



Les types d'insuline

par Michel Pitre

– « J'ai vu dans un site qu'il existait plusieurs types d'insuline, est-ce vraiment différent d'un type à l'autre ?

– Existe-t-il une insuline que je pourrais m'administrer une fois par jour ?

– La fille de mon voisin est diabétique, elle a 16 ans et fait du sport comme moi; elle s'administre de l'insuline en fonction de ce qu'elle mange. Ça s'appelle de l'Humalog®. Pourrais-je en avoir moi aussi ?

– Que pensez-vous de l'insuline administrée par le nez ou la bouche ?

– Y a-t-il des insulines qui font moins engraisser ? »

Depuis la première fois qu'elle a été administrée en 1922, l'insuline tient une place prépondérante dans le traitement du diabète^{1,2}. Pour les 60 années qui suivront, l'insuline proviendra de source animale, soit du pancréas de bœuf ou de porc. Ces insulines d'origine animale déclenchaient la formation d'anticorps anti-insuline chez la majorité des patients, entraînant ainsi des risques de réaction cutanée, d'irrégularité glycémique et de résistance immunologique. Depuis le début des années 80, on utilise surtout l'insuline humaine dérivée de la technologie de l'ADN recombiné (biosynthétique) ou de la modification chimique de l'insuline de porc (semisynthétique)¹. L'insuline animale est progressivement retirée du marché, et sa production devrait cesser complètement en 2003 (Iletin®, donnée interne de Eli Lilly Canada).

Afin de ralentir la vitesse d'absorption de l'insuline, du zinc (insuline lente et ultralente) ou un antago-

Malgré un traitement hypoglycémiant optimal et une assez bonne observance des recommandations de la nutritionniste, l'équilibre glycémique de Denis n'est pas optimal. Il en est maintenant à l'étape de l'insulinothérapie. Quels types d'insuline répondent le mieux à ses besoins ?

Internaute invétéré, Denis avait d'ailleurs plein de questions à ce sujet le mois dernier lorsque vous avez abordé le sujet de l'instauration de l'insulinothérapie.

niste de l'héparine (*Neutral protamine Hagedorn* ou NPH) est ajouté à l'insuline. Les insulines sont ainsi classées selon leur durée d'action (*tableau I* et *figure 1*)^{1,3}. Il est important de mentionner que seulement deux compagnies se partagent la fabrication et la mise en marché de l'insuline; ces compagnies sont Eli Lilly (*Humulin® R, N, L* et *U* ainsi qu'*Humalog®*) et Novo Nordisk (*Novolin® ge Toronto, NPH Lente* et *Ultralente*).

Les insulines sont offertes en cartouches (stylo) ou en fioles (seringue) (*tableau I*).

Les insulines prémélangées (insuline rapide mélangée avec de l'insuline intermédiaire) ont quant à elles un début d'action de 30 minutes, un pic d'activité de 2 à 12 heures et une durée d'action de 18 à 24 heures selon le type de mélange utilisé et la proportion d'insuline rapide qu'elles contiennent³.

L'insuline à action rapide

L'insuline à action rapide est nommée encore souvent, à tort, insuline régulière ou ordinaire, en référence à l'insuline humaine sécrétée par le pancréas dans des conditions physiologiques. Le pic d'action de l'insuline physiologique augmente rapidement

de 30 à 60 minutes après un repas riche en hydrates de carbone, ce qui ne permet qu'une augmentation minime de la glycémie après le repas chez le non-diabétique¹. Malheureusement, l'insuline à action rapide ne peut prétendre à de telles propriétés!

Il est fort probable que vous choisirez de prescrire à Denis une insuline à action rapide. Il faudra lui recommander de se l'administrer autant que possible 30 minutes avant les repas et de prendre une collation trois heures après l'injection afin d'éviter l'hypoglycémie associée au pic d'action prolongé (deux à quatre heures)^{1,3}.

