

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Insuline glargine (Lantus®)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'insuline glargine (Lantus®), récemment commercialisée par la firme Aventis, est un analogue de l'insuline humaine obtenu par la technologie de l'ADN recombinant et dont la séquence des acides aminés a été modifiée en position A21 et en position C-terminal de la chaîne B. Ces modifications font que cet analogue est stable à pH 4 (solution limpide), mais forme des microprécipités amorphes à pH 7,4, c'est-à-dire dès son injection dans le tissu sous-cutané. Il en résulte une résorption progressive de l'insuline du dépôt sous-cutané, assurant une insulinsation couvrant les 24 heures après une seule injection par jour, sans pic plasmatique notable. La reproductibilité des concentrations plasmatiques d'insuline est également meilleure par comparaison à celle obtenue après injection des insulines retard conventionnelles, notamment l'insuline NPH. L'insuline glargine est donc une insuline basale à utiliser en une seule injection par jour, à n'importe quel moment de la journée, mais si possible toujours au même moment. Elle doit être combinée à des insulines rapides, injectées avant les repas pour maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale, ou, dans le diabète de type 2, à des antidiabétiques oraux. Les particularités pharmacocinétiques de cette insuline permettent une titration plus aisée de la dose d'insuline basale, ce qui devrait faciliter l'obtention d'un bon contrôle glycémique tout en limitant le risque d'hypoglycémie, en particulier durant la nuit. L'insuline glargine a un bon profil de sécurité, sans augmentation du risque d'antigénicité, d'immunogénicité ou de mitogénicité en comparaison avec l'insuline humaine. L'utilisation optimale de cette nouvelle insuline doit s'intégrer dans une prise en charge globale du patient diabétique et dans une nouvelle culture de l'insulinothérapie.

L'importance d'un bon contrôle de la glycémie dans la réduction des complications chez le patient diabétique a été démontrée de façon péremptoire. Chez le patient diabétique de type 1, le "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) (1) a montré qu'un abaissement de quelque 2 % du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c} : de 9,1 à 7,2 %) réduit la survenue de complications de microangiopathie d'environ 50 % après un suivi de 6 ans. Chez le patient diabétique de type 2, la "United Kingdom Diabetes Prospective Study" (UKPDS) (2) a montré qu'une diminution du taux d'HbA_{1c} d'environ 1% (de 7,9 à 7,0 %) suffit à diminuer les complications de microangiopathie de quelque 25-35 %. Cependant, ces deux grandes études, incontournables en termes de médecine factuelle en diabétologie, ont chacune démontré toutes les difficultés d'obtenir pareille amélioration métabolique avec les traitements disponibles. Ainsi, le DCCT a montré que ce succès chez le patient

INSULIN GLARGINE (LANTUS®)

SUMMARY : Insulin glargine (Lantus®) is a human insulin analogue produced by recombinant DNA technology and recently launched by Aventis. Modification of the human insulin molecule at position A21 and at the C-terminus of the B-chain results in the formation of a stable compound that is soluble at pH 4.0, but forms amorphous microprecipitates in subcutaneous tissue (pH > 7.4) from which small amounts of insulin glargine are gradually released. The plasma concentration *versus* time profile of insulin glargine is therefore relatively constant over 24 hours as compared to conventional human insulins, especially NPH. This allows once-daily injection as basal insulin therapy, at any moment of the clock time (but if possible at the same time from day to day). Reproducibility of plasma insulin levels is also improved with insulin glargine as compared to human NPH insulin. Insulin glargine administration should be combined to rapid insulin injections, before each meal in order to control postprandial hyperglycaemia, or with oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. The pharmacokinetic properties of insulin glargine allow an easier titration of basal insulin dose, which should facilitate adequate blood glucose control while decreasing the risk of hypoglycaemia, especially during night time. Insulin glargine use is safe with no increased antigenicity, immunogenicity or mitogenicity reactions as compared to human insulin. Optimal use of this new insulin analogue should be integrated in a global management of the diabetic patient as well as in a new culture of insulin therapy.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus – Hypoglycaemia – Insulin analogue – Insulin therapy – Pharmacodynamics – Pharmacokinetics*

