

# L'insuline glargine (Lantus<sup>MD</sup>)\*

par Pascale de Montigny

**E**N 1996, une première insuline analogue à action très courte, l'insuline lispro (Humalog<sup>®</sup>), a été mise sur le marché canadien. Sa libération dans l'organisme imite la sécrétion physiologique de l'insuline humaine après les repas. En mai 2001, les laboratoires Aventis Pharma ont commercialisé aux États-Unis l'insuline glargine (Lantus<sup>MD</sup>), une nouvelle insuline analogue à action prolongée. Son action reproduit la sécrétion physiologique normale de l'insuline humaine entre les repas et durant la nuit<sup>1,2</sup>. Au Canada, l'insuline Lantus<sup>MD</sup> n'a pas encore été lancée sur le marché.

## Contexte clinique

Chez une personne saine, la sécrétion d'insuline se caractérise par une sécrétion de base relativement constante, marquée par des pics postprandiaux<sup>3</sup>. L'insulinothérapie actuelle ne permet pas de reproduire la sécrétion physiologique normale de l'insuline. Les insulines biosynthétiques à action intermédiaire ou prolongée actuellement commercialisées contiennent de la protamine (insuline isophane ou NPH) ou du zinc (insulines lente et ultralente), agents stabilisateurs des hexamères servant à retarder l'absorption. En raison de la vitesse d'absorption variable de ces préparations, de leurs pics d'action élevés après l'injection et de leurs durées d'action inégales – entraînant des problèmes tels que l'hypoglycémie nocturne, l'hyperglycémie matinale à jeun et le besoin de plusieurs injections pendant la journée pour reproduire l'effet de l'insuline basale –, il est difficile de maintenir la glycémie à un taux optimal<sup>2,4-7</sup>.

Depuis la mise au point des analogues à action rapide de l'insuline humaine comme l'insuline lispro, qui reproduisent bien l'action de l'insuline sécrétée après les repas, les diabétiques ont une meilleure maîtrise de leur glycémie. Par contre, les insulines à action prolongée, qui simulent la sécrétion physiologique de base normale de l'in-

uline endogène entre les repas, ont connu un succès plus mitigé<sup>2</sup>. Une insuline à action prolongée devrait, idéalement, être administrée une fois par jour, exercer un effet constant et permettre une absorption aussi régulière que possible. L'insuline glargine est une insuline biosynthétique modifiée par la technologie de recombinaison de l'ADN, ce qui lui donne les qualités de l'insuline idéale. C'est la première insuline analogue à action prolongée commercialisée aux États-Unis.

## Pharmacologie et mécanisme d'action

Comme nous venons de l'expliquer, l'insuline glargine est un analogue recombinant biosynthétique à action prolongée, obtenu par la recombinaison de l'ADN à la suite de deux modifications apportées à la séquence des acides aminés de l'insuline humaine. Sa structure diffère de celle de l'insuline humaine, car on a modifié ses propriétés physicochimiques en remplaçant l'acide aminé asparagine par la glycine en position A 21 sur la chaîne A et en ajoutant deux acides aminés arginine à la partie terminale C de la chaîne B, en position B 31 et B 32<sup>2-5,7-13</sup>.

Ces modifications entraînent un changement au point isoélectrique (ce qui diminue la solubilité de l'insuline glargine au pH physiologique) et stabilisent les hexamères (ce qui en retarde la transformation en monomères). On obtient ainsi une solution complètement soluble au pH 4. De ce fait, l'absorption de l'insuline glargine est retardée et prolongée après administration sous-cutanée, ce qui permet d'obtenir un taux d'insuline plus constant durant la journée<sup>3,7-9,12,13</sup>. En outre, la durée d'action de cette préparation est supérieure à 24 heures, ce qui en fait la première insuline analogue à action prolongée qui puisse être administrée par voie sous-cutanée une fois par jour<sup>8,9</sup>. L'ajout de zinc à la solution aqueuse d'insuline glargine retarde son absorption et augmente sa durée d'action<sup>2,3</sup>.

L'insuline glargine est peu soluble dans l'eau à un pH

*M<sup>me</sup> Pascale de Montigny, pharmacienne, M. Sc., exerce à l'Hôpital Saint-François d'Assise, à Québec.*

\* Adapté de : de Montigny P. L'insuline glargine (Lantus<sup>MD</sup>). *Québec Pharmacie* 2002 ; 49 (2) : 97-104. Adresse URL : <http://www.quebecpharmacie.org>

