insuline le plus physiologique parmi les traitements par IQMI chez les patients atteints de diabète de type 1.

Perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée (PCIS)

Dans le traitement par PCIS, on utilise une pompe à perfusion externe pour administrer une perfusion continue d'insuline rapide ou à courte durée d'action dans le tissu sous-cutané de la paroi abdominale. Le remplacement de l'insuline basale est assuré par la délivrance continue d'insuline par la pompe à un débit programmé au préalable. L'insuline prandiale est fournie, au moyen de la pompe, par l'administration d'un bolus d'insuline avant un repas. Comme cela est indiqué dans les lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'ACD, l'insuline de choix dans la PCIS est un analogue rapide, étant donné que les insulines lispro et aspart réduisent la glycémie postprandiale, la concentration d'A1c et l'incidence de l'hypoglycémie comparativement à l'insuline régulière dans ce contexte⁴¹⁻⁴³.

La PCIS offre l'avantage d'être plus commode et flexible par rapport au traitement par des IQMI. Contrairement aux IQMI, le débit de perfusion basale avec la PCIS peut être ajusté immédiatement à tout moment. De plus, la capacité de réglage basal multiphasique des pompes à insuline actuelles permet à l'utilisateur de programmer différents débits de remplacement de l'insuline basale à différents moments de la journée, selon les besoins.

En revanche, la PCIS comporte une limite importante qui est le coût élevé associé à la pompe et aux accessoires nécessaires. Les infections au site d'introduction du cathéter sont un problème additionnel. L'incidence est estimée à 7,3 - 11,3 événements pour 100 ans de suivi^{44,45}. En général, ces infections sont facilement traitables avec des antibiotiques et le choix d'un autre site d'introduction du cathéter. Enfin, l'interruption de la délivrance d'insuline basale en raison d'un mauvais fonctionnement de la pompe ou d'une rupture du cathéter peut entraîner une hyperglycémie, même une acido-cétose chez les patients atteints de diabète de type 1. Ils peuvent devenir manifestement insulino-péniques en raison de l'utilisation unique d'insuline rapide ou à courte durée d'action⁴⁶. Finalement, le choix entre le traitement par IQMI et par PCIS est généralement déterminé par des facteurs relatifs au patient (p. ex. style de vie, finances et préférence personnelle).

Efficacité clinique de la PCIS par rapport aux IQMI

Dans des études cliniques comparant les traitements par IQMI au traitement par PCIS, le contrôle glycémique était similaire avec les deux modalités. Dans l'étude DCCT, le taux moyen d'A1c était de 0,2 % plus bas dans la cohorte de patients traités intensivement qui avaient reçu principalement une PCIS comparativement à leurs homologues recevant un traitement par IQMI⁴⁵. Bien que l'incidence d'hypoglycémie sévère ait été similaire entre les deux groupes, la fréquence des épisodes entraînant un coma ou des crises épileptiques était plus élevée dans la cohorte recevant une PCIS que dans le groupe recevant des IQMI. Cependant, les résultats de l'étude DCCT peuvent résulter d'une comparaison biaisée de ces deux traitements, étant donné que les patients assignés au hasard au traitement intensif pouvaient choisir entre la PCIS et les IQMI et pouvaient être permutés à l'un ou l'autre des traitements durant l'étude. De plus, étant donné le développement ultérieur des analogues de l'insuline (non utilisés dans l'étude DCCT), l'applicabilité de ces résultats à la pratique clinique actuelle n'a pas été déterminée clairement. On note un problème similaire avec une méta-analyse récente d'études comparant la PCIS et les IQMI qui a signalé une différence dans les taux d'A1c de 0,51 % en faveur de la PCIS⁴⁷. En fait, les 12 études incluses dans la méta-analyse sauf une étaient des études anciennes utilisant des insulines prandiales non analogues sous-optimales.

