

Les analogues de l'insuline : la place de la détémir (Levemir®)

Insulin analogues : place of detemir (Levemir®)

H. Dorchy¹ et J. Sternon²

¹Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola

²Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

L'insuline détémir (Levemir®) est un analogue soluble, à action prolongée, de l'insuline humaine acétylée par l'acide myristique qui comporte 14 atomes de carbone. Dans le plasma, 98-99 % de la détémir se lie à l'albumine. La variabilité de l'action de la détémir est significativement moindre que celle de l'insuline NPH et de l'insuline glargine. La durée d'action de la détémir est dose-dépendante ; à la dose de 0,4 unités/kg (une dose moyenne normale), elle agit pendant près de 24 h. En conséquence, la détémir paraît bien être l'insuline de base idéale dans l'insulinothérapie basale-prandiale chez les sujets diabétiques de type 1, le plus souvent en une injection quotidienne au coucher. Les boli d'insuline pour couvrir les repas peuvent être donnés par une insuline humaine à action rapide et/ou par un analogue à action ultra-rapide. Dans les études comparatives, le remplacement de la NPH par la détémir s'accompagne d'une nette diminution des hypoglycémies (sévères), surtout nocturnes, pouvant atteindre 50 %. La glycémie à jeun est souvent abaissée vers des valeurs plus normales, mais ce n'est pas toujours le cas de l'hémoglobine glyquée. L'utilisation de la détémir ne provoque pas la prise de poids observée avec la NPH. La mitogénicité de la détémir est comparable à celle de l'insuline humaine.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 89-94

ABSTRACT

Insulin detemir (Levemir®) is a soluble long-acting human insulin analogue acylated with a 14-carbon fatty acid. Insulin detemir is 98-99 % albumin bound in plasma. It has a more predictable glucose-lowering effect than NPH insulin or insulin glargin. There is a dose-response relationship, but at the dose of 0.4 units/kg (an average normal dose), the duration of action reaches nearly 24 h. Therefore, detemir, most often injected once per day at bedtime, seems to be the ideal basal insulin in the basal-prandial therapy for type 1 diabetic patients. The boli of insulin, in order to cover the meals, may be done with a rapid acting human insulin and/or a fast acting analogue. In comparison with NPH insulin, detemir has been shown to reduce the risk of (severe) hypoglycaemias, particularly nocturnal (up to 50 %). Fasting hyperglycaemia is often lower, but it is not necessarily true for glycated haemoglobin. In addition, detemir has been associated with less weight gain than NPH insulin. Detemir is well tolerated and no specific safety concerns have been raised.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 89-94

Key words : insulin detemir, insulin analogues, glycaemic control, hypoglycaemia, weight gain, type 1 diabetes mellitus

INTRODUCTION

Au début des années 80, les insulines animales, extraites du pancréas du porc ou du bœuf, ont été remplacées par des insulines dites humaines obtenues par la technologie de recombinaison de l'ADN. Elles induisent beaucoup moins d'anticorps anti-insuline. Leur action peut être retardée par l'adjonction de protamine ou de zinc. Toutefois la variabilité inter- et intra-

individuelle de la résorption des insulines humaines à action retard est très élevée pour les insulines au zinc (elles disparaissent progressivement du marché), sans compter qu'elles provoquent une hyperconsommation du complément par la voie alterne¹. Heise *et al*² ont montré, par la méthode du clamp euglycémique, que l'insuline humaine à action retardée par la protamine (NPH = *Neutral Protamine Hagedorn* ; Insulatard® et Humuline NPH®), à la dose de 0,4 unités/kg (soit une