L'insuline à action très rapide : l'insuline lispro

L'insuline lispro (*Humalog®*) est un analogue synthétique de l'insuline humaine qui comporte une légère modification de la séquence d'acides aminés de sa chaîne bêta; la proline est remplacée par la lysine, d'où le nom de lispro. Cette modification confère à l'insuline lispro des caractéristiques pharmacocinétiques particulières. Son début d'action est très rapide (moins de 15 minutes), son pic d'action est devancé (une à deux

Le Dr Michel Pitre, omnipraticien, est chargé d'enseignement clinique à l'unité de médecine familiale de la Cité de la Santé de Laval.

Tableau I

Les divers types d'insuline

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action	Présentation	
				Fiole	Cartouche pour stylo
■ Très rapide Humalog®	5 à 15 min	1 à 2 h	3 à 4 h	Oui	Oui
■ Rapide Humulin® R Novolin® ge Toronto	30 à 40 min	2 à 4 h	6 à 8 h	Oui Oui	Oui Oui
■ Intermédiaire Humulin® N Novolin® ge NPH	1 à 2 h	5 à 7 h	13 à 18 h	Oui Oui	Oui Oui
Humulin® L Novolin® ge Lente	1 à 3 h	4 à 8 h	13 à 20 h	Oui Oui	Non Non
■ Prolongée Humulin® U Novolin® ge Ultralente	2 à 4 h	8 à 10 h	18 à 30 h	Oui Oui	Non Non

heures), et sa durée d'action est plus brève (trois à quatre heures). L'insuline lispro s'utilise à la place de l'insuline ordinaire à dose équivalente et fait partie principalement du traitement insulinaire des patients atteints du diabète de type 1 devant se donner de multiples injections^{1,5,6}.

Pourquoi choisir de prescrire l'insuline lispro à Denis ?

Denis est un sportif: l'hiver, il joue au hockey en soirée; l'été, il fait du vélo de montagne, souvent en fin d'après-midi...

Lorsque l'activité physique est effectuée plus de deux heures après les repas, les risques d'hypoglycémie sont moins élevés avec l'insuline lispro qu'avec l'insuline ordinaire^{1,5}. Par contre, lorsque l'exercice est fait moins de deux heures après l'injection, la dose de lispro peut être réduite de moitié.

Denis s'inquiète de la prise de poids.

Le pic d'action et la durée d'action prolongée de l'insuline ordinaire obligent souvent le patient à prendre une collation pour éviter les hypoglycémies. Ce n'est pas nécessaire avec l'insuline lispro^{1,6}.

De plus, en raison de son travail, Denis ne peut pas toujours prendre ses repas à heure fixe et mange parfois sur le pouce...

L'insuline lispro offre une souplesse sur le plan de l'horaire d'administration et peut être administrée immédiatement avant le repas, ce qui améliore la qualité de vie des patients. La dose d'insuline lispro peut ainsi être ajustée plus facilement selon le contenu en glucides des repas. L'insuline lispro, données probantes à l'appui, entraîne une diminution plus

importante de la glycémie postprandiale que l'insuline ordinaire⁶. Ajoutons que le taux d'hémoglobine glyquée est plus bas et que le nombre d'hypoglycémies graves, en particulier nocturnes, est moins important avec l'insuline lispro qu'avec l'insuline ordinaire^{1,6}. Il n'a pas été démontré que l'insuline lispro est meilleure pour prévenir les complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie)¹.