## T A B L E A U I

Mode d'action des insulines<sup>8-10,15</sup>

Insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Rapide (Humalog <sup>®</sup> )	15 min	30-90 min	4-5 h
Intermédiaire (Humulin <sup>®</sup> -N, Novolin <sup>®</sup> ge NPH)	2-4 h	6-10 h	16-18 h
Ultralente (Humulin <sup>®</sup> -U, Novolin <sup>®</sup> ge ultralente)	6-10 h	—	20-30 h
À action prolongée (insuline glargine)	2-4 h	sans pic prononcé	24 h

Tableau reproduit avec l'autorisation de Marie Hotte, pharmacienne.

neutre. Au pH 4, elle est complètement soluble. Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui favorise la formation de microprécipités qui libèrent lentement de petites quantités d'insuline glargine, assurant des sécrétions d'insuline basale relativement constantes pendant 24 heures, sans pic d'action élevé. Elle simule donc la sécrétion de base de l'insuline endogène chez la personne non diabétique<sup>2-5,8-16</sup>. Le mécanisme d'action de l'insuline glargine ne diffère pas de celui des autres insulines.

### Pharmacocinétique

Comparativement à l'insuline humaine, le début d'action de cette insuline administrée par voie sous-cutanée est, comme nous venons de l'expliquer plus haut, très lent (entre deux et quatre heures), son absorption est prolongée et sa durée d'action constante, sans pic élevé pendant plus de 24 heures, faits confirmés par les concentrations qu'on trouve dans le sérum<sup>4,8,9,11,15</sup>. Théoriquement, en l'absence d'un pic d'action élevé et compte tenu du mode d'action de l'insuline glargine, les risques d'hypoglycémie nocturne devraient être plus faibles, et la glycémie devrait se normaliser<sup>4</sup>. La durée d'action, après administration dans l'abdomen, le deltoïde, la cuisse ou la fesse, reste similaire<sup>6,8-10</sup>. Lors du métabolisme, l'insuline glargine est partiellement transformée au niveau de la partie terminale C de la chaîne B du dépôt sous-cutané en deux métabolites actifs, le M1 (21A-gly-insuline) et le M2 (21A-gly-des-30B-thr-insuline), dont l'activité *in vitro* est semblable à celle

de l'insuline. On retrouve aussi le médicament sous forme inchangée et ses produits de dégradation dans la circulation<sup>9</sup>. Nous présentons au *tableau I* le mode d'action des insulines à action intermédiaire et prolongée.

Les études cliniques menées sur des adultes et des enfants ont montré que l'innocuité et l'efficacité de l'insuline glargine par rapport à celles de l'insuline NPH ne varient pas selon l'âge, la race, le sexe ou l'indice de masse corporelle (jusqu'à 49,6 kg/m<sup>2</sup>). Les effets de la cigarette et de la grossesse sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'insuline glargine n'ont pas encore été étudiés<sup>9</sup>. On n'a pas étudié non plus les effets de l'insuffisance

rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de l'insuline glargine. Cependant, des études sur l'insuline humaine ont permis de constater que les taux d'insuline circulante étaient plus élevés chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale et hépatique ; comme les besoins en insuline glargine de ces patients peuvent être moindres, ils doivent vérifier plus souvent leur glycémie<sup>9,10</sup>.

### Indications et études cliniques

L'insuline glargine est indiquée pour le traitement du diabète de type 1 de l'adulte et de l'enfant et pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte qui ne peut corriger son hyperglycémie qu'à l'aide d'une insuline basale<sup>8-10,16</sup>. L'insuline glargine peut être associée à l'insuline à action rapide (insuline ordinaire dite « régulière » ou lispro) et aux antidiabétiques oraux. L'insuline glargine peut être considérée comme une solution de rechange à l'insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, elle peut être prise en monothérapie au début d'une insulinothérapie par le patient atteint du diabète de type 2<sup>8</sup>.

Nous présentons au *tableau II* les résultats de six études cliniques qui comparaient l'insuline glargine, administrée au coucher, à l'insuline NPH administrée à raison de une ou de deux injections par jour comme insuline basale. Il s'agit d'études multicentriques, ouvertes, parallèles et à répartition aléatoire. Elles n'ont pas été menées à double insu, car l'insuline glargine est une solution transparente, facile à distinguer de l'insuline NPH<sup>2</sup>. Les patients qui se traitaient à l'insuline NPH avant le début de l'étude et qui ont

