

Lantus[®] et Levemir[®] – deux nouveaux analogues d'insulines à effet prolongé

Daniel Konrad, Michael Steigert* et Eugen J.Schoenle

Département d'endocrinologie et diabétologie, Clinique pédiatrique universitaire Zurich

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

La découverte de l'insuline par Banting et Best en 1922 a révolutionné le traitement du diabète type 1. Les insulines purifiées d'origine animale utilisées initialement n'avaient toutefois qu'une durée d'action très courte de quelques heures. Pour couvrir complètement les besoins en insuline d'un patient avec un diabète de type 1, des injections étaient nécessaires toutes les 4 à 6 heures. Hagedorn a développé en 1936 la première insuline à effet retard (Protamin-insuline) qui a été ensuite améliorée en insuline NPH (NPH: Neutral Protamin Hagedorn) (p.ex. Insulatard[®], Humulin N[®], etc). L'adjonction de NPH retarde l'absorption des molécules d'insuline à partir du tissu adipeux sous-cutané dans le sang. De façon similaire, l'adjonction de zinc (suspensions d'insuline-zinc, p.ex. Lente[®], Semi-Lente[®] etc) ralentit l'absorption de l'insuline.

L'utilisation de ces insulines retard garantissait une couverture complète des besoins nocturnes en insuline et a rendu possible le schéma classique à deux injections. Néanmoins, le profil d'activité de ces insulines n'est pas idéal, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, car 4 à 5 heures après l'injection d'une insuline NPH apparaissent des pointes de concentration plasmatique qui peuvent provoquer des hypoglycémies surtout la nuit. Une augmentation de la dose n'augmentant non seulement la durée de l'effet, mais aussi l'effet maximal, l'amélioration de la glycémie matinale est limitée par l'apparition d'hypoglycémies nocturnes. De plus, il était très difficile de prédire l'effet des insulines retard disponibles jusqu'ici en raison de leur absorption très variable; c'était le cas tout particulièrement pour les suspensions d'insuline-zinc. Le développement de nouvelles insulines avec un profil d'action plus stable et plus long était souhaitable depuis longtemps. Leur réalisation a été

possible grâce à la technologie génétique moderne et deux nouveaux analogues d'insulines à effet retard sont apparues sur le marché suisse ces deux dernières années. Nous voulons présenter ici les premières expériences avec ces deux insulines chez des enfants et adolescents.

Lantus[®] (Glargin)

Lantus[®], fabriqué par la maison Aventis, a été la première de ces deux insulines à effet prolongé. Lantus[®] se distingue de l'insuline native humaine par deux changements de la structure: en position 21 de la chaîne A, l'arginine a été remplacée par la glycine et à la terminaison C de la chaîne B ont été ajoutées deux molécules d'arginine. Par cela on obtient un changement du point isoélectrique et de la solubilité de la molécule: dans un milieu à pH acide, Glargin est en solution, dans le tissu sous-cutané à pH neutre il forme des microcristaux. En raison du pH acide de la solution de Lantus[®], celle-ci ne peut être mélangée à d'autres insulines (à pH neutre).

Le profil d'activité de Lantus[®] diffère sensiblement de celui des insulines NPH. Alors que l'effet maximum des insulines NPH est atteint 3 à 6 heures après l'injection sous-cutanée pour ensuite – en particulier chez les enfants plus jeunes – diminuer rapidement, Lantus[®] montre un profil d'action plus plat sans véritable pointe de la concentration plasmatique. De plus, l'effet peut durer jusqu'à 24 heures après l'injection. Lantus[®] présente donc le profil presque parfait d'une insuline de base et est le complément idéal aux analogues d'insulines rapides (Aspart ou Lispro) pour le schéma d'insulinothérapie de type basal-bolus. Mais l'effet de Lantus[®] ne dure pas 24 heures chez tous les patients, notamment chez les jeunes adolescents, ce qui se manifeste par une augmentation de la glycémie en fin d'après-midi (lors d'injection de Lantus[®] au coucher). Chez ces patients, Lantus[®] doit être injectée en deux fois pour garantir une couverture ininterrompue des besoins en insuline.

À la Clinique pédiatrique de Zurich nous avons utilisé Lantus[®] pour la première fois dans le cadre d'une étude multicentrique en phase 3. Des adolescents et des adultes réglés avec un schéma basal-bolus reçurent après randomisation ou bien Lantus[®] ou, comme avant, une insuline NPH. Chez la majorité des patients du groupe Lantus[®] s'établit rapidement une amélioration significative des glycémies matinales et les fluctuations parfois très marquées et erratiques des glycémies matinales furent nettement stabilisées. En outre, le nombre d'hypoglycémies nocturnes et matinales diminua. Mais tous les patients ne semblaient pas profiter du changement pour Lantus[®]. Surtout pour les patients avec des besoins en insuline variant d'un jour à l'autre, pour les adolescents très sportifs par exemple, Lantus[®] s'est avéré plutôt désavantageux, une diminution à court terme de l'insuline basale déjà injectée n'étant pas possible. Dans ces situations la sensibilité accrue à l'insuline lors d'une activité sportive peut éventuellement être corrigée par une réduction de l'insuline rapide ou par un apport accru en hydrates de carbone.

Les études cliniques chez des adultes et des adolescents avec un diabète de type 1 ont démontré, en comparaison avec les insulines NPH, une diminution significative des hypoglycémies nocturnes, par contre en général pas d'amélioration des valeurs de HbA1c.