diabétique de type 1 nécessite une prise en charge intensive avec multiplication des injections d'insuline (schéma basal-bolus) et s'accompagne d'un risque significativement accru d'hypoglycémies graves (définies comme nécessitant l'intervention d'une tierce personne) (3). La problématique des hypoglycémies chez le patient diabétique a été discutée dans un article récent (4) et représente incontestablement l'obstacle principal dans la quête de la normoglycémie chez le patient diabétique, notamment de type 1 (5). L'UKPDS, quant à elle, a mis en évidence une détérioration progressive du contrôle glycémique au fur et à mesure du suivi des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués et ce, quel que soit le traitement proposé. Cette détérioration résulte d'un épuisement progressif de la fonction des cellules B et cette évolution, apparemment inéluctable, impose une intensification du traitement hypoglycémiant, avec la nécessité de recourir à l'insuline chez un nombre croissant de patients diabétiques de type 2 tout au long de l'étude (6). Or, l'expérience de terrain démontre que le passage à l'insuline chez le patient diabétique de type 2 s'opère souvent de façon trop tardive,

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

pour diverses raisons dont certaines difficultés à initier et gérer l'insulinothérapie par les médecins traitants et les patients (7).

L'insulinothérapie instaurée chez un patient diabétique doit viser à mimer au mieux la sécrétion endogène d'insuline telle qu'elle existe chez un sujet non diabétique (8). Cette dernière comporte une sécrétion basale d'insuline, correspondant à l'état de jeûne, essentiellement durant la période nocturne et à distance des repas durant la journée. Sur cette sécrétion basale se superposent des pics insuliniques, abrupts mais de courte durée, en réponse aux différentes prises alimentaires. La mise sur le marché d'analogues ultra-rapides de l'insuline a permis de mieux approcher cette réponse insulinosécrétoire post-prandiale grâce à une injection avant les repas d'insuline lispro (Humalog®) ou d'insuline aspart (Novorapid®). La vitesse de résorption sous-cutanée de ces analogues est plus rapide, ce qui permet une action hypoglycémiant plus prompte et pas trop prolongée. Par contre, la couverture basale d'insuline pose problème en raison de l'utilisation d'insuline retard dont l'action présente un pic d'activité 6 heures environ après l'injection sous-cutanée, associé à une durée d'action trop courte ne couvrant pas les 24 heures. Ce type de profil de l'insuline NPH expose le patient à un risque hypoglycémique 4 à 8 heures après l'injection, suivi d'une remontée glycémique. Ces imperfections dans le profil d'action sont évidentes lorsque l'insuline NPH est injectée avant le repas du soir et ne sont que partiellement gommées en déplaçant l'injection au coucher. Il persiste un risque d'hypoglycémie dans la première partie de la nuit, contrastant avec une hyperglycémie mal maîtrisée en fin de nuit objectée par une valeur haute lors de l'auto-surveillance glycémique réalisée au lever. De plus, la résorption des insulines retards disponibles jusqu'à présent s'avère très variable d'une injection à l'autre. Cette variabilité est due, notamment, à la méthodologie retenue pour retarder l'action de l'insuline, que ce soit l'addition de protamine (insuline NPH, pour "Neutral Protamine Hagedorn") ou l'ajout de zinc. Sur le plan clinique, cette variabilité joue un rôle incontestable dans le manque de reproductibilité de la glycémie, notamment à jeun, ce qui peut contribuer à l'instabilité du diabète (9). Pour contourner ces inconvénients, un traitement par pompe portable à insuline a été proposé (10) et celui-ci s'est révélé particulièrement performant lorsque la pompe délivre un analogue rapide de l'insuline sur un mode basal-prandial (11). Cependant, le traitement par pompe expose à

d'autres contraintes et ne peut être proposé à une majorité de patients diabétiques (10).