## Études cliniques portant sur l'insuline glargine

Auteur (référence)	Population	Durée de l'étude	Médicaments	↓ des glycémies à jeun comparativement aux valeurs de base	↓ HbA1c vs valeurs de base	Hypoglycémies symptomatiques	Hypoglycémies nocturnes	Hypoglycémies graves
Pieber <sup>3</sup>	333 adultes Diabète de type 1	4 sem.	Ins. G (Lantus <sup>MD</sup> ) <i>die</i> NPH <i>die</i> ou b.i.d. (+ ins. rég.)	↓ 1,88 mmol/L (G) (p = 0,0005)	↓ 0,14 % (G) (p = 0,03)	76 % (G) vs 79 % (NPH) (p = 0,5037)	36 % (G) vs 55 % (NPH) <i>die</i> (p = 0,0037)	
Rosenstock <sup>13</sup>	256 adultes Diabète de type 1	4 sem.	Ins. G (Lantus <sup>MD</sup> ) <i>die</i> NPH <i>die</i> ou b.i.d. (+ ins. rég.)	↓ 2,2 mmol/L (G) (p = 0,0001)	Diminution identique pour les deux insulines	98,8 % (G) vs 93,2 % (NPH) (p = 0,03)		
Raskin <sup>7</sup>	619 adultes Diabète de type 1	16 sem.	Ins. G (Lantus <sup>MD</sup> ) <i>die</i> NPH <i>die</i> ou b.i.d. (+ ins. lispro)	↓ 2,33 mmol/L (G) vs ↓ 0,69 mmol/L (NPH) (p = 0,0001)	Diminution identique pour les deux insulines	90,6 % (G) vs 90,6 % (NPH) (p = 0,84)	69 % (G) vs 63,1 % (NPH) (p = 0,06)	6,5 % (G) vs 5,2 % (NPH) (p = 0,44)
Rami <sup>16</sup>	349 enfants Diabète de type 1	6 mois	Ins. G (Lantus <sup>MD</sup> ) <i>die</i> NPH <i>die</i> ou b.i.d. (+ ins. rég.)	↓ 1,49 mmol/L (G) vs ↓ 0,52 mmol/L (NPH) (16 <sup>e</sup> semaine) (p = 0,001)	Diminution identique pour les deux insulines	79,3 % (G) vs 78,9 % (NPH)	48,3 % (G) vs 50,9 % (NPH)	23 % (G) vs 28,6 % (NPH)
Rosenstock <sup>5</sup>	518 adultes Diabète de type 2	28 sem.	Ins. G (Lantus <sup>MD</sup> ) <i>die</i> NPH <i>die</i> ou b.i.d. (avec ou sans ins. rég.) Aucun antidiabétique oral	Diminution identique pour les deux insulines	↓ 0,41 % (G) vs ↓ 0,59 % (NPH) (p = 0,0001)	61,4 % (G) vs 66,8 % (NPH)	26,5 % (G) vs 35,5 % (NPH) (p = 0,0136)	0,4 % (G) vs 2,3 % (NPH) (p = 0,0581)
Yki-Jarvinen <sup>12</sup>	426 adultes Diabète de type 2	52 sem.	Ins. G (Lantus <sup>MD</sup> ) <i>die</i> NPH <i>die</i> , hs (+ antidiabétique oral) ; aucune ins. rég. ou lispro	Glycémies postprandiales (9,9 mmol/L [G] vs 10,7 mmol/L [NPH]) (p < 0,02)	Diminution identique pour les deux insulines	33 % (G) vs 50,7 % (NPH) (p = 0,027)	9,9 % (G) vs 24 % (NPH) (p < 0,001)	

Légende : ↓ : diminution ; G : glargine ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; ins. : insuline ; NPH : insuline isophane ; rég. : régulière (ordinaire).

été répartis dans le groupe devant recevoir cette même insuline ont gardé aussi le même schéma posologique (soit une ou deux fois par jour)<sup>5,7,11,13</sup>.

Au cours de ces études, les auteurs ont évalué l'effet de l'insuline glargine par rapport à celui de l'insuline NPH sur la glycémie à jeun, sur le taux d'HbA1c et sur les risques d'hypoglycémie et d'autres effets indésirables<sup>5,7,11-13,16</sup>. Ils définissent trois types d'hypoglycémie : l'hypoglycémie symptomatique (< 2,8 mmol/L), l'hypoglycémie grave (< 2,0 mmol/L ou < 2,8 mmol/L, état qui met le diabétique dans l'obligation de recevoir de l'aide) et l'hypoglycémie nocturne<sup>5,7,11-13</sup>.

## Le diabète de type 1

### Chez l'adulte

Dans les trois études présentées ci-dessous, tous les groupes étaient homogènes (nombre de patients, sexe, âge, indice de masse corporelle [IMC]). Par ailleurs, les patients suivis avaient des antécédents similaires (nombre d'années depuis le diagnostic, âge auquel le diabète s'est installé, nombre d'années de traitement à l'insuline), et ils étaient soumis au même type de contrôle du métabolisme (HbA1c, glycémie à jeun).