L'insuline à action intermédiaire

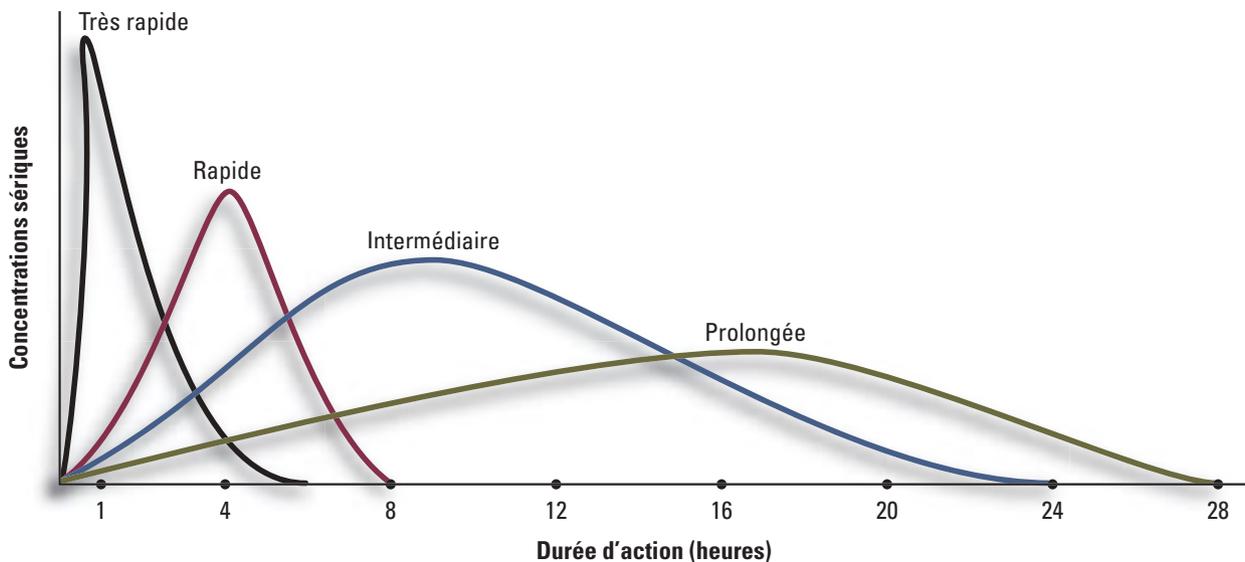
L'insuline Novolin® NPH ou l'insuline Humulin® N sont les insulines à action intermédiaire les plus utilisées. Sur le plan pharmacologique, les insulines lentes sont similaires aux autres insulines à action intermédiaire. Il n'a pas été établi que l'insuline lente améliore davantage la maîtrise glycémique que l'insuline NPH ou Humulin® N¹. De plus, l'insuline

L'insuline lispro s'utilise à la place de l'insuline ordinaire à dose équivalente.

Repère

Figure 1

Durée d'action et concentrations sériques des insulines



lente n'est pas offerte en cartouches (tableau I).

Des études cliniques ont montré qu'il vaut mieux administrer l'insuline NPH ou Humulin® N au coucher plutôt qu'au souper pour contrer l'effet de fin de nuit (« phénomène de l'aube ») et certains effets hormonaux, dont ceux de l'hormone de croissance, ce qui améliore les glycémies à jeun¹. L'insuline NPH ou Humulin® N sera administrée à 21 h plutôt qu'à 18 h pour retarder le pic d'action et éviter ainsi qu'il ait lieu à 3 h du matin.

Vous déciderez peut-être de faire cette recommandation à Denis lorsque vous lui prescrirez de l'insuline NPH ou Humulin® N.

L'insuline à action prolongée

Les insulines à action prolongée (Humulin® U, Novolin® ge Ultralente) sont des insulines très inhomogènes

qui ne sont offertes qu'en fioles. Les patients doivent les mélanger pour les rendre homogènes avant de se les administrer. À cause de ces caractéristiques, les insulines à action prolongée ont une durée d'action très variable (40 % de variabilité intra-individuelle et interindividuelle)⁷, allant de 18 à 36 heures, et un pic d'action très imprévisible. Ces insulines devraient être réservées aux patients souffrant du diabète de type 1 comme insuline basale; elles ont l'avantage de n'être administrées qu'une seule fois par jour et de pouvoir être injectées soit le matin, soit

au coucher. Les insulines à action prolongée font partie du traitement du diabète de type 1 et n'ont aucune place dans le traitement du diabète de type 2.

