|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Revue Médicale Suisse **Le point sur les nouvelles insulines****Auteur :** J.-C. Philips R. Radermecker **Numéro : 3030 Sujet: Thérapeutique (divers médecine interne)****Il est démontré qu’une prise en charge optimale du patient diabétique insulino-traité nécessite l’utilisation d’insulines aux caractéristiques pharmacocinétiques complémentaires, pour simuler au mieux le profil de sécrétion physiologique, basal et postprandial. La production d’analogues de l’insuline, grâce à la substitution de certains acides aminés, a permis d’améliorer la pharmacocinétique, sans altérer la pharmacodynamie ni accroître le risque d’effets indésirables. Il existe des analogues dits ultrarapides et des formes à longue durée d’action (insuline basale). Même si ces nouvelles insulines ne diminuent pas spectaculairement les taux d’hémoglobine glyquée, elles réduisent significativement le risque d’hypoglycémie et offrent certains avantages pratiques, susceptibles d’améliorer le confort de vie des patients diabétiques.**introduction Depuis la découverte de l'insuline, en 1921, de nombreux progrès ont été réalisés en ce qui concerne l'insulinothérapie. Les avancées ont surtout concerné la diversification des formes d'insuline disponibles (à durées d'action variables, rapide, intermédiaire, retard ; préparations prémixées) et la purification des préparations (limitant les effets indésirables de type lipodystrophie au site d'injection, réactions allergiques ou encore apparition d'anticorps). Indiscutablement, la technique de l'ADN recombinant fut une prouesse technologique remarquable qui a complètement modifié le mode de fabrication de l'insuline, amenant sur le marché l'insuline humaine. Force est cependant de reconnaître que le recours à l'insuline humaine n'a pas fondamentalement changé l'approche du traitement insulinique au quotidien ni réussi à éradiquer toutes les difficultés pour obtenir un bon contrôle glycémique. Ainsi, deux grandes études, le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 1 dans le diabète de type 1 et l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dans le diabète de type 2,2 ont montré que l'intensification du traitement par insuline, certes améliorait le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et réduisait le risque de complications diabétiques, mais aussi était associé à la survenue d'hypoglycémies plus fréquentes et plus graves. La pharmacocinétique de l'insuline injectée dans le tissu sous-cutané est loin d'être idéale, surtout avec les préparations insuliniques conventionnelles.3 Ces imperfections ont stimulé la recherche d'analogues de l'insuline dotés de propriétés pharmacocinétiques plus favorables, à action ultrarapide (prandiale) ou lente (basale).4,5   les analogues rapides L'insuline soluble (Humuline Regular®, Actrapid®) injectée dans le tissu sous-cutané forme quasi immédiatement des dimères puis des hexamères d'insuline. L'étape indispensable de dissociation de ceux-ci en monomères, seuls capables de traverser la membrane capillaire, rend compte du profil cinétique imparfait de cette insuline conventionnelle dite rapide (figure 1). L'absorption retardée explique le mauvais contrôle, quasi systématique, de l'hyperglycémie postprandiale, phénomène partiellement amélioré si les patients consentent à s'injecter cette insuline environ 30 minutes avant les repas. Par ailleurs, l'absorption de cette insuline soluble est trop prolongée de telle sorte que son action perdure même après l'absorption intestinale de glucose, ce qui explique le risque d'hypoglycémies survenant à distance des repas (jusqu'à 4-6 heures après l'injection), phénomène contré par la prise de collations interprandiales. http://titan.medhyg.ch/mh/formation/Images/30600_1.gifLes analogues rapides de l'insuline (aspart, Novorapid® ; lispro, Humalog® ; glulisine Apidra®) sont dérivés de l'insuline humaine. Certains acides aminés, judicieusement sélectionnés, ont été substitués ou intervertis pour modifier les charges électriques, sans altérer la fixation de l'analogue au récepteur de l'insuline ou au récepteur de l'IGF-1 et sans influencer l'immunogénicité ou