Pour être admis à l'étude dirigée par Pieber, les patients devaient recevoir de l'insuline depuis au moins une année avant la randomisation. Comparativement à l'insuline NPH, l'insuline glargine a réduit de manière significative la glycémie à jeun par rapport aux valeurs de base. Le taux d'HbA1c a diminué de manière significative dans les deux groupes prenant de l'insuline glargine (avec deux concentrations différentes de zinc), alors qu'il est resté stable dans le groupe prenant de l'insuline NPH. Plus de 77 % des patients ont signalé au moins une crise d'hypoglycémie symptomatique dans les quatre semaines de l'étude. Le nombre de cas d'hypoglycémie symptomatique a été comparable dans les deux groupes. Cependant, on a noté une diminution statistiquement significative des hypoglycémies nocturnes dans le groupe prenant de l'insuline glargine, comparativement au groupe recevant l'insuline NPH une fois par jour<sup>3</sup>.

Pour être admis à l'étude dirigée par Rosenstock, les patients devaient suivre une insulinothérapie intensive depuis au moins deux mois avant la randomisation. Les doses initiales administrées aux patients passant de l'insuline NPH à l'insuline glargine correspondaient à la dose totale d'insuline NPH<sup>13</sup>. Comparativement à l'insuline NPH, l'insuline glargine a diminué de manière significative la

glycémie à jeun. Cette différence a pu être constatée sur le plan clinique dès la première semaine. L'effet de l'insuline glargine sur la glycémie préprandiale s'est d'abord manifesté chez les patients qui prenaient auparavant l'insuline NPH deux fois par jour et qui sont passés à l'insuline glargine une fois par jour, bien que leur glycémie à jeun, au début de l'étude, ait été plus basse que celle des patients prenant de l'insuline NPH une fois par jour. Les patients du groupe recevant l'insuline glargine ont noté une baisse importante de leur glycémie à jeun. Chez les patients du groupe prenant de l'insuline NPH, la glycémie à jeun s'est considérablement abaissée par rapport aux valeurs de base seulement s'ils prenaient auparavant cette insuline à raison d'une seule injection par jour. Chez ces patients, la baisse de la glycémie a été associée à une augmentation des doses moyennes<sup>13</sup>.

On a aussi constaté que l'insuline glargine avait un effet bénéfique sur la glycémie nocturne. Au cours de la nuit, les patients qui prenaient de l'insuline glargine et ceux qui prenaient de l'insuline NPH ont présenté un profil glycémique comparable. Toutefois, après 5 h du matin, la glycémie des patients traités à l'insuline NPH s'élevait. L'insuline glargine n'a pas entraîné une semblable élévation, puisqu'elle supprime l'hyperglycémie matinale, ce qui autorise à penser qu'elle a une durée d'action plus longue. Les patients recevant de l'insuline glargine présentaient une glycémie plus basse après 5 h du matin que ceux du groupe prenant de l'insuline NPH ; cette différence était encore significative à 8 h (7,8 mmol/L contre 10,7 mmol/L). La glycémie nocturne à 3 h était toutefois plus élevée dans le groupe prenant de l'insuline glargine que dans celui qui recevait l'insuline NPH<sup>13</sup>.

Presque tous les patients ont signalé au moins une crise d'hypoglycémie pendant l'étude. Les cas d'hypoglycémie ont été moins nombreux dans le groupe sous insuline NPH que dans le groupe sous insuline glargine. Cependant, au cours de l'étude, le nombre de cas d'hypoglycémie (incluant les hypoglycémies nocturnes) associés à l'insuline glargine a diminué graduellement grâce à l'ajustement des doses. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les doses d'insuline n'avaient pas été diminuées lors du passage de l'insuline NPH deux fois par jour à l'insuline glargine une fois par jour<sup>13</sup>. Lors de cette étude, tout comme lors de celle dirigée par Pieber, la fréquence et la nature des autres effets indésirables, y compris la douleur au point d'injection, ont été identiques pour les deux types d'insuline<sup>3,13</sup>.

Enfin, l'insuline glargine a été évaluée par Raskin et ses

collaborateurs chez 619 patients pendant 16 semaines<sup>7</sup>. Pour être admis à l'étude, les patients devaient recevoir de l'insuline NPH depuis au moins un an, et prendre de l'insuline lispro avant chaque repas depuis au moins trois mois.

L'insuline glargine a diminué de façon significative la glycémie préprandiale. Cette différence a pu être constatée rapidement, et elle a persisté tout au long de l'étude. L'insuline glargine a été associée à un plus grand nombre de cas d'hypoglycémie nocturne pendant la phase d'ajustement des doses, mais aucune différence statistiquement significative n'a été notée. On n'a pas constaté non plus de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui est des hypoglycémies symptomatiques, nocturnes ou graves<sup>7</sup>. Les patients traités par l'insuline glargine ont pris moins de poids que les sujets traités par l'insuline NPH (0,12 kg contre 0,54 kg). À la fin de l'étude, chez plus de 29,6 % des patients du groupe sous insuline glargine et 16,8 % de ceux du groupe sous insuline NPH, la glycémie était inférieure à 6,7 mmol/L, ce qui correspondait à l'objectif visé. Cependant, on n'a noté aucune différence entre les groupes en ce qui concerne le taux d'HbA1c ou la nature et la fréquence des effets indésirables, bien que les patients ayant reçu l'insuline glargine se soient plaints davantage de douleurs au point d'injection<sup>7</sup>.

