

Conseils pratiques utiles à la prescription d'insuline

Aperçu des insulines en 2015

La première injection d'insuline chez l'homme fut réalisée en 1922. Ce tournant de l'histoire de la médecine est dû principalement au travail de quatre scientifiques canadiens. Ils sont parvenus à démontrer l'efficacité de l'insuline chez un chien rendu diabétique, purifier un extrait d'insuline et à l'injecter avec succès chez l'homme.

Die erste Injektion von Insulin bei Menschen wurde im Jahre 1922 realisiert. Dieser Wendepunkt in der Geschichte der Medizin ist vor allem auf die Arbeit von vier kanadischen Wissenschaftlern zurückzuführen. Sie schafften es, die Wirksamkeit von Insulin in einem diabetischen Hund, sowie die Reinigung eines Insulinextrakts und seine Injektion beim Menschen mit Erfolg zu zeigen.

Le procédé initial, basé sur la purification d'insuline animale, sera rapidement industrialisé et constamment perfectionné. Durant plus de 60 années, l'insuline sera produite avec des extraits de pancréas bovin ou porcin. Elle sauvera la vie à d'innombrables êtres humains et diminuera les complications du diabète au prix de divers effets secondaires. Afin de les réduire, médecins et industriels travailleront à améliorer les processus de fabrication, d'injection et de production des insulines semi-synthétiques.

L'insuline humaine, produite à partir d'ADN recombiné, devient une réalité en 1982. Elle marque le début du génie génétique qui permet la synthèse aujourd'hui de plus de 500 traitements différents. Pour parvenir à cette réalisation, il a fallu l'identification préalable de la séquence d'acides aminés par cristallographie gazeuse et la fabrication de la première insuline synthétique en 1960. Actuellement, toutes les insulines sont synthétiques et la plupart des analogues, également appelées biosynthétiques, car leur production découle de l'insertion du gène humain de l'insuline dans des bactéries (*E. Coli*) ou des levures (*Saccharomyces cerevisiae*).

La généralisation des glycémies capillaires et le concept du contrôle glycémique intensif ont mis en exergue l'influence de la variabilité glycémique et le risque d'hypoglycémie des premiers analogues. D'importants moyens ont été investis pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des dernières générations d'insuline ainsi que la fiabilité du matériel d'injection. Pourtant, l'effet sur le contrôle glycémique moyen des diabétiques reste modeste et nous renvoie aux enjeux relatifs au facteur humain.

L'augmentation de la prévalence du diabète nécessite toujours plus de prescription d'insuline ce qui a stimulé l'offre. Il s'agit pour le clinicien d'opérer un choix entre les différentes insulines lentes, les formes plus concentrées, les nouvelles insulines mixées, les mélanges d'insuline et d'incrétine et les biosimilaires (tableau 1a-1c). Cet article vise à guider le clinicien parmi l'offre actuelle des insulines biosynthétiques et à rappeler certains principes utiles en pratique clinique.



Dr Giacomo Gastaldi
Genève



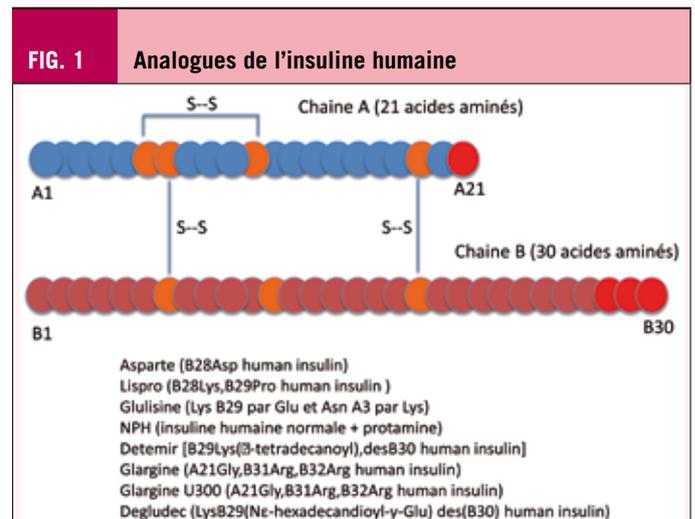
Pr Dr Jacques Philippe
Genève

Les analogues de l'insuline

Les premières insulines à action rapide (ActRapid, Huminsulin Normal) avaient été nommées régulières ou ordinaires en référence à l'insuline humaine sécrétée par le pancréas dans des conditions physiologiques. Aujourd'hui elles ne sont plus disponibles.