l'antigénicité de l'hormone. Ces modifications empêchent la formation et/ou favorisent la dissociation rapide des hexamères d'insuline, ce qui confère des propriétés pharmacocinétiques avantageuses. Comme ils sont absorbés plus rapidement que l'insuline soluble, les analogues entraînent un pic plasmatique d'insuline plus proche de la réponse insulinique du sujet sain et contrôlent mieux l'hyperglycémie postprandiale.6 Ils ont également une durée d'action moins longue que l'insuline soluble, ce qui réduit le risque d'hypoglycémie à distance des repas.7 L'injection peut se faire au moment du repas et les collations ne sont plus indispensables, ce qui a un impact positif sur la qualité de vie des patients. La sécurité de ces analogues est bien établie, y compris durant la grossesse, bien que cette dernière ne soit pas encore une indication officiellement approuvée. Le coût plus important par rapport à l'insuline ordinaire pourrait cependant, au moins temporairement, réduire leur utilisation à large échelle. Il est sans doute inutile de remplacer, de manière systématique, l'insuline ordinaire par ces analogues ultrarapides si la clinique ne le nécessite pas : absence de contraintes d'horaire des repas, absence d'épisodes hypoglycémiques, bonne équilibration attestée par la valeur d'HbA1c. En pratique, lorsqu'un passage de l'insuline soluble vers un analogue ultrarapide est proposé, celui-ci se fait habituellement «dose pour dose». Les analogues sont interchangeables et aucun avantage de l'un ou l'autre ne justifie son emploi préférentiel.4,5   les analogues lents Chez l'individu sain, l'homéostasie glucidique entre les repas et durant la nuit est régulée de manière fine par une sécrétion faible, mais continue, d'insuline (0,5-1 unité d'insuline par heure). Chez un patient diabétique, cet état de jeûne relatif correspond approximativement à 8-12 heures par jour. On perçoit, dès lors, toute l'importance d'une insulinothérapie basale aussi physiologique que possible. Ceci peut être obtenu grâce à trois possibilités thérapeutiques : l'administration continue d'insuline rapide (pompes à insuline : vide infra), l'injection deux fois par jour d'une insuline à action intermédiaire et l'injection unique d'un analogue de l'insuline à longue durée d'action, couvrant les 24 heures. Les insulines à action intermédiaire les plus utilisées actuellement (insuline NPH pour Neutral Protamine Hagedorn ; Humuline NPH®, Insulatard®) associent de l'insuline ordinaire avec la protamine. Ces préparations ont un pH neutre et forment un complexe insoluble d'apparence blanchâtre, à bien homogénéiser avant l'injection sous-cutanée. Les concentrations plasmatiques et l'effet hypoglycémiant augmentent progressivement, en donnant un pic 4 à 6 heures après l'injection d'insuline NPH, puis diminuent lentement durant les heures suivantes. Ce pic est souvent responsable d'hypoglycémies nocturnes lorsque l'insuline NPH est injectée le soir. De plus, l'absorption cutanée de ces insulines conventionnelles à action retard est très variable, phénomène qui contribue à l'instabilité glycémique, notamment au lever. L'insuline glargine (Lantus®), préparation à pH acide, forme des microcristaux lorsqu'elle est injectée dans le milieu sous-cutané au pH physiologique voisin de 7,4. La lente dissociation des microcristaux en complexes d'hexamères puis en monomères explique l'absorption retardée de la glargine dans la circulation sanguine. Après injection sous-cutanée, la glargine offre l'avantage d'un profil plat et prolongé, garantissant un apport d'insuline plus ou moins constant durant environ 24 heures. Les modalités d'absorption de la glargine ne diffèrent pas en fonction du site d'injection sous-cutané. L'absence de pic tel qu'observé avec les insulines intermédiaires habituelles entraîne également un moindre taux d'hypoglycémies nocturnes ainsi qu'une diminution des variations glycémiques journalières chez l'adulte et l'enfant.4,5 L'insuline detemir (Levemir®) est un nouvel analogue «lent» de l'insuline. Les propriétés chimiques de cette nouvelle insuline lui permettent de se lier à l'albumine dans le tissu sous-cutané et la circulation sanguine. Cette association explique