### Chez l'enfant

Pendant six mois, Rami et ses collaborateurs ont comparé l'insuline glargine administrée au coucher à l'insuline NPH administrée à raison de une ou deux injections par jour chez 349 enfants atteints du diabète de type 1 âgés de 6 à 15 ans. Tous les enfants continuaient à recevoir de l'insuline rapide avant les repas<sup>16</sup>. Une différence statistiquement significative entre les deux types d'insuline a été constatée sur le plan de la diminution de la glycémie à jeun après la 16<sup>e</sup> semaine de traitement seulement. Les auteurs n'ont toutefois observé aucune différence statistiquement significative au chapitre des taux d'hémoglobine glyquée. L'incidence totale des hypoglycémies symptomatiques a été identique dans les deux groupes, tant en ce qui concerne les hypoglycémies graves que les hypoglycémies nocturnes. De même, le pourcentage de réactions au point d'injection a été semblable dans les deux groupes. Par contre, le nombre d'effets indésirables a été bien plus bas dans le groupe recevant l'insuline NPH (5,7 % contre 13,7 % dans le groupe prenant de l'insuline glargine)<sup>16</sup>.

En conclusion, les études cliniques sur les adultes ou les

enfants atteints du diabète de type 1 montrent que l'insuline glargine est aussi efficace que l'insuline NPH sur le plan de la diminution des taux d'hémoglobine glyquée. L'insuline glargine s'est révélée bien plus efficace sur le plan de l'abaissement de la glycémie à jeun, sans que le risque d'hypoglycémie soit pour autant accru.

### Le diabète de type 2 chez l'adulte

Nous présentons ici les résultats de deux études multicentriques, ouvertes et à répartition aléatoire, réalisées chez des patients atteints du diabète de type 2. Les populations étudiées étaient identiques.

Rosenstock et ses collaborateurs ont évalué l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH durant 28 semaines chez 518 patients ne recevant aucun antidiabétique par voie orale et traités à l'insuline NPH et (ou) à l'insuline « régulière » depuis plus de trois mois avant leur admission dans l'étude<sup>5</sup>. Ces patients ont reçu de l'insuline glargine une fois par jour ou de l'insuline NPH une ou deux fois par jour. Les patients pouvaient recevoir de l'insuline « régulière » préprandiale comme complément au traitement.

À la fin de l'étude, les chercheurs ont constaté, dans les deux groupes, une diminution similaire du taux d'HbA1c par rapport aux valeurs de base et une diminution identique de la glycémie à jeun. Par rapport à l'insuline NPH, l'insuline glargine a été associée à une diminution importante, soit de 25 %, des risques d'hypoglycémie nocturne. Quoique l'incidence totale des crises d'hypoglycémie symptomatique ait été identique dans les deux groupes, les crises d'hypoglycémie nocturne, après la période d'ajustement des doses (un mois), ont été bien plus faibles au sein du groupe recevant de l'insuline glargine. Le risque plus faible d'hypoglycémie nocturne associé à l'insuline glargine s'explique par sa courbe d'activité constante et lente, sans pic prononcé de libération d'insuline. Par ailleurs, en raison de son pic d'action, l'insuline NPH peut donner des concentrations maximales d'insuline la nuit si elle est prise au coucher, et causer ainsi plus d'hypoglycémies nocturnes. Les auteurs recommandent de réduire de 20 % la dose initiale d'insuline NPH, si elle est administrée deux fois par jour, avant de passer à l'insuline glargine une fois par jour au coucher<sup>5</sup>. Les patients traités à l'insuline glargine ont pris moins de poids que ceux qui ont reçu l'insuline NPH (0,4 kg contre 1,4 kg). La différence de poids entre les deux groupes pourrait s'expliquer par un plus petit nombre de crises d'hypoglycémie dans le groupe sous insuline glargine du fait que l'apport énergétique nécessaire pour corriger

## T A B L E A U III

### Principaux effets indésirables de Lantus<sup>MD</sup> 8-10

- Hypoglycémie
- Douleurs au point d'injection
- Lipodystrophie
- Réactions au point d'injection

l'hypoglycémie pouvait être moindre. L'incidence des autres effets indésirables a été comparable dans les deux groupes. Cependant, les patients ayant reçu de l'insuline glargine se sont plaints davantage de douleurs au point d'injection<sup>5</sup>.

