

Les nouvelles insulines

The new insulins

G. Krzentowski

Service d'Endocrinologie, C.H.U. de Charleroi, Polyclinique de La Madeleine

RESUME

La découverte et l'utilisation de l'insuline il y a plus de 80 ans est considérée comme une des avancées médicales les plus importantes du 20^{ème} siècle.

Des progrès rapides ont permis l'obtention d'insulines de plus en plus pures, puis "humaines" et présentant différents profils pharmaco-cinétiques.

Néanmoins, ces profils pharmaco-cinétiques des insulines rapides et retards conventionnelles étant assez éloignés des profils physiologiques de sécrétions de l'insuline, il est fort difficile, en utilisant ces insulines conventionnelles, d'obtenir un bon équilibre du diabète si ce n'est au prix d'un risque élevé de survenue d'hypoglycémies. Tant l'obtention de ce bon équilibre de diabète que l'évitement des hypoglycémies trop sévères et trop fréquentes sont indispensables afin, d'une part d'éviter l'apparition et l'évolution des complications micro- et macro-angiopathiques tant chez les diabétiques de type 1 que de type 2 et, d'autre part de garantir une qualité de vie satisfaisante à ces personnes diabétiques.

La mise à la disposition des analogues "rapides" lispro, aspart, glulisine (début d'action plus rapide et durée d'action plus brève que les insulines rapides classiques) et "retard" glargine et détémir (pharmaco-cinétique dépourvue de pics d'activité et coefficient de variabilité de résorption fort faible) a permis de s'approcher, plus aisément et avec moins de risque d'hypoglycémies, de ce contrôle métabolique optimal si essentiel. Des progrès sont bien entendu encore à réaliser pour améliorer la situation des personnes diabétiques insulino-traitées.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 241-5

ABSTRACT

The discovery and the use of insulin more than 80 years ago is considered one of the greatest medical breakthroughs of the 20th century. Very rapid progresses led to disposition of very pure and human insulins with different pharmacokinetic profiles.

Nevertheless the pharmacokinetics of those conventional rapid and long acting insulin were very far away from the physiological pattern of insulin secretion.

It is thus very difficult, using those conventional insulins to obtain a good metabolic control without a very high risk of hypoglycemia.

To obtain a good metabolic control and to limit frequent hypoglycemia is essential, on one hand to avoid the apparition and evolution of micro and macroangiopathic complications as well for type 1 as for type 2 diabetic patients, and, on the other hand to allow good quality of life for people with diabetes.

The use of rapid acting analogues lispro, aspart and glulisine (quicker and shorter action when compared to classical rapid acting insulin) and of long acting analogues glargine and detemir (pharmacokinetic profile without peak of action and very low intra subject coefficient of variability) allowed to reach more easily a good metabolic control with a low risk of hypoglycemia. Progresses are of course still needed to ameliorate the situation of insulin treated diabetic people.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 241-5

Key words : diabetes, insulin, insulin analogues

HISTORIQUE

La découverte et l'utilisation de l'insuline, il y a plus de 80 ans, est considérée comme une des avancées médicales les plus importantes du vingtième siècle¹.

Les modalités de fabrication des insulines se sont rapidement améliorées.

Dans les années 30 est apparue la première insuline à action prolongée : insuline Protamine Zinc², puis dans les années 50, l'insuline Neutrale Protamine

Hagedorn (NPH) et l'insuline Zinc (lente) qui ont dès lors été essentiellement utilisées dans le schéma d'insulinothérapie dite "classique" en deux injections/jour d'un mélange d'insuline à action rapide et insuline à action retard³.

Dans les années 80 sont apparues les insulines hautement purifiées puis humaines synthétisées grâce aux techniques du génie génétique.

Dans les années 90, l'étude DCCT pour le diabète de type 1⁴ et UKPDS pour le diabète de type 2⁵ ont confirmé ce que l'étude de J. Pirart⁶ avait déjà démontré : le rôle fondamental d'un bon équilibre du diabète pour prévenir l'apparition et/ou l'évolution des complications micro- et macro-angiopathiques du diabète.

L'apport essentiel de l'auto-contrôle sanguin, la place grandissante du schéma d'insulinothérapie de type basal prandial (ou physiologique) consistant en l'injection avant les repas d'insuline à action rapide et le plus souvent au coucher d'une insuline à action retard, la problématique des hypoglycémies ont mis en évidence les limites pharmaco-cinétiques des insulines classiques. Ceci a mené au développement des analogues à action rapide et retard des insulines.