Les insulines à action prolongée ne seront donc pas envisagées pour l'insulinothérapie de Denis puisqu'il a, on se le rappelle, un diabète de type 2, et n'a pas besoin d'une insuline basale.

Les insulines prémélangées

Les insulines prémélangées permettent au patient d'avoir moins d'injections à se faire dans la journée.

Des études cliniques ont montré qu'il vaut mieux administrer l'insuline NPH ou Humulin® N au coucher plutôt qu'au souper pour contrer l'effet de fin de nuit (« phénomène de l'aube ») et certains effets hormonaux, dont ceux de l'hormone de croissance, ce qui améliore les glycémies à jeun.

Les insulines à action prolongée font partie du traitement du diabète de type 1 et n'ont aucune place dans le traitement du diabète de type 2.

Repères

Tableau II

Insulines prémélangées disponibles

	Novolin®	Humulin®	Fiole	Cartouche
10/90	√			√
20/80	√	√		√
30/70	√	√	√	√
40/60	√			√
50/50	√			√
Humalog®		√		√
Mix 25™				√

Elles se composent d'un mélange d'insuline rapide (Humulin® R ou Novolin® Toronto) et d'insuline intermédiaire (Humulin® N ou Novolin® NPH)⁴. Ces insulines sont offertes en diverses concentrations (exemple : insuline 30/70 composée de 30 % d'insuline rapide et de 70 % d'insuline intermédiaire) (tableau II). Le mélange d'insuline intermédiaire et d'insuline à action rapide n'entrave pas l'absorption ni l'activité pharmacologique de l'insuline rapide, contrairement à l'insuline lente ou ultralente, qui retarde son début d'action^{1,7}.

Idéalement, l'insuline prémélangée ne doit être prescrite qu'une fois que les doses d'insuline sont stabilisées, mais elle peut être introduite dès le départ dans l'insulinothérapie des patients atteints du diabète de type 2 afin de simplifier le traitement et (ou) d'en améliorer l'observance. Parce qu'elles offrent une moins grande

flexibilité dans l'ajustement des doses, les insulines prémélangées devraient être réservées aux patients atteints du diabète de type 2, notamment à ceux qui ont des atteintes (visuelles, motrices ou cognitives) les empêchant de préparer l'insuline^{1,3}. Elles ne devraient jamais être prescrites aux patients atteints du diabète de type 1 (voir l'article de la D^{re} Hélène Long intitulé « L'amorce de l'insulinothérapie : comment s'y prendre ? », dans ce numéro).

Les nouvelles insulines

Deux nouveaux types d'insuline feront sous peu partie des options insulinothérapeutiques offertes aux diabétiques : l'une à action **rapide**, l'insuline aspart, et l'autre à action **prolongée**, l'insuline glargine (HOE 901).

L'**insuline aspart** diffère de l'insuline humaine dans sa composition au

niveau de la chaîne bêta, où la proline est remplacée par l'acide aspartique, ce qui modifie le début d'action, qui est d'environ 10 à 20 minutes, et le pic sérique, qui est d'environ 45 minutes^{1,8}. L'insuline aspart est une insuline analogue à début d'action très rapide (commercialisée par Novo Nordisk) au même titre que l'insuline lispro (Humalog®, commercialisée par Eli Lilly). Les études qui l'ont comparée à l'insuline Novolin® ge Toronto ont montré que la maîtrise glycémique est supérieure, et ce, de façon statistiquement significative, chez les sujets atteints du diabète de type 1. Ses avantages semblent similaires à ceux de l'insuline lispro⁸.

L'**insuline glargine** est un analogue de l'insuline humaine auquel on a ajouté deux molécules d'arginine. Cette modification permet à cette insuline de précipiter dans les tissus sous-cutanés une fois injectée, retardant ainsi l'absorption et, par conséquent, allongeant la durée d'action. Le niveau sérique maximal est atteint après deux heures et se maintient pendant 20 à 30 heures environ⁹. Cette insuline est homogène (soluble et claire) et n'a pas besoin d'être mélangée avant l'injection, ce qui réduit la variabilité interindividuelle et intra-individuelle qui caractérise les insulines ultralentes qu'on trouve sur le marché. L'insuline glargine n'ayant pas de pic sérique, il a été démontré que les personnes atteintes du diabète de type 1 qui se l'administrent comme insuline basale ont moins d'hypoglycémies¹⁰.