dose moyenne pour les patients diabétiques de type 1 au système basal-prandial) a une durée d'action d'environ 24 heures, avec une grande variabilité inter- et intra-individuelle. En modifiant la structure de l'insuline humaine (d'où le mot "analogue"), des chercheurs sont parvenus à en changer le profil d'action. Quatre analogues de l'insuline à action ultra-rapide et retardée ont été synthétisés depuis les années 90. Ils déterminent des profils insuliniques plus physiologiques que ceux des insulines humaines³. Les analogues à action ultra-rapide (Humalog® et NovoRapid®), encore appelés "insulines monomériques", agissent, *grosso modo*, 2 fois plus vite (pic une heure après l'injection au lieu de 2 heures) et 2 fois moins longtemps (fin d'action : 3 à 4 heures au lieu de 6 à 8 heures) que l'insuline humaine à action rapide (Actrapid® et Humuline Regular®). Ils peuvent dès lors être injectés immédiatement après un repas, ce qui est très utile surtout chez les jeunes enfants dont on ignore l'appétit et en cas de gastroparésie. Leurs indications et les schémas d'insulinothérapie ont été publiés ailleurs⁴, y compris dans la *Revue Médicale de Bruxelles*⁵. Le premier analogue à action retardée est apparu sur le marché belge le 1^{er} janvier 2004. C'est la glargine (Lantus®)⁶. Le second est la détémir (Levemir®), disponible en pharmacie depuis le 2 novembre 2005.

ANALOGUES DE L'INSULINE A ACTION RETARDEE

La physiologie de l'homéostasie glucidique chez le sujet non diabétique montre, qu'entre les repas, l'insulinémie basale est basse et constante, alors que les pics insuliniques provoqués par les repas sont rapides et de courte durée (Figure 1). Chez les sujets diabétiques de type 1 utilisant le système basal-prandial, la substitution de l'insuline basale est difficile, car la courbe d'action de l'insuline humaine à action retardée injectée au coucher se caractérise par un pic vers 2-3 h du matin (avec risque d'hypoglycémie nocturne), et une diminution d'action à l'aube (avec pour corollaire une hyperglycémie)^{4,5}. En plus, la reproductibilité du profil d'action est inconstante et imprévisible². Il était important de créer des analogues de l'insuline à action retardée pour obtenir une action plus stable et plus reproductible d'un jour à l'autre⁷. La glargine (Lantus®) (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin) est injectée à pH 4, ce qui provoque des micro-précipitations sous-cutanées à pH neutre et un ralentissement de l'absorption. La détémir (Levemir®) (suppression de la thréonine en B30 et arrimage de l'acide myristique, comportant 14 atomes de carbone, en B29) est injectée à pH neutre, si bien que le dépôt sous-cutané reste liquide. La conséquence est que son absorption est moins variable que celle des précipités formés par la NPH et la glargine. Après absorption, la détémir se fixe à 98-99 % sur l'albumine, ce qui retarde son action et la stabilise⁸⁻¹⁰. L'étude de Heise *et al*¹¹ montre que l'action de la Levemir® est significativement plus reproductible que celle de la Lantus®, qui elle-même a un meilleur coefficient de variation pharmacocinétique que l'insuline humaine à action retardée. En effet, la variabilité de la résorption

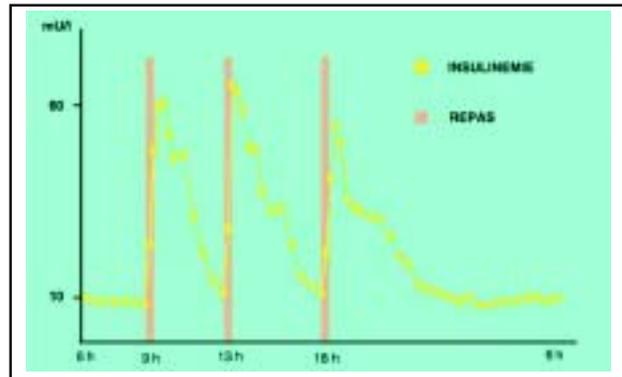


Figure 1 : Variation de l'insulinémie chez un sujet non diabétique qui consomme 3 repas par jour. Les pics d'insuline induits par les repas sont rapidement élevés et de courte durée pour descendre vers une insulinémie basale basse (d'après Polonsky KS *et al.* N Engl J Med 1988 ; 318 : 1231-9).