Finalement, Yki-Jarvinen et ses collaborateurs ont comparé, durant 52 semaines, l'insuline glargine à l'insuline NPH, toutes deux administrées au coucher, chez 426 patients atteints du diabète de type 2 qui prenaient depuis au moins un an des antidiabétiques oraux (sulfonylurées, metformine et [ou] acarbose) sans que leur glycémie ait pu être normalisée, mais qui n'avaient jamais reçu d'insuline auparavant. Les patients ont continué à prendre les mêmes doses d'antidiabétiques oraux, et les doses d'insuline ont été ajustées dans le but d'obtenir une glycémie à jeun inférieure à 6,7 mmol/L<sup>12</sup>. Chez les patients prenant de l'insuline glargine, les crises d'hypoglycémie nocturne ont été moins nombreuses et la glycémie postprandiale a été mieux équilibrée que chez les patients ayant reçu de l'insuline NPH. On a noté, dans les deux groupes, une amélioration identique de la maîtrise de la glycémie, une baisse identique du taux d'HbA1c et un gain de poids comparable. Le pourcentage de patients ayant subi au moins une crise d'hypoglycémie symptomatique ou d'hypoglycémie nocturne<sup>12</sup> a été bien plus faible au sein du groupe sous insuline glargine.

À la lumière de leurs observations chez des patients atteints du diabète de type 2, les auteurs des différentes études concluent que l'insuline glargine est aussi efficace que l'insuline NPH en ce qui concerne l'abaissement de la glycémie et sa normalisation. En raison de son absorption lente et de sa durée d'action prolongée, l'insuline glargine est aussi associée à un gain de poids moins important et à une fréquence moindre de crises d'hypoglycémie nocturne que l'insuline NPH.

### Effets indésirables

L'insuline glargine est généralement bien tolérée et pré-

sente un dossier d'effets indésirables comparable à celui des autres insulines. Ses principaux effets indésirables sont indiqués au *tableau III*. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent. Lors des études cliniques, on a noté un plus grand nombre de crises d'hypoglycémie pendant la première semaine qui a suivi le passage de l'insuline humaine NPH à l'insuline glargine<sup>8,9</sup>. On a constaté également que les patients traités à l'insuline glargine se plaignaient davantage de douleurs au point d'injection que les patients traités à l'insuline NPH (2,7 % contre 0,7 %). Cette douleur était d'intensité moyenne et n'a pas dicté l'arrêt de l'administration de l'insuline glargine. Les autres effets indésirables ont été une lipodystrophie, des réactions cutanées (par exemple, réactions au point d'injection, prurit ou éruption), des réactions allergiques, une rétention sodique et de l'œdème<sup>8-10</sup>.

### Mises en garde et contre-indications

L'insuline glargine est contre-indiquée pour les personnes présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses excipients. Elle ne doit pas être administrée par voie intraveineuse, puisque c'est l'injection sous-cutanée qui lui assure une longue durée d'action. De plus, l'administration par voie intraveineuse risque de provoquer une hypoglycémie grave<sup>8-10</sup>. Par ailleurs, l'insuline glargine n'est pas destinée au traitement de l'acidocétose diabétique<sup>9</sup>.

L'insuline glargine ne doit pas être mélangée avec une autre insuline ou solution, ni être diluée. Si elle est diluée ou mélangée, la solution peut devenir trouble, et ses paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent subir des changements importants et imprévisibles<sup>4,8-10,18</sup>. Si l'insuline glargine est injectée en même temps qu'une autre insuline, il faut utiliser des seringues différentes<sup>8,9</sup>. Lors d'un essai chez le chien, on a constaté que si l'on mélangeait l'insuline glargine et l'insuline humaine « régulière » immédiatement avant l'injection, le début d'action et l'effet maximal de cette dernière étaient retardés<sup>9</sup>.

Il faut utiliser une nouvelle seringue à chaque injection et pour chaque type d'insuline. La seringue ne doit contenir aucun autre médicament ou résidu<sup>8-10</sup>. Puisque l'insuline glargine peut être confondue avec les insulines à action rapide en raison de leur aspect similaire (solution claire), il faudra redoubler de vigilance pour ne pas les intervertir.