Levemir[®] (Detemir)

L'effet retard d'un analogue d'insuline était jusqu'ici dépendant de sa vitesse d'absorption depuis le tissu adipeux sous-cutané dans le sang. Ce n'est pas le cas pour Levemir[®], développé par la firme NovoNordisk. Contrairement à tous les autres insulines à effet prolongé, après injection sous-cutanée Levemir[®] est rapidement absorbé dans le sang, se fixe là à l'albumine d'où elle n'est ensuite que lentement libérée. On obtient cette fixation à l'albumine par la modification suivante de la molécule de l'insuline: la thréonine en position 30 de la chaîne B a été supprimée, la lysine en position 29 acétylée. Cet acide gras C14 ajouté permet la fixation de l'insuline à l'albumine. D'après notre expérience, Levemir[®] ne se laisse pas mélanger avec des insulines rapides, ces dernières semblent en effet perdre leur action rapide. En outre Levemir est une solution claire, ce qui représente un risque de confusion, toutes les insulines retard se présentant jusqu'ici sous

* Adresse actuelle: Kinderklinik, Kantonsspital, Spitäler Chur AG, Chur

| Avantages | Désavantages |
|--|--|
| profil d'activité plus stable sans véritable pointe d'activité | ne peuvent être mélangées à d'autres insulines |
| glycémies matinales meilleures | risque de confusion avec les insulines rapides |
| moins d'hypoglycémies | maniabilité limitée en cas d'activité sportive |

Tableau: Avantages/désavantages de Levemir® et Lantus® en comparaison avec l'insuline NPH

forme trouble; il en va de même pour Lantus®. Un désavantage majeur des insulines NPH est l'absorption individuellement irrégulière depuis le tissu adipeux sous-cutané, cause d'hypoglycémies imprévisibles. Ces fluctuations de l'absorption sont presque inexistantes chez Levemir®. En résultent des profils de la glycémie nocturne plus stables. Comme pour Lantus® l'effet peut durer jusqu'à 24 heures après l'injection. Mais pour Levemir® aussi l'effet peut être, pour une partie des patients, plus court, nécessitant dans ces cas deux injections par jour.

Levemir® est enregistré en Suisse depuis le 1^{er} mars 2004, mais nous avons pu acquérir de l'expérience avec cette nouvelle insuline à effet prolongé synthétique dans le cadre d'une étude clinique en phase III. Comme pour Lantus® chez la plupart des adolescents qui recevaient Levemir®, nous avons obtenu une amélioration rapide et significative des glycémies matinales et les fluctuations parfois très marquées et erratiques des glycémies matinales se sont nettement stabilisées. En outre le nombre d'hypoglycémies nocturnes et matinales a diminué. Ces observations concordent avec plusieurs études cliniques faites chez des patients adultes avec un diabète de type 1.

Chez les petits enfants aussi nous avons fait jusqu'ici de bonnes expériences avec Levemir®. D'importantes fluctuations de la glycémie sont caractéristiques pour cette tranche d'âge, ce qui rend un bon contrôle de la glycémie très difficile chez une partie de ces patients avec le schéma à deux injections pratiqué jusqu'ici. Une des raisons principales de ces fluctuations est l'absorption individuellement très irrégulière déjà mentionnée des insulines NPH spécialement chez les petits enfants. Chez ces enfants nous séparons l'injection vespérale, c'est à dire une dose d'un analogue d'insuline rapide (p.ex. insuline Aspart ou Lispro) avant le souper et Levemir® au coucher. L'injection matinale consiste en un mélange d'insuline normale et insuline NPH. Ce schéma respecte le besoin

des enfants d'avoir des goûters. Les glycémies se stabilisent souvent aussi pendant la journée et les hypoglycémies sont moins fréquentes, surtout la nuit. Cela peut notamment résulter en une amélioration de la situation sociale et familiale, les fluctuations imprévisibles de la glycémie chez l'enfant provoquant fréquemment une situation de stress chez les parents. Des observations à plus long terme seront cependant nécessaires pour pouvoir évaluer de façon concluante l'effet de ces nouvelles stratégies sur le contrôle de la glycémie et les valeurs de HbA1c. Les premières expériences laissent entrevoir une amélioration.

Selon nos premières expériences Levemir® semble mieux convenir que Lantus® aux patients avec un besoin journalier en insuline très variable, p.ex. aux adolescents sportifs. Cela est possiblement en relation avec l'absence de dépôt sous-cutané.

Conclusions

Le traitement des enfants et des adolescents avec l'insuline ne doit pas être sous-estimé et peut parfois s'avérer être une tâche difficile. Il est important d'adapter individuellement les différents schémas thérapeutiques à chaque patient. Chez les petits enfants des injections journalières répétées ne sont pas souhaitables, bien que cela serait plus adapté à leur besoin de repas intermédiaires. Dans ces cas a fait ses preuves l'injection matinale d'un mélange individuel composé d'une insuline rapide et d'une insuline NPH qui permet de couvrir le petit-déjeuner, le repas de midi ainsi que les goûters du matin et de l'après-midi. Mais chez une partie des patients apparaissent, en raison de l'absorption irrégulière de l'insuline NPH, des fluctuations de la glycémie presque incontrôlables. Chez des plus grands enfants et adolescents sous insuline NPH peuvent apparaître, pour la même raison, des hypoglycémies imprévisibles surtout la nuit. Dans ces cas, les nouvelles insulines synthétiques à effet prolongé

gé Lantus® et Levemir® peuvent être utiles, car l'absence de fluctuations de l'absorption résulte en un profil de la glycémie nocturne plus stable. Les nouveaux analogues d'insuline Lantus® et Levemir® ne remplacent donc pas l'insuline NPH, mais sont à considérer comme un complément à celles-ci.

Références

Voir texte allemand.