intra-individuelle, sur une durée de 24 h, qui est de 68 % pour la NPH, descend à 48 % pour la Lantus® et à 27 % pour la Levemir®. L'activité de la Levemir® est donc deux fois plus stable que celle de la Lantus® et trois fois plus que celle de la NPH. Par ailleurs, la pharmacocinétique de la Levemir® est plus linéaire (et prévisible) que celle de la Lantus® et de la NPH. La Levemir® et la Lantus® ont une durée d'action moyenne de près de 24 h à la dose de 0,4 unités/kg^{2,11}, mais il existe des variations inter-individuelles parfois importantes (Figure 2). En pratique, dans la majorité des cas des patients diabétiques de type 1 avec insulinothérapie basale-prandiale, il ne faut injecter l'analogue de l'insuline à action retardée qu'une fois par jour, au coucher, préférentiellement dans la fesse ou la cuisse, car la résorption y est la plus lente. L'insulinothérapie en ≥ 4 injections, avec des insulines humaines, provoque une prise de poids, par rapport à une insulinothérapie à 2 injections quotidiennes, aussi bien chez les adolescents¹² que chez les adultes¹³. L'usage de la Levemir® diminue ce risque^{14,15}, sans doute pour 2 raisons : une action métabolique sur la lipogenèse moindre que celle de la NPH⁸ et une diminution de la consommation de sucre par réduction des hypoglycémies.

INDICATIONS DE L'USAGE DES ANALOGUES A ACTION RETARDEE

De nombreuses études ont été publiées sur les indications de l'usage d'un analogue à action retardée, associé à un analogue ultra-rapide ou à une insuline humaine à action rapide, dans l'insulinothérapie basale-prandiale à ≥ 4 injections par jour^{16,17}. La Lantus® et la Levemir® réduisent surtout le risque d'hypoglycémies nocturnes et d'hyperglycémies au lever chez les patients qui y sont sujets avec les insulines humaines à action retardée^{14,15,18,19}. Dans ces cas, les 2 analogues sont indiqués. La diminution de la fréquence des hypoglycémies nocturnes, surtout sévères, se retrouve dans toutes les études⁸, avec de larges fluctuations sans doute liées aux types de traitement et aux critères d'adaptation des doses d'insuline. Dans l'étude de Vague *et al*⁹, après 12 mois de traitement par la