Il est recommandé de diminuer les doses de l'insuline glargine pour les patients atteints d'insuffisance rénale, en raison du ralentissement du métabolisme de l'insuline, et pour les patients atteints d'insuffisance hépatique à cause

de leur capacité de gluconéogenèse moindre<sup>8-10</sup>. Avant d'administrer l'insuline glargine à une femme enceinte ou qui allaite, il faut évaluer les bienfaits et les risques possibles, puisque ce type de patient n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée et qu'il n'y a pas suffisamment de données prouvant l'innocuité de cette insuline (risque de catégorie C)<sup>8-10</sup>. Les études cliniques en pédiatrie ont été menées sur des enfants âgés de 6 à 15 ans. Puisque aucune étude n'a été effectuée sur des enfants de moins de six ans, on déconseille pour l'instant l'utilisation de l'insuline glargine dans cette population. Les principaux éléments concernant le suivi du patient sont présentés au *tableau IV*.

### Interactions médicamenteuses

Dans le cas de l'insuline glargine, on note les mêmes interactions médicamenteuses que dans celui des autres insulines.

### Posologie, présentation et prix

Chez les patients souffrant du diabète de type 2 qui commencent un traitement à l'insuline glargine, la dose initiale recommandée est de 10 unités par voie sous-cutanée, au coucher<sup>8,9</sup>. Lorsque le patient passe de l'insuline NPH ou ultralente, injectée une fois par jour, à l'insuline glargine

T A B L E A U IV	
<b>Suivi des patients recevant de l'insuline glargine<sup>9</sup></b>	
<b>Mesure de l'efficacité</b>	
●	Glycémie avant les repas, au coucher et pendant la nuit
●	Hémoglobine glyquée
●	Fructosamine
<b>Suivi des effets indésirables</b>	
●	Hypoglycémie
●	Gain de poids
●	Zones de lipodystrophie

administrée au coucher, il doit habituellement utiliser la même dose. Toutefois, si le patient recevait deux injections d'insuline NPH par jour, la dose d'insuline glargine devra correspondre à 80 % de la dose d'insuline NPH, qu'il s'agisse d'un adulte ou d'un enfant, pour éviter les risques plus importants d'hypoglycémie pendant la première semaine. Les doses seront ajustées dans les semaines suivantes selon la réponse du patient<sup>8-10</sup>. Il faut assurer un suivi très étroit des glycémies diurnes et nocturnes durant les premières semaines afin de prévenir l'hypoglycémie.

## ENCADRÉ 1

### Conseils aux patients<sup>9-11</sup>

#### L'insuline glargine (Lantus<sup>MD</sup>)

- L'insuline glargine (Lantus<sup>MD</sup>) est indiquée comme insuline de base dans le traitement du diabète.
- Injectez Lantus<sup>MD</sup> par voie sous-cutanée au coucher, toujours vers la même heure.
- Lantus<sup>MD</sup> est une solution limpide ; si elle contient des particules, il ne faut pas l'utiliser.
- Il n'est pas nécessaire d'agiter la fiole ou la cartouche.
- Ne mélangez jamais Lantus<sup>MD</sup> avec d'autres insulines ou solutions, et ne la diluez pas non plus.
- Vérifiez votre glycémie plus souvent, tant le jour que la nuit, pendant les premières semaines de traitement, surtout si vous preniez de l'insuline NPH auparavant.
- Faites attention aux signes et symptômes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.
- Assurez la rotation des points d'injection.
- N'utilisez pas la seringue de Lantus<sup>MD</sup> pour administrer une autre insuline, et vice versa.
- Ne sautez pas de doses d'insuline, même si vous êtes malade.
- Conservez l'insuline qui n'a pas été entamée au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C.
- Une fois la fiole ou la cartouche entamées, utilisez-les dans les 28 jours qui suivent l'ouverture. Elles peuvent être gardées au réfrigérateur ou à la température ambiante. Si la cartouche d'insuline a été introduite dans un stylo, il faudra la conserver à la température de la pièce pendant un maximum de 28 jours.
- Il ne faut pas congeler l'insuline ni l'exposer à une chaleur excessive ou aux rayons du soleil. De plus, n'utilisez jamais une insuline gelée.

Lorsqu'on passe à l'insuline glargine, il peut s'avérer nécessaire de corriger les doses d'insuline humaine, rapide ou analogue, de même que les doses d'antidiabétique oral<sup>9</sup>.

Chaque millilitre d'insuline glargine injectable contient 100 unités d'analogue d'insuline humaine et des ingrédients non médicinaux (30 mg de zinc, 2,7 mg de m-crésol, 20 mg de glycérine à 85 % et de l'eau pour injection). Le pH est modifié par l'ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium. Les laboratoires Aventis Pharma distribuent l'insuline glargine dosée à 100 U/mL (U-100) en fioles de 10 mL et en cartouches de 3 mL<sup>9</sup>. La cartouche de Lantus<sup>MD</sup> doit être utilisée uniquement avec les stylos OptiPen One<sup>10</sup>. L'insuline doit être conservée au réfrigérateur, à une température allant de 2 à 8 °C. Une fois entamées, la fiole ou la cartouche peuvent être conservées pendant 28 jours à la température de la pièce ou au réfrigérateur. La cartouche d'insuline introduite dans un stylo peut être conservée pendant 28 jours à la température ambiante<sup>9</sup>. Aux États-Unis, la fiole de Lantus<sup>MD</sup> coûte 43,51 \$<sup>16</sup>, ou 68,36 dollars canadiens. (Au Canada, la fiole d'Humulin®-N coûte 18,29 \$.) Nous résumons dans l'encadré les principaux conseils à donner aux patients diabétiques prenant de l'insuline glargine.