Jusqu'à présent, dans les quelques études comparant la PCIS et le traitement optimisé par des IQMI au moyen d'analogues rapides dans le diabète de type 1, le traitement avec une pompe à insuline a été associé à un contrôle glycémique légèrement supérieur, sans différence significative quant aux l'hypoglycémies⁴⁸⁻⁵⁰. L'avantage sur le plan glycémique de la PCIS par rapport aux IQMI dans ces études peut être lié au taux de base d'A1c de telle sorte que les patients moins bien contrôlés peuvent bénéficier davantage de la pompe. Dans toutes ces études, l'insuline NPH était l'insuline basale utilisée pour le traitement par IQMI. Une comparaison de la PCIS et des traitements optimisés par IQMI utilisant des analogues à longue durée d'action comme insuline basale et des analogues rapides pour une protection prandiale serait donc

très intéressante. Une vérification récente du dossier de 103 patients indique un contrôle glycémique similaire entre les deux traitements utilisant des analogues de l'insuline rapides et à longue durée d'action⁵¹. Une comparaison de ces modalités thérapeutiques au moyen d'une étude randomisée et contrôlée est nécessaire.

Voies d'administration de l'insuline

Avec les traitements par IQMI et par PCIS, l'insuline est administrée dans le tissu adipeux sous-cutané du patient. Cependant, jusqu'à présent, l'administration sous-cutanée des préparations d'insuline commercialisées n'a pas permis d'imiter fidèlement la sécrétion physiologique normale de l'insuline. Les facteurs limitants sont les suivants :

- la pharmacocinétique des préparations d'insuline actuelles après injection sous-cutanée
- la dissémination systémique de l'insuline injectée dans le système veineux périphérique (contrairement à la sécrétion pancréatique normale dans le système de la veine porte)
- le mécontentement du patient dû aux exigences de modalités thérapeutiques complexes

Ainsi, d'autres voies d'administration de l'insuline ont été explorées⁵². Les possibilités qui ont été envisagées comprennent les voies nasale, pulmonaire, orale, buccale, transdermique et péritonéale. Bien que ces tentatives aient eu un succès limité jusqu'à présent, l'administration de l'insuline par voie intrapulmonaire et intrapéritonéale, en particulier, peut être prometteuse à l'avenir.

Insulinothérapie dans le diabète de type 2

La nature progressive de l'insuffisance des cellules bêta dans le diabète de type 2 indique que de nombreux patients nécessiteront finalement une insulinothérapie. L'insulinothérapie est indiquée lorsque le régime alimentaire, l'activité physique et les agents hypoglycémiques oraux ne permettent plus un contrôle glycémique adéquat. Généralement, l'insuline basale au coucher est introduite en association avec l'utilisation d'agents oraux pendant la journée. Les résultats d'études cliniques antérieures indiquent que l'association de la metformine et de l'insuline NPH au coucher est supérieure à d'autres traitements en ce qui concerne le contrôle glycémique, l'hypoglycémie et la prévention du gain pondéral^{53,54}. Il a également été démontré que l'association de l'insuline avec une thiazolidinedione (TZD) sensibilisant les tissus à l'insuline peut entraîner une amélioration importante du contrôle glycémique et une réduction de la dose d'insuline⁵⁵. Cependant, cette association peut également entraîner une rétention liquidienne légèrement plus élevée que celle observée lorsqu'on utilise une TZD en monothérapie ou en association avec la metformine. Actuellement, l'utilisation d'une TZD avec l'insuline n'est pas une indication homologuée au Canada.