la plus longue durée d'action de cette insuline et le pic d'activité moins prononcé par comparaison à l'insuline NPH.4,5 Son profil pharmacocinétique est cependant plus court que celui de l'insuline glargine, ce qui fait qu'elle est souvent utilisée en deux injections par jour. La néphropathie ou l'insuffisance hépatique, deux pathologies susceptibles de modifier les taux d'albumine, n'altèrent pas la pharmacocinétique de cette nouvelle insuline. Un avantage important de l'insuline detemir est sa meilleure reproductibilité, en termes de concentrations insuliniques, et prévisibilité, en termes de concentrations glycémiques, grâce à une nette diminution des variations de profils cinétiques intrasujet. Un autre avantage, encore mal expliqué mais retrouvé dans quasi toutes les études, est une moindre prise de poids lors d'une intensification du traitement insulinique. Le tableau 1 résume les différentes caractéristiques des insulines disponibles. Nous allons décrire brièvement l'intérêt de ces analogues de l'insuline chez les patients avec un diabète de type 1,8 puis chez ceux avec un diabète de type 2.9 http://titan.medhyg.ch/mh/formation/Images/30600_2.gifintérêt chez les patients diabétiques de type 1 Analogues rapides Ces analogues sont plus efficaces pour maîtriser l'hyperglycémie postprandiale. Cependant, les études indiquent que les taux d'HbA1c ne diminuent pas de manière significative si les besoins en insuline basale ne sont pas également optimalisés. Lorsque ce point est pris en compte, grâce à une injection sous-cutanée continue d'insuline (pompe à insuline) ou via une adaptation du schéma basal d'insuline à longue durée d'action, on peut espérer une diminution modérée de l'HbA1c, de l'ordre de 0,5%.10,11 Néanmoins, il se pourrait qu'un meilleur contrôle du pic postprandial (et de la variabilité glycémique qui en résulte, peu reflétée par les valeurs intégratives de l'HbA1c) ait également un impact positif sur le développement des complications du diabète.12 Hélas, cette hypothèse sera sans doute très difficile à démontrer dans une étude clinique prospective. Le principal avantage des analogues ultrarapides, outre le fait de faciliter la vie des patients diabétiques au quotidien en permettant l'injection juste avant le repas et en supprimant la nécessité de collations, est la réduction des phénomènes hypoglycémiques, à niveau de contrôle glycémique similaire, voire amélioré. Ainsi, une méta-analyse, comportant plus de 1400 patients, indique une réduction de 25% des hypoglycémies graves (nécessitant l'aide d'une tierce personne) avec l'utilisation de l'analogue lispro par rapport à l'insuline regular.13 Le risque d'hypoglycémie est surtout diminué en fin de matinée et durant la première partie de la nuit.   Analogues lents La plupart des études ont comparé l'insuline glargine ou l'insuline detemir à l'insuline NPH. On constate une diminution du nombre d'hypoglycémies (nocturnes en particulier), mais, dans les conditions expérimentales imposées par le protocole, il n'y a pas d'amélioration significative de l'HbA1c. La glargine garde son efficacité quelle que soit l'heure de la journée à laquelle elle est injectée. Cet élément est parfois apprécié par les patients qui peuvent s'injecter cette insuline de longue durée d'action à un autre moment qu'au coucher, à condition de l'injecter toujours au même moment de la journée pour un patient donné. Le schéma basal-prandial est le gold-standard du traitement par insuline du diabète de type 1 et les nouveaux analogues de l'insuline tendent à rapprocher les variations des concentrations insuliniques sous traitement de celles observées en physiologie : les analogues ultrarapides simulent la sécrétion insulinique postprandiale et l'analogue lent est sensé reproduire au mieux la sécrétion basale de l'hormone.4,5   intérêt chez les patients diabétiques de type 2 Analogues rapides Le schéma basal-prandial, habituellement proposé aux patients diabétiques de type 1, peut également être un traitement de choix chez certains patients diabétiques de type 2 et les divers avantages des analogues décrits ci-dessus sont alors également d'application dans cette population. Néanmoins, comme