Les analogues de l'insuline rapide actuels datent du milieu des années 1990. Il en existe trois: lispro, aspart et glulisine qui sont très similaires dans leur action métabolique et leurs propriétés moléculaires (fig. 1). Elles sont injectées sous la forme d'hexamères qui se dissocient rapidement en monomères ou dimères. Le délai d'action est mesuré entre 10 et 20 minutes après l'injection, le pic sérique se situe entre une et deux heures et la durée d'action est de quatre à six heures (tableau 1a et tableau 2) en fonction de la dose injectée.

Plusieurs études cliniques ont comparé l'efficacité métabolique des analogues de l'insuline rapide aux insulines rapides ordinaires. Elles ont montré un meilleur contrôle sur les glycémies postprandiales sans retentissement significatif sur l'équilibre glycémique (1).



TAB. 1A Analogues de l'Insuline Rapide (RAIA)					
Nom	DCI	Nom du stylo (ml et nb Ui)	Prix boîte et nb stylo		Prix 10 Ui
Humalog®	lispro	KwikPen 3 ml: 300	CHF 84.60	5	0.56 .-
NovoRapid®	aspartate	FlexPen Flextouch 3 ml: 300	CHF 72.40	5	0.48 .-
Apidra®	glulisine	SoloStar 3 ml: 300	CHF 66.45	5	0.44 .-

TAB. 1B Stylo pré-remplis d'insuline basale					
Nom	DCI	Nom du stylo (ml et nb Ui)	Prix boîte et nb stylo		Prix 10 Ui
Insulatard®	NPH	FlexPen 3 ml: 300	CHF 70.50	5	0.47 .-
Humulin®	NPH	Kwikpen 3 ml: 300	CHF 70.50	5	0.47 .-
Levemir®	detemir	FlexPen 3 ml: 300	CHF 112.70	5	0.75 .-
Abasaglar®	glargine	Kwikpen 3 ml: 300	CHF 68.40	5	0.46 .-
Lantus®	glargine	Solostar 3 ml: 300	CHF 85.75	5	0.57 .-
Toujeo®	glargine 300	Solostar 1.5 ml: 450	CHF 79.50	3	0.57 .-
Tresiba®	degludec	Flextouch 3 ml: 300	CHF 130.05	5	0.86 .-
Tresiba 200®	degludec 200	Flextouch 3 ml: 300	CHF 152.80	3	0.85 .-

TAB. 1C Stylo pré-remplis d'insuline mixte ou associé à un analogue du GLP-1					
Nom	DCI	Nom du stylo (ml et nb Ui)	Prix boîte et nb stylo		Prix 10 Ui
NovoMix 30®	NPH/aspartate	FlexPen 3 ml: 300 10Ui (7Ui NPH et 3Ui aspartate)	CHF 69.85	5	0.46 .-
Humalog Mix 25®	NPH/lispr	KwikPen 3 ml: 300 10Ui (7.5Ui NPH et 2.5Ui lispro)	CHF 84.60	5	0.56 .-
Humalog Mix 50®	NPH/lispr	KwikPen 3 ml: 300 10Ui (5Ui NPH et 5Ui lispro)	CHF 84.60	5	0.56 .-
Ryzodeg®	Degludec/aspartate	Flextouch 3 ml: 300 10Ui (7Ui degludec et 3Ui aspartate)	CHF 111.05	5	0.74 .-
Xultophy	Degludec/liraglutide	Flextouch 3ml: 300Ui + 10.8mg 10Ui (10Ui degludec + 0.36mg lirag.)	CHF 205.35	3	2.21 .-

En revanche, la diminution des hypoglycémies, en particulier nocturnes et la possibilité de les injecter au moment du repas se sont révélées des avantages réels pour la qualité de vie des patients et ont favorisé leur large adoption.

Insulines et analogues semi-lentes

Les premières insulines biosynthétiques à action prolongée sont les NPH pour Neutral Protamine Hagedorn. Elles sont constituées d'un excipient à base de protamine et de zinc. Pour solubiliser la NPH, il est nécessaire de l'agiter afin de rendre la solution laiteuse et parfaitement homogène avant l'injection contrairement aux analogues.

La protamine et le zinc vont s'agréger sous la forme de cristaux hexamériques dans le tissu sous-cutané et c'est l'action de dégrada-

tion des enzymes protéolytiques qui va permettre la libération de l'insuline. Le délai d'action se situe entre 2 et 4 heures, le pic sérique varie entre 4 et 12 heures et la durée d'action varie entre 10 et 16 heures (tableau 2).