L'insuline glargine (Lantus®) est un analogue de l'insuline humaine produite par la méthode de l'ADN recombinant utilisant *Escherichia coli*. La séquence des acides aminés a été modifiée en remplaçant l'asparagine par la glycine en position 21 de la chaîne A et en ajoutant deux arginines en position C-terminal de la chaîne B (12-14). Ces changements modifient le point isoélectrique de la molécule et lui confèrent la particularité unique d'être soluble à pH acide (comme dans la solution de Lantus®), mais d'être peu soluble à pH neutre. Contrairement aux autres insulines à effet retard qui sont des solutions troubles (qu'il convient d'homogénéiser avant l'emploi), l'insuline Lantus® est une solution limpide, incolore, prête à l'injection. Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée (pH 7,4 du tissu interstitiel), ce qui induit la formation de micro-précipités amorphes à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration d'insuline dans le plasma en fonction du temps est régulière, sans pic, avec une durée d'action prolongée (24 heures) (fig. 1) (15). Cette courbe est également plus reproductible, ce qui garantit une action hypoglycémiant mieux prévisible. L'insuline glargine, administrée une fois par jour, permet d'atteindre un état d'équilibre dans les concentrations circulantes d'insuline en 2 à 4 jours après la première injection.

Les modifications apportées dans la séquence des acides aminés n'altèrent pas la fixation de la

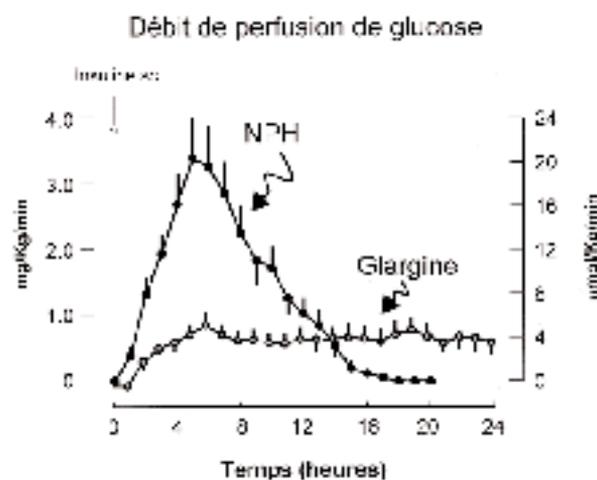


Fig. 1. Comparaison du profil d'activité de l'insuline glargine ou de l'insuline NPH injectée par voie sous-cutanée une fois par jour. Les résultats représentent le débit de perfusion de glucose nécessaire pour maintenir la normoglycémie chez 20 patients diabétiques de type 1 (moyenne \pm SEM) [Adapté de la référence 15].

molécule sur le récepteur de l'insuline ni donc le pouvoir hypoglycémiant intrinsèque de l'analogue. Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. Par ailleurs, l'antigénicité et l'immunogénicité de l'insuline glargine paraissent comparables à celles de l'insuline ordinaire : il n'y a donc pas plus de risque de voir des réactions allergiques ou des anticorps anti-insuline avec l'insuline glargine qu'avec les autres insulines (dans certains cas une diminution a même été rapportée par rapport aux insulines conventionnelles). Enfin, la modification de la séquence des acides aminés n'a pas non plus augmenté de façon cliniquement significative l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur à l'IGF-1. Ainsi, le potentiel de facteur de croissance n'est pas renforcé et les études de mitogénicité les plus récentes ont rapporté des résultats comparables avec l'insuline glargine et avec l'insuline ordinaire (14, 16) (tableau I).

L'insuline glargine est indiquée pour traiter le diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline. En raison de son profil pharmacocinétique, l'insuline glargine doit être administrée par voie sous-cutanée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée, mais si possible au même moment chaque jour. La posologie et le moment d'administration de l'insuline glargine doivent être ajustés individuellement (chez certains patients, la préférence sera donnée à une injection matinale, chez d'autres à une injection vespérale). Chez les patients diabétiques de type 1, l'insuline Lantus® doit être associée à des suppléments d'insuline ordinaire ou mieux d'un analogue ultra-rapide avant les repas. L'insuline glargine ne peut cependant pas être mélangée avec une autre insuline sous peine de perdre ses propriétés pharmacocinétiques. L'insuline glargine ne doit pas être administrée par voie intraveineuse ni être diluée. Chez les patients diabétiques de type 2, Lantus® peut être associé à des antidiabétiques oraux, sauf les glitazones actuellement. En raison, d'une expérience limitée, l'efficacité et la sécurité de Lantus® n'ont pas pu être démontrées chez l'enfant de moins de 6 ans. De même, il n'existe pas encore de données contrôlées quant à l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte et la prudence est donc de rigueur. Les études animales sont cependant rassurantes et il n'y a pas de raison de penser que l'insuline glargine puisse exercer des effets délétères sur le fœtus (13, 14).