La question de savoir quelle est la préparation d'insuline idéale dans le diabète de type 2 a été récemment débattue dans l'étude Treat-to-Target qui comparait l'addition randomisée d'insuline glargine ou NPH à un traitement oral, avec un ajustement de la dose d'insuline pour obtenir une glycémie à jeun cible $\leq 5,6$ mmol/L⁵⁶. Dans

cette étude, les préparations d'insuline basale ont été associées à des taux similaires de glucose à jeun et d'A1c, bien que l'insuline glargine ait été associée à une prévalence d'hypoglycémie nocturne et symptomatique significativement moins élevée. On notera qu'une majorité de patients (env. 60 %) ont pu atteindre un taux d'A1c ≤ 7 %. Ainsi, cette étude a validé le principe qui veut que lorsqu'on utilise l'algorithme de l'étude pour ajuster la dose, l'insuline basale au coucher en association avec un traitement oral on atteint le taux cible d'A1c recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2. Cette étude suggère aussi que l'insuline glargine peut être supérieure à l'insuline NPH comme préparation d'insuline basale dans ce contexte. Les lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'ACD appuient également l'utilisation de l'insuline glargine à la place de l'insuline NPH dans ce contexte pour réduire l'hypoglycémie nocturne et le gain pondéral⁵⁷. Si cette approche ne permet pas un contrôle glycémique adéquat, l'intensification de l'insulinothérapie avec des analogues à action rapide comme protection prandiale doit alors être envisagée.

Conclusions

Bien que l'on n'atteigne pas encore l'objectif de remplacer l'insuline physiologique, les progrès réalisés dans l'insulinothérapie ont amélioré notre capacité à limiter l'hyperglycémie et à réduire les complications chez les patients atteints de diabète. Les analogues de l'insuline ayant une pharmacocinétique supérieure permettent actuellement mieux que jamais auparavant de fournir une supplémentation d'insuline basale et prandiale quasi-physiologique. Grâce à d'autres progrès technologiques et à l'expérience clinique, le remplacement de l'insuline physiologique peut un jour devenir une réalité pour les patients atteints de diabète.

Ravi Retmakaran, M.D., FRCPC, est médecin au sein de la Division d'Endocrinologie de l'Université de Toronto, Ontario et au Leadership Sinai Centre for Diabetes, Mount Sinai Hospital, Toronto.

Bernard Zinman, MDCM, FRCPC, FACP, est médecin au sein de la Division d'Endocrinologie, Université de Toronto, Ontario et au Leadership Sinai Centre for Diabetes, Mount Sinai Hospital, Toronto.

Références

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922;12:141-146.
2. Zinman B. The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* 1989;321:363-370.
3. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001;358:739-746.
4. Shah BR, Zinman B. Insulin regimens for type 1 diabetes. In: Sperling MA, ed. *Contemporary Endocrinology Type 1 Diabetes: Etiology and Treatment*. Totowa NJ:Humana Press Inc;199:213.
5. Skyler JS, ed. Symposium on human insulin of recombinant DNA origin. *Diabetes Care* 1982;5 (Suppl 2):181-186.
6. Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 1991;14:942-8.
7. Heinemann L, Richter B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1993;16(Suppl 3):90-100.
8. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997;337:176-83.
9. Brems DN, Alter LA, Beckage MJ, et al. Altering the association properties of insulin by amino acid replacement. *Protein Eng* 1992;5:527-532.
10. Howey DC, Bowers RR, Brunelle RF, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
11. Lee W, Zinman B. From insulin to insulin analogs: progress in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Rev* 1998;6:73-88.
12. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al. Insulin aspart (B28 Asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin. *Diabetes Care* 1999;22:1501-6.

13. Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D, et al. A novel insulin analog with unique properties: LysB3, GluB29 insulin induces prominent activation of insulin receptor substrate 2, but marginal phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *Diabetes* 2003;52:2227-2238.
14. Cheng AY, Zinman B: Insulin analogues and the treatment of diabetes. In: Raz I, Skyler JS, Shafir E. eds. *Diabetes: From Research to Diagnosis and Treatment*. London and New York: Martin Dunitz Ltd; 2002:331-346.
15. Brunelle RL, Llewellyn J, Anderson JH, et al. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1726-31.
16. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997;46:265-270.
17. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:583-588.
18. Krayenbuhl C, Rosenberg T. Crystalline protamine insulin. *Rep Steno Hosp* 1946; 1:60-73.
19. Barnett AH. A review of basal insulins. *Diabet Med* 2003;20:873-885.
20. Lauritzen T, Faber OK, Binder C. Variation in 125 I-insulin absorption and blood glucose conception. *Diabetologia* 1979; 2(6200):291-5.
21. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000;356:443-4.
22. Buse J. Insulin glargine (HOE901). *Diabetes Care* 2000;23:576-8.
23. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23:644-9.
24. Owens DR, Coates PA, Luzzio SD, Tinbergen JP, Kurzahls R. Pharmacokinetics of 125I-labelled insulin glargine (HOE901) in healthy men – comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000; 23:813-819.
25. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49: 2142-8.
26. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 639-643.
27. Raskin P, Klaff L, Berenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 1666-71.
28. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J for the US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23: 1137-1142.
29. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-162.
30. Markussen J, Havelund S, Kurtzhals P, et al. Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996;39:281-288.
31. Heinemann L, Sinha K, Weyer C, Loftager M, Hirschberger S, Heise T. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med* 1999;16:332-338.
32. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.
33. Vague P, Selam JL, 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 premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26: 590-596.
34. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-986.
35. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Insulin Therapy in Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl 2):S32-36.
36. Zinman B, Ross S, Campos R, Strack T. Effectiveness of human ultralente versus NPH insulin in providing basal insulin replacement for an insulin lispro multiple daily injection regimen. *Diabetes Care* 1999;22:603-8.
37. Cheng AY, Zinman B: Insulin for treating type 1 and type 2 diabetes. In: Gerstein HC, Haynes RB, eds. *Evidence-based Diabetes Care*. BC Decker Inc; 2001:323-343.
38. Hamann A, Matthaes S, Rosak C, Silvestre L. HOE901/4007 Study Group: A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6): 1738-44.
39. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003;26(5):1490-1496.
40. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:622-629.
41. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-443.
42. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998;21:977-982.
43. Renner R, Pflutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment: results of a multicenter trial: German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:784-788.
44. Lenhard MJ. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001;161(19):2293-2300.
45. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18(3):361-376.
46. Zinman B. Insulin pump therapy and rapid acting insulin: what have we learned? *Int J Clin Pract Suppl* 2001;123:47-50.
47. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2002;324:705.
48. Tsui E, Barrie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001;24:1722-1727.
49. DeVries JH, Snoek FS, Kostense PJ, Masarel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care* 2002;25:2074-2080.
50. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. *Diabetes Care* 2000;23:1232-1235.
51. Harmel AP, Mathur R. Similar A1c outcomes in type 1 diabetic patients undergoing intensive diabetes management with preprandial rapid-acting insulin and either CSII or glargine. *Diabetes Care* 2004;27(1):272-273.
52. Owens DR, Zinman B, Bolli G. Alternative routes of insulin delivery. *Diabet Med* 2003;20: 886-898.
53. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426-33.
54. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.
55. Buse JB, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Faja BW, Whitcomb RW. Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients: The Troglitazone Insulin Study Group. *Diabetes Care* 1998;21(9):1455-1461.
56. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086.
57. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl 2):S37-42.

Réunions scientifiques à venir

23 au 27 octobre 2004

Canadian Cardiovascular Congress

Calgary, AB

Renseignements : Anne Ferguson, Executive Director

Tél. : 613-569-3407 ext. 403

Fax : 613-569-6570

Courriel : ferguson@ccs.ca

Site web : www.congress.org

27 au 30 octobre 2004

8th Annual CDA/CSEM Professional Conference and Annual Meetings

The Canadian Diabetes Association (CDA)/Canadian

Society of Endocrinology and Metabolism (CSEM)

Quebec City, Quebec

Renseignements : Lucy Montana,

National Conference Assistant CDA

Tél. : (416) 363-0177 poste 7077

Fax : (416) 363-7465

Courriel : lucy.montana@diabetes.ca

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

© 2004 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. SMEndocrinologie – 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.