Chez les patients avec un diabète de type 2 (DT2), il est recommandé, en cas d'hyperglycémie au lever, de contrôler l'horaire de l'injection vespérale et de la décaler à 21h ou 22h avant d'intensifier le dosage. L'idée est de favoriser la mise en correspondance du pic d'action et du pic des besoins en insuline afin de limiter le surdosage.

Les NPH sont des insulines de durée intermédiaire nécessitant deux injections par jour pour garantir un apport en insuline de 24 heures, en particulier chez les patients avec un diabète de type 1 (DT1) (risque d'acidocétose diabétique). Elles sont à privilégier chez des patients qui ont des besoins en insulines différenciés entre la nuit et la journée, par exemple lors d'une alimentation entérale nocturne. Il est essentiel de réévaluer périodiquement la maîtrise technique.

Analogues lents

L'insuline detemir a un profil d'action plus régulier que la NPH. Elle se fixe à l'albumine grâce à l'adjonction d'une chaîne d'acides gras (fig. 1) ce qui permet d'augmenter sa durée d'action qui dépend en partie du dosage (cf. tableau 2). En pratique, deux injections quotidiennes sont généralement nécessaires (2). Lorsqu'elle remplace un autre analogue lent, il est fréquent d'avoir à augmenter les unités totales de 15 à 20%. In vitro, la détémir a une affinité inférieure pour le récepteur de l'insuline en comparaison aux autres insulines biosynthétiques (3).

La réalisation d'études cliniques randomisées contrôlées chez des femmes enceintes et les enfants permettent de l'employer dans ces situations. Son principal atout est la faible prise pondérale comparativement aux autres insulines lentes (+ 1kg).

L'insuline glargine se distingue de l'insuline humaine par l'adjonction de deux molécules d'arginine qui lui permettent de rester solubles dans un milieu acide (pH à 5). Lorsqu'elle est injectée dans le tissu sous-cutané, la solution est neutralisée ce qui induit la formation de micro-précipités et sa libération. Le délai d'action est de 90 minutes, avec une durée de 20 à 24 heures. Il existe un pic d'action en fonction de la dose et une variabilité inter-individuelle du profil d'action évaluée à 49% vs 68% pour la NPH (4). Ses avantages sont de permettre une unique injection quotidienne et une diminution des hypoglycémies par rapport à la NPH (5). En cas d'échappement glycémique en fin de dose, la répartition en deux injections permet un meilleur contrôle (6).

Le premier générique ou biosimilaire de la glargine est arrivé sur le marché suisse en octobre. Son action semble identique à l'original (7).

Analogues ultra-lents

La glargine U300 est une nouvelle formulation qui sera disponible d'ici la fin de l'année 2015. Sur le plan moléculaire elle est identique à la glargine U100 (fig. 1) hormis son excipient qui permet une réduction d'un tiers du volume injecté et l'allongement de sa durée d'action avec une même efficacité d'action.

Elle a une moins grande variabilité d'action et induit moins d'hypoglycémie que la glargine U100, mais il ne faut pas oublier de diminuer le dosage de 20% (principe de précaution), bien qu'après 3 mois la dose était de 10% supérieure. L'allongement de la durée d'action permet d'être plus flexible sur l'horaire de l'injection quotidienne (-/+ 3 heures).

Degludec est la première insuline ultra-lente qui a été mise au point. Elle est caractérisée par une durée d'action de 42 heures grâce à la formation, dans le tissu sous-cutané, de dépôt de multi-hexamères qui graduellement se retransforment en monomères pour se lier ensuite à l'albumine via un acide gras. Elle a la plus faible variabilité d'action (20% vs 27% pour la levemir).

L'avantage principal de degludec est la flexibilité (le temps séparant 2 injections peut varier de 8 à 40 heures) sans répercussion sur le contrôle glycémique pour les voyageurs ou les personnes avec des horaires irréguliers (jeunes adultes, travail de nuit, passage d'une tierce personne pour l'injection).