ANALOGUES RAPIDES

Il existe actuellement 3 analogues rapides de l'insuline (Tableau) ; leurs profils pharmaco-cinétiques sont très similaires. Il s'agit des insulines lispro, aspart et glulisine. Ces analogues se présentent sous forme monomérique ou sous forme hexamérique très faiblement liées, ce qui explique leur profil d'action rapide et bref ; ils sont en effet absorbés moins de 30 minutes après leur injection sous-cutanée, ont un pic d'action 1 heure après l'injection et une durée d'action de 3 à 4 heures⁷⁻⁹. De plus, le coefficient de

variabilité chez les différents patients de ces analogues rapides est moins important que celui des insulines à action rapide conventionnelle⁷⁻⁹.

L'insuline lispro est obtenue en substituant en position 28 la proline par la lysine et en position 29 la lysine par la proline sur la chaîne B de l'insuline ; ceci réduit la tendance à la formation des hexamères de l'insuline et explique dès lors l'action fort rapide et brève de l'insuline lispro (Tableau).

L'insuline aspart est produite en remplaçant sur la chaîne B de l'insuline, l'acide aminé proline en position 28 par l'acide aspartique (Tableau).

Des études comparatives entre l'insuline lispro et l'insuline aspart montrent des profils pharmaco-cinétiques et pharmaco-dynamiques très similaires chez les patients diabétiques de type 1 adultes¹⁰. D'autres études ont montré des différences mineures entre ces deux analogues¹¹.

L'insuline glulisine est obtenue en remplaçant l'acide aminé lysine par l'asparagine en position 3 et en remplaçant l'acide aminé lysine en position 29 par la glutamine sur la chaîne B de l'insuline (Tableau).

Les études de pharmaco-dynamique et de pharmaco-cinétique montrent des propriétés similaires à l'insuline lispro¹².

L'insuline glulisine est en voie de commercialisation aux Etats-Unis et en Europe.

Le bénéfice retiré de l'usage des analogues rapides de l'insuline réside essentiellement dans leur facilité d'usage ; en effet, elles peuvent être utilisées dès le repas (alors que pour les insulines rapides classiques, un délai de 15 à 30 minutes est recommandé), voire même après le repas¹³ ce qui est

Tableau : Noms, profils pharmaco-cinétiques et modifications structurales des analogues de l'insuline.

Analogues de l'insuline	Début d'action	Pic	Durée d'action	Modifications structurales
Lispro (Humalog®)	5 à 20 minutes	30 à 90 minutes	3 à 4 heures	Chaîne B de l'insuline. Position 28 → proline à lysine. Position 29 → lysine à proline.
Aspart (Novrapid®)	5 à 20 minutes	30 à 90 minutes	3 à 4 heures	Chaîne B de l'insuline. Position 28 → proline à acide aspartique.
*Glulisine (Apidra®)	5 à 20 minutes	30 à 90 minutes	3 à 4 heures	Chaîne B de l'insuline. Position 3 → lysine à asparagine. Position 29 → lysine à glutamine.
Aspart 30 % + Aspart Protamine 70 % (Novomix 30®)	5 à 20 minutes	90 à 120 minutes	16 à 20 heures	/
Glargine (Lantus®)	180 à 240 minutes	/	20 à 24 heures	Chaîne A de l'insuline. Position 21 → asparagine à glycine. Chaîne B de l'insuline. 2 arginines ajoutées à la partie C terminale.
*Détémir (Lévémir®)	120 à 240 minutes	/	20 heures	Chaîne B de l'insuline. Position 30 → thréonine à acide myristique.

*Pas encore disponible en Belgique.

particulièrement pratique notamment pour les enfants et adolescents. Elles permettent de réduire l'hyperglycémie postprandiale immédiate et l'hypoglycémie postprandiale lointaine, ce qui est à la fois utile et confortable pour les patients diabétiques¹⁴. Par contre, l'amélioration de l'équilibre métabolique global semble assez limité si l'on compare l'usage des analogues rapides en préprandial à celui de l'insuline rapide conventionnelle¹⁵.

ANALOGUES RETARD

L'insuline basale idéale devrait agir 24 heures, ne pas présenter de pic d'action et avoir un coefficient de variabilité fort faible.

Les insulines retard conventionnelles ne correspondent pas parfaitement à ce type de profil.

Par contre, les analogues retard (glargine et détémir) correspondent nettement mieux à ce profil idéal (Tableau).

L'insuline glargine est obtenue en remplaçant sur la chaîne A de l'insuline l'acide aminé asparagine en position 21 par une glycine et par le fait que deux arginines sont ajoutées à la partie C-terminale de la chaîne B de l'insuline. L'insuline glargine est légèrement acide et d'un aspect transparent (ce qui est différent des insulines retard conventionnelles).

Suite à son injection sous-cutanée, l'insuline glargine est neutralisée et forme des micro-précipités qui se dissocient très lentement et de manière très régulière et prédictible.