la plupart des patients avec un diabète de type 2 gardent une certaine sécrétion endogène d'insuline, il n'est pas toujours nécessaire de recourir à un schéma de type basal-prandial, plus exigeant sur le plan de la compliance. Un équilibre glycémique satisfaisant peut être obtenu en injectant, deux fois par jour, des insulines dites prémixées, c'est-à-dire associant une quantité définie d'insuline à action (ultra) rapide et d'insuline à action prolongée (NPH). Jusqu'il y a peu, l'insuline rapide utilisée dans ces mélanges était l'insuline soluble ordinaire. Il est maintenant possible d'administrer des mélanges d'insuline dont la forme rapide est constituée d'insuline lispro ou aspart. L'efficacité de ces nouveaux mélanges pour réduire le pic glycémique postprandial est bien démontrée mais, une fois encore, cela ne se traduit pas nécessairement de manière remarquable en termes de réduction des taux d'HbA1c. Néanmoins, ces nouveaux mélanges auraient au moins deux avantages : une moindre fréquence d'épisodes hypoglycémiques à distance des repas et le fait de pouvoir supprimer les collations et donc de réduire les apports caloriques chez ces patients diabétiques de type 2 souvent en surcharge pondérale. L'étude INITIATE (incluant plus de 270 patients) a comparé deux injections d'insuline prémixée combinant l'analogue rapide aspart et l'insuline NPH (Novomix®) à une injection d'insuline glargine, chaque fois en combinaison avec la metformine.14 Après six mois, la diminution de l'HbA1c a été un peu plus marquée avec le traitement par insuline prémixée en comparaison avec l'insuline glargine, sans doute grâce à une meilleure maîtrise de l'hyperglycémie postprandiale matin et soir.   Analogues lents L'étude Treat-to-Target,15 comprenant plus de 750 patients suivis pendant six mois, a comparé deux schémas d'initiation du traitement par insuline avec de la NPH ou de l'insuline glargine. Alors que les améliorations en terme d'HbA1c sont comparables pour les deux types d'insuline, les épisodes hypoglycémiques (nocturnes surtout) sont significativement moins fréquents avec l'analogue glargine. Des résultats comparables ont été rapportés récemment dans une étude au protocole similaire avec l'insuline detemir.16 Alors qu'il n'y avait pas de différence en termes de variations pondérales dans l'étude avec l'insuline glargine,15 la prise de poids était moindre avec l'insuline detemir,16 chaque fois en comparaison avec l'insuline NPH. Enfin, l'étude LAPTOP a comparé, chez plus de 360 patients, deux schémas d'initiation à l'insuline : une injection d'insuline glargine associée aux antidiabétiques oraux pris préalablement versus deux injections d'insuline prémixée conventionnelle en stoppant tout traitement oral (y compris la metformine).17 Après six mois de suivi, l'HbA1c était significativement meilleure avec l'insuline glargine, titrée pour obtenir une glycémie à jeun inférieure à 100 mg/dl, avec comme autre avantage une moindre fréquence d'épisodes hypoglycémiques.   intérêt lors d'un traitement par pompe à insuline La pompe externe à insuline est un dispositif portable de perfusion continue d'insuline (ultra-)rapide d'insuline par voie sous-cutanée. Son principe de fonctionnement repose sur la délivrance d'un ou plusieurs débits de base préprogrammables (visant à maintenir la normoglycémie à distance des repas, notamment durant la nuit), associée à des bolus d'insuline destinés à prévenir l'hyperglycémie liée à l'ingestion de glucides (figure 2).18 Conceptuellement, le traitement par pompe à insuline est séduisant car il permet une meilleure insulinisation, plus reproductible : un seul type d'insuline est perfusé, la perfusion est continue et le site d'administration est le même, améliorant de ce fait la résorption de l'insuline avec des variations de moins de 3%. Une récente revue de la littérature nous a permis de montrer que l'utilisation d'un analogue ultrarapide plutôt que le recours à l'insuline soluble ordinaire entraîne une amélioration significative de l'HbA1c, grâce à une meilleure maîtrise de l'hyperglycémie postprandiale, sans augmenter le risque hypoglycémique ni le risque d'acidocétose.19 GroupImageconclusions Au vu des