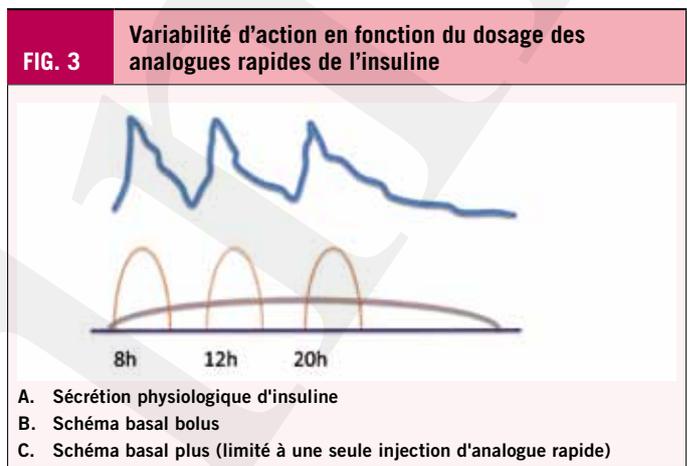
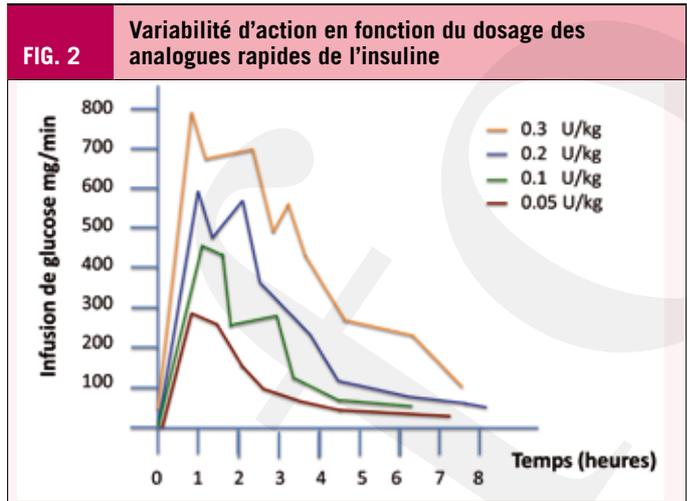
Il existe une formulation concentrée (U200), avec les mêmes caractéristiques pharmacodynamiques qui permet de délivrer 160Ui en une seule injection. La réduction du volume peut aussi se révéler utile en cas de tendance à développer des lipodystrophies, mais le dosage du stylo se fait de 2Ui en 2Ui.

La stabilité des insulines ultra-lentes peut constituer un danger lorsque le dosage doit être adapté ce qui demande un changement d'habitude. Il est fréquent de constater un surdosage consécutif à une titration sur 2 jours, alors que degludec atteint un état stationnaire après 3 jours. L'adaptation du dosage pour viser la glycémie cible devrait intervenir après 4 à 5 jours seulement. Le cas inverse est celui de l'hypoglycémie sévère qui nécessite une réduction de 20% de l'insuline lente. Là encore, les automatismes sont à changer! Pour parvenir à une diminution significative, l'injection suivante ne doit pas être réalisée et la diminution du dosage doit intervenir le surlendemain.

En revanche, il ne semble pas y avoir plus d'hypoglycémies lors d'activité physique habituelle avec degludec par rapport à la glargine (poster EASD 2015). Il est prudent de recommander une diminution préventive du dosage des ultra-lentes au début d'une semaine d'activité sportive (camps de vélo, camps de voile, semaine de ski, etc.) et toujours recommander une surveillance glycémique scrupuleuse.

Etudes cliniques et aspects pratiques

Malgré les progrès (nombre d'injection, variabilité d'action et flexibilité) aucun analogue rapide ou lent a pu faire la preuve d'une supériorité sur le contrôle glycémique. Le meilleur choix découle de la prise en compte des spécificités de l'insuline prescrite (réponse métabolique et pharmacodynamique de l'insuline, le profil glycémique, action sur la lipogénèse, etc.) aux caractéristiques du patient (horaire d'injection, l'organisation de la journée, nombre d'injections par jour, la peur des hypoglycémies ou de la prise de poids, etc.).



Bien que l'insulinothérapie intensive soit indubitablement bénéfique sur la réduction des complications micro et macro-angiopathiques, elle peut entraîner des complications qui sont rarement recherchées. Elles sont liées à la perte progressive de la sensibilité aux hypoglycémies et retrouvées aussi chez les personnes avec un DT2 (8). Les conséquences sont sévères avec une perte de qualité de vie et une augmentation du nombre d'événements cardio-vasculaires (9). Il convient donc de bien identifier les patients pouvant bénéficier de schéma insulinaire comportant de l'insuline rapide.