Du fait de sa pharmacocinétique très favorable, l'usage de l'insuline glargine au coucher, lorsqu'elle est comparée à l'usage de l'insuline NPH, s'accompagne de moins d'hypoglycémies nocturnes et de l'obtention d'une meilleure glycémie au lever^{17,18}.

L'insuline détémir est obtenue en remplaçant en position 30 de la chaîne B de l'insuline la thréonine par l'acide myristique un acide gras en chaîne C14 (Tableau).

Suite à son injection sous-cutanée, l'insuline détémir se lie à l'albumine via la chaîne d'acides gras et l'insuline est dès lors résorbée de manière lente, progressive et prédictible. La durée d'action de l'insuline détémir serait de l'ordre de 20 heures nécessitant peut-être deux injections/jour de cette insuline basale¹⁹.

L'usage clinique de cette insuline Détémir montre une réduction du risque d'hypoglycémies nocturnes et une glycémie à jeun plus prédictible lorsqu'elle est comparée chez les diabétiques de type 1 à l'usage de l'insuline NPH²⁰.

Par ailleurs, des résultats préliminaires sembleraient montrer que l'usage de l'insuline Détémir éviterait la prise de poids rencontrée avec les autres

insulines ; ceci demande bien entendu confirmation²¹.

INSULINES PRE MELANGEES

Les insulines pré-mélangées contenant un analogue rapide sont déjà sur le marché en Belgique (Novomix® 30) (Tableau) ou sont en préparation pour un futur plus ou moins proche. Utilisée chez des patients diabétiques de type 2, ce type d'insuline ne modifie pas le taux moyen de l'HbA1c mais réduit les pics d'hyperglycémie postprandiale²².

ANALOGUES DE L'INSULINE ET MITOGENICITE ?

La problématique de l'éventuel effet mitogène des analogues de l'insuline semble essentiellement liée à l'usage de l'insuline glargine du fait de ses propriétés de liaison aux récepteurs IGF1. En effet, l'insuline glargine a une affinité pour le récepteur IGF1 plus élevée que les autres insulines conventionnelles ou que les autres analogues actuellement disponibles²³.

Les implications de ces résultats ne sont pas claires ; en effet, une majorité des études tant *in vitro* qu'*in vivo* ne semble pas démontrer d'effet délétère lié à l'usage de l'insuline glargine. Néanmoins, la plus grande affinité pour le récepteur IGF1 pourrait théoriquement promouvoir le développement de la rétinopathie, de la néphropathie et de certaines tumeurs²³.

Il faut rappeler que des effets défavorables n'ont jamais été à ce jour démontrés.

USAGE DES ANALOGUES PENDANT LA GROSSESSE

L'usage des analogues de l'insuline pendant la grossesse a été étudié essentiellement, malheureusement, de manière rétrospective et des données d'études prospectives sont manifestement manquantes. Néanmoins, de l'évaluation de ces données, il semblerait que l'usage des analogues d'insuline pendant la grossesse ne pose pas problème. Il pourrait néanmoins exister une restriction quant à l'usage de l'insuline glargine vu ses capacités de liaison aux récepteurs IGF1. De ce fait, et sans que cela n'ait jamais été établi, la majorité considère que l'on peut utiliser sans restriction les analogues des insulines pendant la grossesse sous réserve éventuelle de l'usage de l'insuline glargine²⁴.

USAGE DES ANALOGUES DE L'INSULINE CHEZ LES ENFANTS

L'usage des analogues et plus particulièrement des analogues rapides des insulines semble très intéressant chez les enfants leur permettant de ne pas attendre, entre l'injection et la prise du repas, voire même d'injecter l'insuline dès après le repas¹³. Même s'il n'y a pas eu d'étude spécifique concernant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des analogues des insulines chez les enfants, il semblerait

que les résultats obtenus chez ceux-ci soient très similaires à ceux obtenus chez les adultes²⁴.

ANALOGUES DES INSULINES ET POMPE A PERFUSION SOUS-CUTANEE D'INSULINE

L'usage des analogues rapides tant lispro qu'aspart des insulines est recommandé lorsqu'un patient, diabétique de type 1, est traité par pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline.

En effet, divers auteurs^{24,25} ont montré que l'usage des analogues rapides comparés à l'insuline rapide conventionnelle permet l'obtention d'un meilleur équilibre métabolique et une réduction de la fréquence des hypoglycémies lors de l'usage des analogues rapides dans la pompe.

FUTUR DE L'INSULINOTHERAPIE

Depuis la découverte et l'utilisation clinique de l'insuline il y a plus de 80 ans, des progrès majeurs ont été réalisés quant à la purification, la production et les formulations pharmaco-cinétiques des insulines. Les analogues des insulines permettant l'obtention de profil pharmaco-cinétique et pharmaco-dynamique proche de la physiologie sont sans aucun doute un progrès important.