**L**ES DIFFÉRENTES ÉTUDES cliniques font ressortir l'avantage d'utiliser l'insuline glargine plutôt que l'insuline NPH dans le traitement du diabète de type 1 et 2. La diminution du risque d'hypoglycémie, surtout nocturne, demeure un argument en faveur de l'insuline glargine, particulièrement en présence de diabète de type 1. Par son mode d'action caractéristique, et en raison de l'absence de pics d'action prononcés, l'insuline glargine, administrée en association avec une insuline à action brève ou un antidiabétique oral, aidera peut-être à mieux prendre en charge ce trouble du métabolisme. De plus, elle tend à faciliter la normalisation de la glycémie préprandiale ou postprandiale. Il reste cependant à vérifier si l'effet d'abaissement du taux d'hémoglobine glyquée par l'insuline glargine est plus prononcé que celui des autres insulines. L'expérience clinique avec l'insuline glargine est encore très limitée. Dans les années à venir, on devra non seulement préciser la place que doit prendre cet agent dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2, mais aussi déterminer si son utilisation comme insuline de base doit constituer la pierre angulaire du traitement. ☞

## Bibliographie

1. New long-acting insulin available. *Mayo Clin Health Lett* septembre

- 2001 ; 19 (9) : 4.
2. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM. Insulin glargine. *Drugs* février 2000 ; 59 (2) : 253-60 ; discussion 261-2.
  3. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* février 2000 ; 23 (2) : 157-62.
  4. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 5 août 2000 ; 356 (9228) : 443-5.
  5. Rosenstock J, Schwartz SF, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. *Diabetes Care* avril 2001 ; 24 (4) : 631-6.
  6. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, et al. Pharmacokinetics of 1251-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* juin 2000 ; 23 (6) : 813-9.
  7. Raskin P, Klaff L, Bergental R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* novembre 2000 ; 23 (11) : 1666-71.
  8. Aventis Pharma. 24-hour Lantus® (insulin glargin (r-DNA origin injection)). [En ligne] Adresse URL : <http://www.lantus.com/professional/index.html>. (Page consultée le 14 septembre 2001.)
  9. Aventis Pharma. Lantus<sup>MD</sup>. [En ligne] Adresse URL : [http://www.aventis-pharma-us.com/PIs/Lantus\\_TXT.html](http://www.aventis-pharma-us.com/PIs/Lantus_TXT.html). (Page consultée le 14 septembre 2001.)
  10. McEvoy GK, réd. *American hospital formulary service. Drug information 2001*. Bethesda, MD : American Society of Hospital Pharmacist, 2001 : 2988-90.
  11. Buse J. Insulin glargine (HOE901): first responsibilities: understanding the data and ensuring safety. *Diabetes Care* mai 2000 ; 23 (5) : 576-8.
  12. Yki-Jarvinen H, Dressler A, 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 2 diabetes. HOE901/3002 Study Group. *Diabetes Care* août 2000 ; 23 (8) : 1130-6.
  13. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* août 2000 ; 23 (8) : 1137-42.
  14. Cara JF. *Recent Progress in Insulin Therapy. European Association for the Study of Diabetes 1999 Annual Meeting*. [En ligne] Adresse URL : <http://endocrine.medscape.com/Medscape/CNO/1999/EASD/EASD-03.html>. (Page consultée le 21 septembre 2001.)
  15. Koda-Kimble MA, Carlisle BA. *Diabetes mellitus*. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 7<sup>e</sup> éd. Vancouver : Applied Therapeutics, 2001 : 48.
  16. Johnston C. *ESPE: Study compares insulin glargine with NPH insulin in children with type 1 diabetes*. Adresse URL : <http://www.psl-group.com/dg/2005CE.htm>. (Page consultée le 21 septembre 2001.)
  17. Insulin glargine (Lantus), a new long-acting insulin. *Med Lett Drugs Ther* 6 août 2001 ; 43 (1110) : 65-6.
  18. *Lantus (Insulin Glargine)*. [En ligne] Adresse URL : [http://www.diabetes123.com/d\\_On\\_115.htm](http://www.diabetes123.com/d_On_115.htm). (Page consultée le 21 septembre 2001.)