En revanche, l'insuline ne semble pas avoir d'effet propre favorisant la survenue de complications cardiovasculaires comme le

TAB. 2 Propriétés pharmacologiques des analogues de l'insuline

DCI	Population et Contrôle: patient sans diabète	Dosage	Pharmacocinétique (PK) min			Pharmacodynamique (PD) GIR (taux infusion de gluc.)		
			Début(t _{50%})	Pic (t _{max})	Arrêt (t _{50%})	Début	Pic	Arrêt
aspartate	Co DT1	0.2Ui/kg 0.15Ui/kg	31 (T _{10%})	48 à 70 57	205 (T _{90%})	41	104	264
lispro	Co	6-18Ui	14	45-148	88	35-41	85-137	184-313
	Co	0,2Ui/kg		76				
	Co	0,4Ui/kg		92				
	DT1	0,2Ui/kg		58				
glulisine	Co	0.2Ui/kg	44	94	250	31	127	218
	Co	0.4Ui/kg	49	100				
	DT1	0.15Ui/kg	31 (T _{10%})	57				
		0.2Ui/kg	51	51				

FACTEURS DE VARIABILITE GLYCEMIQUE		
Préparation de l'insuline	Différence propre au site d'injection	Facteurs d'insulino-résistance
Dosage	Site d'injection (intramusculaire vs sous-cutané)	Obésité (prise de poids) et alimentation (acides gras)
Caractéristiques physico-chimique (suspension, soluble)	Profondeur d'injection	Activité physique
Concentration	Région anatomique	Hypoglycémie
Volume	Lipodystrophie	Acidose
Type	Modification du flux sanguin cutané	Tabac
Mélange préalable	Massage	Age
Matériel d'injection		Température
		Maladie

Fig. 4: De nombreux facteurs peuvent influencer de manière significative la variabilité d'action de l'insuline avec un impacte clinique.

montre différentes études (ORIGIN, DEVOTE). La prudence reste néanmoins de mise car le dosage de l'insuline est inférieur à celui retrouvé dans la population. Il n'y a pas non plus de crainte par rapport à l'action anabolisante de l'insuline hormis la prise pondérale (2.5 à 3.5kg sous insuline lente et de plus de 5 kg avec un schéma mixé). Elle découle d'une accumulation de masse grasse, notamment viscérale. L'insuline ne semble pas non plus favoriser la survenue de cancer d'après différentes méta-analyses. Il est utile de se rappeler que l'obésité est en passe de devenir le premier facteur de risque oncologique avant le tabac et donc de suivre attentivement la courbe pondérale lors de la mise sous insuline.

Polonsky et al. ont montré qu'en moyenne, l'être humain sain nécessitait 18 à 40Ui d'insuline quotidienne, soit un ratio situé entre 0.2 et 0.5Ui/kg/jour pour assurer le maintien des glycémies dans des valeurs situées entre 3.6 et 7.8 mmol/l avec un ratio de 50/50 entre les phases prandiales et basales (fig. 3).

Le meilleur moment pour introduire l'insulinothérapie dans la prise en charge du DT2 reste une question irrésolue à ce jour, hormis en cas de décompensation. Pour l'instant, elle intervient généra-

lement trop tardivement pour des raisons partagées par les patients comme les soignants, telles que la peur de l'hypoglycémie ou de la prise pondérale.

Pour débiter une insulinothérapie, il existe différents protocoles. Une fois passé le cap de la première injection, la volonté la plus fréquemment exprimée est celle du résultat. Il importe donc de donner une échelle de temps réaliste au patient pour l'obtention de glycémies cibles et de focaliser son attention sur la résolution des symptômes. En ambulatoire, l'insuline basale peut être instaurée à un dosage de 0,2 Ui/kg (une injection par jour ou 2 injections de NPH avec une répartition de 2/3- 0- 1/3) de manière sécurisée sachant qu'en moyenne la dose d'insuline journalière chez les DT2 est équivalente à 0.6Ui/kg (0.3 à 1.5Ui/kg).

L'adaptation de l'insulinothérapie nécessite la réalisation de glycémies pluri-quotidiennes et la capacité de les interpréter. L'enseignement est essentiel pour que le patient soit capable d'établir le lien entre ses fluctuations glycémiques, ses habitudes de vie (repas, activité, etc.) et la gestion de l'insulinothérapie.

Chez les patients dialysés ou avec une dégradation rapide de la fonction rénale, il est important d'être particulièrement prudent. En effet, en condition normale, plus d'un tiers de l'insuline est dégradée par les reins qui participent aussi à la néoglucogénèse.