Néanmoins, la situation des patients diabétiques utilisant l'insuline pourrait encore être grandement améliorée notamment en trouvant des voies d'administration de l'insuline évitant les injections.

La voie orale (Oralin®, Rapid Mist®) est à l'étude avec, pour l'instant, des résultats encore très préliminaires²⁶.

La voie intrapulmonaire, par aérosol, semble déjà plus avancée avec nettement plus d'études mais avec encore beaucoup de questions sur l'usage à long terme de cette voie d'administration²³.

CONCLUSIONS

Les preuves concernant l'importance fondamentale d'un bon contrôle métabolique tant dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2⁴⁻⁶ ont amené les cliniciens à être de plus en plus exigeants vis-à-vis de leurs patients quant à la qualité du contrôle de leur diabète.

L'usage raisonné et raisonnable des analogues rapides et retards des insulines a sans aucun doute permis de faciliter l'obtention d'un meilleur contrôle métabolique^{23,24}.

Néanmoins, le combat journalier de toutes les personnes impliquées dans le diabète (les patients et leur entourage, les professionnels de la santé, les associations du diabète, le pouvoir politique, les médias, etc.) est de faire en sorte que les moyens mis à la

disposition des personnes diabétiques soient de fait disponibles et utilisés au mieux afin d'améliorer la quantité et la qualité de vie de ces personnes diabétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rosenfeld L : Insulin : discovery and controversy. Clin Chem 2002 ; 48 : 2270-88
2. Joslin EP : A Diabetic manual for the mutual use of doctor and patient. 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1941
3. Jackson RL : Historical background. In : Jackson RL, Guthrie RA, eds. The physiological management of diabetes in children. New York, Medical Examination Publishing, 1986 : 6-16
4. 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
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352 : 837-53
6. Pirart J : Diabetes mellitus and its degenerative complications : a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978 ; 1 : 68-188
7. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL *et al* : (Lys (B28), Pro (B29)) – human insulin : a rapidly absorbed analogue of human insulin. Diabetes 1994 ; 43 : 396-402
8. Simpson KL, Spencer CM : Insulin aspart. Drugs 1999 ; 57 : 759-65
9. Barlocco D : Insulin glulisine Aventis Pharma. Curr Opin Investig Drugs 2003 ; 4 : 1240-4
10. Hedman CA, Lindston T, Arnqvist HJ : Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. Diabetes Care 2001 ; 1120-1
11. Homko C, Deluzio A, Jimenez C *et al* : Comparison of insulin aspart and lispro, pharmacokinetic and metabolic effect. Diabetes Care 2003 ; 26 : 2027-31
12. Becker R, Frick A, Wessels D *et al* : Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new, rapidly-acting insulin analog, insulin glulisine (abstract). Diabetes 2003 ; 52 (Suppl 1) : 471
13. Danne T, Aman J, Schober E *et al* : A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type I diabetes. Diabetes Care 2003 ; 26 : 2359-64
14. Anderson Jr 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 : 265-70
15. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B *et al* : Improved glycaemic control with insulin aspart : a multicenter randomized doubleblind crossover trial in type I diabetic patients. Diabetes Care 1998 ; 21 : 1904-9
16. McKeage K, Goa KL : Insulin glargine : a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type I and II diabetes mellitus. Drugs 2001 ; 61 : 1599-624
17. Gerich JE : Insulin glargine : long-acting basal insulin analog for improved metabolic control. Curr Med Res Opin 2004 ; 20 : 31-7

18. Yki-Jarvinen H, Dressler AN, Ziemer M : Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type II diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1130-6
19. Kurtzhals P : Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue : the pharmacology of insuline detemir. *Int J Obes* 2004 ; 28 (Suppl 2) : S23-8
20. 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 : 590-6
21. Fritsche A, Haring H : At last, a weight neutral insulin ? *In J Obes* 2004 ; 28 (Suppl 2) : S41-6
22. Roach P, Yue L, Arora V : Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 study group. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1258-61
23. Oknine R, Bernbaum M, Arshag D : Mooradiane. A critical appraisal of the role of Insulin Analogues in the Management of Diabetes Mellitus. *Drugs* 2005 ; 65 : 325-40
24. Hirsch IB : Insulin Analogues. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 174-83
25. Colquitt J, Royle P, Waugh N : Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion ? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003 ; 20 : 863-6
26. Still JG : Development of oral insulin : progress and current status. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ; 18 (Suppl 1) : S29-37

Correspondance et tirés à part :

G. KRZENTOWSKI
C.H.U. de Charleroi, Polyclinique de La Madeleine
Service d'Endocrinologie
Rue Borfilet 12A
6040 Jumet

Travail reçu le 12 avril 2005 ; accepté dans sa version définitive le 14 juin 2005.