difficultés inhérentes à la prise en charge du diabète insulino-dépendant ou insulino-requérant, il est logique de fonder des espoirs dans de nouvelles approches thérapeutiques qui pourraient améliorer tant la qualité de vie que le pronostic des patients diabétiques. Les nouvelles insulines s'inscrivent dans cette dynamique. En terme d'équilibre glycémique, force est cependant de constater que ces analogues de l'insuline n'ont pas apporté d'améliorations spectaculaires des taux d'HbA1c. Par contre, certains inconforts du traitement par insuline, en particulier le risque hypoglycémique et les contraintes liées à un horaire strict des repas, peuvent être atténués grâce aux propriétés pharmacocinétiques de ces analogues de l'insuline et cet avantage peut, à lui seul, justifier leur utilisation en clinique. L'usage de ces analogues de l'insuline doit, si possible, s'intégrer dans une démarche globale amenant à une véritable éducation thérapeutique. Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces nouvelles insulines (début, pic éventuel et durée de l'action hypoglycémiante) doivent être enseignées aux patients de façon à ce que ceux-ci puissent tirer avantage de ces propriétés de façon optimale. Il faut cependant être quelque peu prudent car les données moyennes obtenues dans les essais cliniques sur des effectifs plus ou moins importants de patients ne peuvent pas toujours être extrapolées à l'échelle individuelle, d'autant plus que les conditions imposées par les protocoles des études ne sont pas nécessairement comparables à celles de la pratique quotidienne. Quoi qu'il en soit, dans l'attente éventuelle de nouvelles formes d'insuline et peut-être de nouvelles voies d'administration (insuline inhalée, par exemple), les analogues de l'insuline permettent déjà d'élargir les choix de l'insulinothérapie, améliorent le confort de vie des patients et facilitent, dans certains cas, l'atteinte d'objectifs, stricts mais réalistes, fixés dans un partenariat entre le patient diabétique et l'équipe soignante. Bibliographie : 1 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;329:977-86. 2 UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53. 3 Binder C, Lauritzen T, Faber O, et al. Insulin pharmacokinetics. Diabetes Care 1984;7:188-99. 4 \*\* Hirsch I. Insulin analogs. N Engl J Med 2005;352: 174-83. 5 \* Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. Drugs 2005;65:325-40. 6 Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. Diabetes Care 1999; 22:795-800. 7 Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Diabetes 1997;46:265-70. 8 Philips J-C, Radermecker RP. L’insulinothérapie dans le diabète de type 1. Rev Med Liège 2005;60:322-8. 9 Philips J-C, Scheen AJ. L’insulinothérapie dans le diabète de type 2. Rev Med Liège 2005;60:419-23. 10 Vignati L, Anderson JH Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Clin Ther 1997;19:408-21. 11 Colombel A, Murat A, Krempf M, et al. Improvement of blood glucose control in Type 1 diabetic patients treated with lispro and multiple NPH injections. Diabet Med 1999;16:319-24. 12 Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells : The role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. Diabetes 2003;52:2795-804. 13 Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, 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. 14 Raskin, P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes : A comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care 2005;28:260-5. 15 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;26:3080-6. 16 Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M-A. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with Type 2 diabetes (Abstract). Diabetologia 2004;47(Suppl. 1): A273-4. 17 Janka H, Plewe G, Riddle M, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:254-9. 18 Radermecker RP, Hermans MP, Legrand DA, Scheen AJ. L’insulinothérapie par pompe externe à perfusion continue d’insuline. Rev Med Liège 2005;60:329-34. 19 Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin : Efficacy, safety, quality of life and cost-effectiveness. Diabetes/Metab Res Rev 2004;20: 178-88. \* à lire \*\* à lire absolument  |

 |