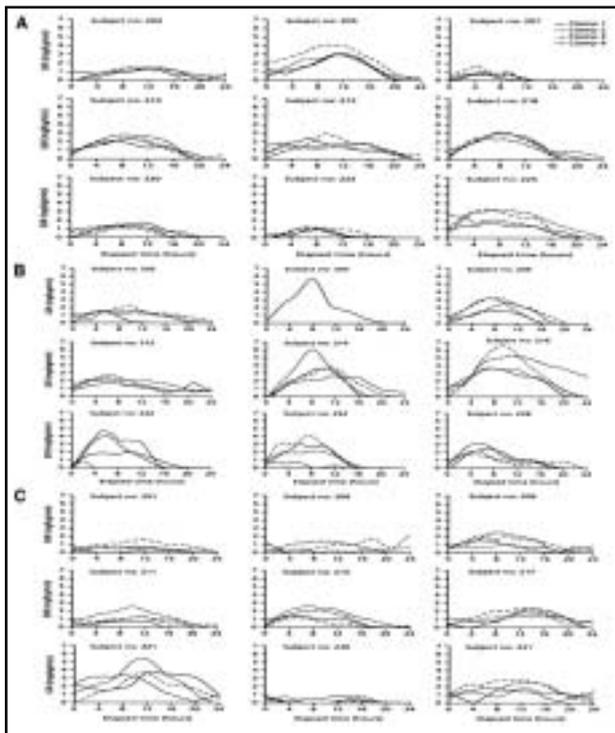


Figure 2 : Profils d'action, déterminés par clamp euglycémique, chez les 9 premiers patients randomisés pour l'insuline détémir (A), la NPH (B), et la glargine (C). La dose d'insuline est 0,4 unités par kilo de poids. La vitesse de perfusion du glucose (GIR : " glucose infusion rate ") est mesurée en mg/kg/minute pour maintenir une glycémie à 100 mg/dl. Le clamp est répété 4 fois chez le même sujet, ce qui est représenté par 4 lignes différentes dans chaque graphique. Une faible variabilité d'action intra-individuelle donne des lignes proches les unes des autres (exemple, le sujet 204), tandis qu'une grande variabilité se traduit par des lignes au profil très différent (exemple, le sujet 224). D'après Heise *et al.*

Levemir en remplacement de la NPH, le risque d'hypoglycémies nocturnes diminue de 34 %. D'autres auteurs observent une réduction de plus de 50 % des hypoglycémies nocturnes⁸. En ce qui concerne la diminution des hypoglycémies diurnes, les résultats sont moins évidents. Par ailleurs, la Lantus® et la Levemir®, même associées aux analogues ultra-rapides, n'améliorent pas nécessairement les taux d'HbA1c ou alors il s'agit de fractions de pour-cent : groupe analogues : HbA1c à 7,88 % ; groupe insulines humaines : HbA1c à 8,11 %²⁰. En effet, s'ils diminuent les hypoglycémies diurnes et surtout nocturnes, et les hyperglycémies au lever, ils ne modifient généralement pas la moyenne glycémique. En fait, l'instabilité glycémique n'influence pas l'HbA1c qui est corrélée à la moyenne des glycémies²¹. Bien sûr, avoir des glycémies comprises entre 70 et 160 mg/dl est plus confortable. La baisse de l'HbA1c peut s'observer chez les patients qui, avec l'Insulatard® ou l'Humuline NPH®, ont une hyperglycémie au lever sans hypoglycémies nocturnes, car la moyenne glycémique s'améliore sous Lantus® ou sous Levemir® (Figure 3).

La Lantus® et la Levemir® coûtent près de deux fois plus que l'insuline humaine à action retardée (respectivement 67 € et 38 € pour 1.500 unités) ; il ne

faut pas les utiliser sans justification valable. Pour le diabète de type 1, les critères de remboursement total exigés par l'INAMI concernant les patients traités par ≥ 3 injections d'insuline par jour et enregistrés dans un centre de diabétologie conventionné par l'INAMI.

POUVOIR MITOGENE DES ANALOGUES DE L'INSULINE

Lorsqu'on modifie la structure de l'insuline humaine pour créer des analogues, il faut s'assurer du fait qu'ils ne soient pas (potentiellement) mitogènes ou mutagènes. Kurtzhals *et al.*²² ont testé *in vitro* la potentialité mitogène de l'Humalog®, de la NovoRapid®, de la Lantus® et de la Levemir®, par rapport à l'insuline humaine et à un analogue (B10Asp) carcinogène qui n'a jamais été commercialisé. Les résultats montrent que la Lantus® se fixe 6 à 8 fois plus sur le récepteur de l'IGF-I (*Insulin like growth factor-I*) que l'insuline humaine, soit un peu moins que l'analogue B10Asp, ce qui n'est pas le cas de la Levemir®. Or l'IGF-I médie l'action de l'hormone de croissance et stimule les mitoses. Toutefois, ceci se produit à des concentrations très élevées de glargine. Plusieurs autres études ne concluent pas au pouvoir mitogène de la glargine²³. En réalité, le pouvoir carcinogène de la B10Asp ne serait pas dû à sa fixation sur le récepteur de l'IGF-I, mais plutôt à la lente dissociation du récepteur insulinique, ce que ne provoque pas la glargine. On ne dispose pas aujourd'hui d'études *in vivo* sur le long terme.