Une fois l'insulinothérapie débutée, il est essentiel d'identifier très clairement le médecin ou l'équipe en charge du suivi et de l'adaptation du traitement. Le traitement du diabète ne s'arrête pas à la gestion de l'insuline il demande une réévaluation périodique de l'ensemble, dont les aspects techniques (fig. 4).

Dr Giacomo Gastaldi

Pr Jacques Philippe

HUG, Service d'endocrinologie diabétologie hypertension et nutrition

Rue Gabrielle Perret Gentil, 1211 Genève 14

Giacomo.Gastaldi@hcuge.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Dr Gastaldi: Honoraires pour participation à la formation continue ou à des Advisory Boards de Sanofi, Lilly et NovoNordisk au cours des années 2014 et 2015. Pr Philippe: Subsidés de recherche de la part de Novo-Nordisk, honoraires pour participation à des Advisory Boards de la part de Lilly et Sanofi durant l'année 2015.

Messages à retenir

- ◆ La prescription d'une insulinothérapie constitue systématiquement un tournant
- ◆ Il existe un vaste choix d'insuline avec des formes semi-lentes, lentes et ultra-lentes, des formulations plus concentrées, des insulines mixées et des mélanges d'insuline et d'incrétine, sans compter les biosimilaires (générique de l'insuline)
- ◆ Les progrès réalisés par les nouvelles insulines (nombre d'injection, variabilité d'action et flexibilité) ne montrent pas de supériorité sur le contrôle glycémique vis-à-vis des insulines plus anciennes
- ◆ Il convient d'être attentif en cas d'insulinothérapie intensive à l'existence d'une perte progressive de la sensibilité aux hypoglycémies ; les conséquences sont sévères avec une perte de qualité de vie et une augmentation du nombre d'événements cardio-vasculaires
- ◆ La complexité du traitement par insuline demande au patient et au soignant une constante anticipation; afin d'identifier l'émergence des multiples facteurs pouvant influencer les besoins en insuline ou la capacité à gérer le traitement

Take-Home Message

- ◆ Die Verschreibung einer Insulintherapie ist immer ein Wendepunkt
- ◆ Es gibt eine breite Palette von Insulin mit halb langsamen Formen, langsamen und extrem langsamen, stärker konzentrierten Formulierungen, gemischten Insulinen und Insulinmischungen mit Inkretin, ohne die Biosimilars (Generika von Insulin)
- ◆ Der Fortschritt durch die neuen Insuline (Anzahl der Injektionen, Aktionsvariabilität und Flexibilität) zeigt keine Überlegenheit auf die glykämische Kontrolle gegenüber den älteren Insulinen
- ◆ Bei intensiver Insulintherapie muss auf das Vorhandensein eines fortschreitenden Verlustes der Empfindlichkeit für Hypoglykämien geachtet werden; die Folgen sind schwerwiegend mit einem Verlust an Lebensqualität und einer Erhöhung der Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen
- ◆ Die Komplexität der Insulintherapie verlangt vom Patienten und vom Pflegepersonal eine konstante Antizipation; zur Identifikation des Auftretens multipler Faktoren, die den Insulinbedarf oder die Kapazität die Behandlung zu ertragen beeinflussen

Références:

1. Siebenhofer, A., et al., Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): p. CD003287.
2. Le Floch, J.P., et al., Comparison of once- versus twice-daily administration of insulin detemir, used with mealtime insulin aspart, in basal-bolus therapy for type 1 diabetes: assessment of detemir administration in a progressive treat-to-target trial (ADAPT). *Diabetes Care*, 2009. 32(1): p. 32-7.
3. Kurtzhals, P., et al., Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*, 2000. 49(6): p. 999-1005.
4. Gidding, S.S., et al., Severe obesity associated with cardiovascular deconditioning, high prevalence of cardiovascular risk factors, diabetes mellitus/hyperinsulinemia, and respiratory compromise. *J Pediatr*, 2004. 144(6): p. 766-9.
5. Rys, P., et al., Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, pre-mixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2015. 52(4): p. 649-62.
6. Hopkinson, H.E., et al., Twice- rather than once-daily basal insulin is associated with better glycaemic control in Type 1 diabetes mellitus 12 months after skills-based structured education in insulin self-management. *Diabet Med*, 2015. 32(8): p. 1071-6.
7. Rosenstock, J., et al., Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(8): p. 734-41.
8. Edridge, C.L., et al., Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0126427.
9. Jelleyman, C., et al., The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*, 2015. 16(11): p. 942-61.