L'insuline glargine est une insuline aux propriétés très intéressantes comme insuline basale pour les patients souffrant du diabète de type 1. Ce n'est pas vraiment une option pour Denis, qui souffre du diabète de type 2, car son pancréas fonctionne encore, même s'il ne fonctionne pas parfaitement, et il n'a

Parce qu'elles offrent une moins grande flexibilité dans l'ajustement des doses, les insulines prémélangées devraient être réservées aux patients atteints du diabète de type 2, notamment à ceux qui ont des atteintes (visuelles, motrices ou cognitives) les empêchant de préparer l'insuline.

Repère

formation continue

donc pas besoin d'insuline basale.

Voies de rechange à l'injection sous-cutanée d'insuline

Depuis les tout premiers débuts de l'insuline, on s'est intéressé à d'autres voies d'administration (transdermique, orale, nasale, intestinale et même rectale...). De toutes ces voies, l'inhalation semble la plus prometteuse.

Insuline inhalée (voie pulmonaire)

Ces dernières années, une nouvelle forme d'insuline en poudre et un dispositif d'administration ont été mis au point afin d'optimiser la reproductibilité des valeurs pharmacocinétiques et l'efficacité de l'insuline inhalée dans les poumons (Inhale®). La biodisponibilité de l'insuline administrée par cette voie est d'environ 10 à 20 %. Son début d'action est rapide (similaire à l'insuline lispro ou aspart), et les résultats sur la maîtrise glycémique sont comparables à ceux des insulines rapide et ultrarapide^{1,11}. Inhale® devrait être sur le marché d'ici à quelques années. □

Date de réception : 12 juin 2001.

Date d'acceptation : 2 novembre 2001.

Mots clés : types d'insuline, guides d'utilisation, mode d'action.

Bibliographie

1. Burge MR, Schade DS. Insulins. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* septembre 1997; 26 (3) : 575-610.
2. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada. *CMAJ* 20 octobre 1998; 159 (Suppl 8).
3. Rabasa-Lhoret R, Chiasson JL. Insulin therapy: decreasing diabetes complica-

Summary

Types of insulin. Since it was first administered in 1922, insulin has been predominant in the treatment of diabetes. The different types of insulin are categorized according to the duration of action: very rapid, rapid, intermediate and prolonged. Every type of insulin has its own properties and specific indications in the treatment of diabetes.

Key words: types of insulin, guidelines, action.

tions. *Can J CME* juillet 1997; 75-87.

4. Husband A. *Insulinothérapie : guide pratique pour un meilleur contrôle de votre diabète*. Eli Lilly, 1998.
5. Association des médecins endocrinologues du Québec. *Guide d'utilisation de l'insuline Humalog*. AMEQ, janvier 1999.
6. Toth EL, Lee KC. Guidelines for using insulin lispro. *Le médecin de famille canadien* novembre 1998; 44 : 2444-9.
7. Taylor R. Appropriate insulin regimes for type 2 diabetes. *Diabetes Care* novembre 2000; 23 (11) : 1616-8.
8. Raskin P, Guthrie RA, Leiter LL, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type I diabetes. *Diabetes Care* mai 2000; 23 (5) : 583-8.
9. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin Glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* mai 2000; 23 (5) : 644-9.
10. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type I diabetes. *Diabetes Care* mai 2000; 23 (5) : 639-43.
11. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Land-schulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type I diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 3 février 2001; 357 : 331-5.

FMOQ – Formation continue L'endocrinologie

7 et 8 février 2002, Hôtel Radisson Gouverneurs, Québec
Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499