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES PROPRIÉTÉS DE L'INSULINE GLARGINE

- Analogue de l'insuline obtenu par la méthode de l'ADN recombinant
- Modifications sélectives dans la séquence originale des acides aminés
- Modification du point isoélectrique de l'insuline
- Préparation soluble à pH 4, solution limpide
- Microprécipités à pH 7,4 dans le tissu sous-cutané
- Résorption progressive de l'insuline
- Insuline basale sans pic, couvrant les 24 heures
- Une injection par jour (horaire fixe)
- Meilleure reproductibilité des concentrations d'insuline
- Titration posologique plus facile (objectif : "normoglycémie" à jeun)
- Moindre risque d'hypoglycémie (en particulier nocturne)
- A utiliser en combinaison avec insuline (ultra) rapide ou antidiabétiques oraux
- Possibilité d'améliorer HbA_{1c} si Lantus® intégrée dans prise en charge globale du patient diabétique
- Bon profil de sécurité (point de vue antigénicité, immunogénicité, mitogénicité)

Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par l'insuline Lantus®, ce changement peut généralement se faire dose pour dose. Dans le même temps, il peut s'avérer nécessaire de modifier les doses et les horaires d'administration des insulines rapides ou éventuellement la posologie des antidiabétiques oraux associés. Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de deux injections journalières d'insuline NPH par une seule injection quotidienne d'insuline Lantus, doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30 % durant les premières semaines de traitement. Cette diminution doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation des doses d'insuline rapide couvrant les repas, puis le traitement sera ajusté en fonction des réponses individuelles. Il est recommandé d'assurer une surveillance glycémique renforcée pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.

Compte tenu du prix plus élevé de cette nouvelle insuline, le remboursement de la spécialité Lantus® est soumis à certaines conditions en Belgique. Lantus® peut être remboursé comme composante basale d'un traitement intensif à l'insuline (schéma basal-prandial) réservé aux patients entrant dans une convention d'auto-régulation (autocontrôle glycémique), avec obligation pour le patient de respecter les conditions de cette convention. En cas de diabète de type 2, la spécialité peut être utilisée en combinaison avec un traitement oral chez les patients ayant un taux d'HbA_{1c} > 7,5 % et/ou ayant présenté une

hypoglycémie grave (nécessité de l'intervention d'une tierce personne) sous l'association d'antidiabétiques oraux et d'une insuline à effet retard conventionnelle. Le remboursement est accordé pour une période de 12 mois renouvelable par périodes de 12 mois sur base d'un rapport du médecin.

L'efficacité et la sécurité de l'insuline glargine ont été vérifiées dans plusieurs études contrôlées chez des patients diabétiques de type 1 (17-19) ou de type 2 (20-22) et ce, par comparaison à l'insuline NPH. D'une façon générale, les études cliniques de phase III n'ont pas montré d'amélioration significative du taux d'HbA_{1c}, mais une diminution de l'incidence des hypoglycémies (y compris des hypoglycémies graves nécessitant l'intervention d'une tierce personne), en particulier durant la période nocturne. Dans les études réalisées après l'enregistrement, permettant un ajustement des doses d'insuline rapide si nécessaire, ce qui se rapproche davantage des conditions rencontrées en pratique clinique, une réduction significative du taux d'HbA_{1c} a pu être obtenue dans le groupe traité par insuline glargine par rapport au groupe traité par insuline NPH (14, 19). Cette amélioration métabolique allait de pair avec une réduction du risque hypoglycémique (comme dans les études de phase III). De plus, l'utilisation de l'insuline glargine simplifiait la prise en charge puisque cette insuline était administrée en 1 injection par jour alors que l'insuline NPH était injectée 2 à 4 fois par jour selon les études. Une méta-régression des études réalisées chez le patient diabétique de type 2, incluant 1.786 individus, a montré une diminution significative du risque des hypoglycémies nocturnes corrigé pour le niveau d'HbA_{1c} (23). Enfin, le taux de satisfaction des patients diabétiques de type 1 traités par insuline glargine, apprécié à l'aide de questionnaires standardisés et validés, s'avère significativement supérieur avec l'insuline glargine par comparaison au résultat avec l'insuline NPH (24). L'immense majorité des patients ayant utilisé l'insuline glargine souhaite continuer avec ce nouvel analogue plutôt que de revenir à l'insuline NPH. L'ensemble des résultats des études cliniques suggère que le simple remplacement de l'insuline NPH par l'insuline glargine ne suffit pas à améliorer significativement le contrôle métabolique global. Pour bénéficier au maximum des avantages de cette nouvelle insuline, son utilisation doit s'intégrer dans une optimisation de la prise en charge, avec ajustements des doses de l'insuline basale, des insulines rapides et/ou des antidiabétiques oraux en fonction des résultats d'un autocontrôle glycémique