CONCLUSION

Quatre analogues de l'insuline à action ultra-rapide et retardée ont été synthétisés au cours des dernières années. Ils offrent un meilleur confort de vie aussi bien dans le cadre d'une insulinothérapie à 2 injections quotidiennes d'un mélange d'insulines (préférable chez les enfants diabétiques de type 1 qui mélangent une insuline à action [ultra-]rapide à la NPH), que dans le système basal-prandial à ≥ 4 injections par jour (idéal chez les adolescents et les adultes)^{4,5}. Les analogues de l'insuline, judicieusement utilisés, apportent indubitablement un progrès majeur dans le traitement du diabète de type 1. Toutefois, leur administration n'améliore pas nécessairement les taux d'HbA1c et ils ne doivent pas remplacer systématiquement les insulines humaines à action rapide et retardée. Les recommandations que l'on peut faire ne sont pas universelles et doivent s'adapter au cas par cas. Seuls les résultats comptent, à savoir : une HbA1c $< 7\%$, que l'on peut obtenir même chez les enfants et les adolescents sans recourir aux analogues²⁴⁻²⁵ et une bonne qualité de vie^{26,27}. Les analogues de l'insuline, bien utilisés, peuvent certainement y contribuer. Cependant, il ne faut pas obtenir trop rapidement un « bon » contrôle glycémique, car on risque de provoquer des anomalies de la réfraction oculaire, heureusement transitoires, mais aussi d'aggraver ou d'induire une rétinopathie²⁸. Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, la Levemir®, remboursée sous conditions chez les diabétiques de type 1 depuis le 2 novembre 2005, est une insuline basale de choix. Ses avantages sont

Tableau 2 : Le dossier noir de la détémir (Levemir®).

Le plus souvent en commun avec les autres insulines

- Hypo- ou hyper-glycémie si dosage inadéquat
- Mélange avec une insuline à action (ultra-)rapide non conseillé (modification d'action)
- Allergie aux sites d'injection : rougeur, gonflement, prurit qui disparaissent le plus souvent en quelques semaines (fréquence : > 1/100, < 1/10)
- Allergie généralisée (urticaire, rash) à la détémir ou à un de ses composants (métacrésol) (fréquence : > 1/1.000, < 1/100)
- Lipodystrophies si injections répétées au même endroit
- Anomalies de la réfraction ou progression de la rétinopathie diabétique si contrôle glycémique trop rapide
- Incompatibilité avec les médicaments contenant des thiols ou des sulfites ; ne pas ajouter la détémir aux solutés de perfusion

- Interactions réduisant les besoins en insuline : alcool, salicylés, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, bêtabloquants non sélectifs
- Coût élevé : quasiment le double de celui de la NPH ; conditions de remboursement restrictives
- Pas d'études concernant la grossesse et l'allaitement, mais les études sur la reproduction animale n'ont mis en évidence aucune différence entre l'insuline détémir et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes
- Pas d'études chez les enfants de moins de 6 ans, mais il n'y a aucune raison objective pour que la détémir soit contre-indiquée

Tableau 3 : Caractéristiques comparatives de la NPH, de la glargine et de la détémir.

Caractéristiques	NPH	glargine (Lantus®)	détémir (Levemir®)
Structure moléculaire	Insuline humaine	Remplacement de l'asparagine en A21 par la glycine Ajout de 2 arginines en B30	Ajout de l'acide myristique (acide gras à 14 carbonés) en position B29 Retrait de la thréonine en B30
Mode d'action	Action retard par ajout de la protamine	Lente résorption à partir de micro-précipités sous-cutanés	Forte liaison réversible à albumine sérique et interstitielle
Délai d'action	1 à 2 h	3 à 4 h	2 à 4 h
Action maximum	4 à 14 h	Etalée, sans pic	Etalée, sans pic
Durée d'action	Jusqu'à 24 h	Environ 24 h	24 h à la dose de 0,4 unités/kg de poids
Mode d'administration dans l'insulinothérapie basale-prandiale	Le plus souvent une fois par jour, au coucher	Une fois par jour au coucher	Le plus souvent une fois par jour au coucher
Variabilité intra-individuelle de la résorption pendant 24 h	68 %	48 %	27 %
Hyperglycémie au lever	+ +	Plus rare	Plus rare
Hypoglycémies nocturnes	+ +	Diminution jusqu'à ≈ 50 %	Diminution jusqu'à ≈ 50 %
Prise de poids dans l'insulinothérapie basale-prandiale	+ +	Moindre	Moindre
Mitogénicité Mutagénicité	Non Non	Etudes contradictoires Non	Non Non
Système d'injection	Stylo-injecteur spécifique	Stylo-injecteur spécifique	Stylo-injecteur spécifique
Coût pour 1.500 unités	38 € (gratuité sur prescription)	67 € (gratuité sous conditions diabète type 1 et 2)	67 € (gratuité sous conditions diabète type 1)