et des circonstances de la vie quotidienne (alimentation, exercice physique, ...) (8). L'éducation des patients diabétiques reste donc au centre des priorités et tous les membres du personnel soignant (diabétologues, médecins généralistes, infirmières d'éducation) doivent repenser les modalités de l'insulinothérapie en fonction des propriétés pharmacocinétiques particulières de cette nouvelle insuline basale (4).

En conclusion, la mise sur le marché de l'insuline glargine, véritable insuline basale, offre de nouvelles opportunités pour une meilleure prise en charge des patients diabétiques de type 1 et de type 2. Le recours à ce nouvel outil devra cependant s'accompagner d'une nouvelle culture de l'insulinothérapie si l'on veut améliorer la qualité du contrôle glycémique des patients diabétiques tout en minimisant le risque d'hypoglycémie, et donc limiter le risque de complications diabétiques à long terme tout en améliorant le confort et la qualité de vie à court terme.

RÉFÉRENCES

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
2. UK Prospective Diabetes Study Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 1997, **46**, 271-286.
4. Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N, et al.— Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 361-368.
5. Cryer PE.— Hypoglycaemia : the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 937-948.
6. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR.— Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus : progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*, 1999, **281**, 2005-2012.
7. Scheen AJ, Bruwier G, Schmitt H, au nom des membres de l'étude clinique DREAM.— Optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude "DREAM" en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 139-146.
8. DeWitt DE, Hirsch IB.— Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus : scientific review. *JAMA*, 2003, **289**, 2254-2264.
9. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète instable : de la physiopathologie au traitement. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 249-253.

10. Philips JC, Scheen AJ.— Comment je traite ... un patient diabétique de type 1 par pompe portable à insuline. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 678-680.
11. 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, in press.
12. Bolli GB, Owens DR.— Insulin glargine. *Lancet*, 2000, **356**, 443-445.
13. 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 mellitus. *Drugs*, 2001, **61**, 1599-1624.
14. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM et al.— Insulin glargine. An updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2003, **63**, 1743-1778.
15. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al.— Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*, 2000, **49**, 2142-2148.
16. Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, et al.— Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells : comparison to insulin and IGF-1. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 5838-5847.
17. 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**, 639-643.
18. Raskin P, Klaff L, Bergental R et al.— A 16 week comparison of the novel insulin analog Lantus (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 1666-1671.
19. Rossetti P, Costa E, Pampanelli S, 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**, 1490-1496.
20. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer 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**, 1130-1136.
21. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, et al.— Basal insulin therapy in type 2 diabetes : 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 631-636.
22. HOE 901/2004 Study Investigators Group.— Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. *Diabetic Med*, 2003, **20**, 545-551.
23. Yki-Järvinen H, Häring H-U, Johnson E, et al.— The relationship between glycemic control and hypoglycemia using insulin glargine versus NPH insulin : a meta-regression analysis in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, **52** (Suppl 1), A149, 642-P.
24. Witthaus E et al.— Treatment satisfaction and psychological well-being with Lantus compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabetic Med*, 2001, **18**, 619-625.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.