BIBLIOGRAPHIE

1. Duchateau J, Schreyen H, Dorchy H : Intermediate and long-acting preparations without protamine sulphate are complement activators *in vitro*. *Diabete Metab* 1992 ; 18 : 272-6
2. Heise T, Nosek L, Ronn BB *et al* : Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 ; 53 : 1614-20
3. Krzentowski G : Les nouvelles insulines. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : S241-54
4. Dorchy H : Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabetes Metab* 2000 ; 26 : 500-7
5. Dorchy H : Prise en charge des diabètes des enfants et des adolescents : expérience personnelle. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : S46-54
6. Sternon J : L'insuline glargine et le diabète de type 2. *Rev Med Brux* 2003 ; 24 : 379-82
7. Hirsch IB : Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 174-83
8. Chapman T, Perry C : Insulin detemir. A review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes. *Drugs* 2004 ; 64 : 2577-95

9. Kurtzhals P : How to achieve a predictable basal insulin ? *Diabetes Metab* 2005 ; 31 : 4S25-33
10. Home P, Kurtzhals P : Insulin detemir : from concept to clinical experience. *Expert Opin Pharmacother* 2006 ; 7 : 325-43
11. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F *et al* : A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1107-12
12. Mortensen HB, Hougaard P, for the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 714-20
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1988 ; 11 : 567-73
14. Standl E, Lang H, Roberts A : The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004 ; 6 : 579-88
15. De Leeuw I, Vague P, Selam JL *et al* : Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005 ; 7 : 73-82
16. Bolli GB : Rational use of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003 ; 1 : 9-21
17. Dorchy H : Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents : expérience personnelle. *Arch Pediatr* (sous presse)
18. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL *et al* : Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 639-43
19. 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
20. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK *et al* : Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) *versus* traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 622-9
21. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD : Is HbA1c affected by glycemic instability ? *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2728-33
22. Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A *et al* : Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000 ; 49 : 999-1005
23. Home PD, Ashwell SG : An overview of insulin glargine. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ; 18 : S57-63
24. Dorchy H : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène ? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques ? *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 970-81
25. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D : Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age : a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 2-6
26. Dorchy H, Olinger S : Bien-être des diabétiques insulino-dépendants. Evaluation chez 100 adolescents et adultes jeunes en fonction de leur contrôle métabolique. *Presse Med* 1997 ; 26 : 1420-4
27. Hoey H, Aanstoet HJ, Chiarelli F *et al*, for the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1923 - 8
28. Dorchy H, Toussaint D, Verougstraete C, Lemiere B : Transient acute disc swelling associated with improved metabolic control in an adolescent with type 1 diabetes : role of dexamethazone therapy. *Eur J Pediatr* 1985 ; 143 : 187-90
29. Buyschaert M : L'insuline detemir. *Louvain Medical* 2005 ; 8 : 340-4
30. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N : L'insuline detemir. *Rev Med Liege* 2005 ; 10 : 814-9

Correspondance et tirés à part

H. DORCHY
H.U.D.E.R.F.
Clinique de Diabétologie
Avenue J.J. Crocq 15
1020 Bruxelles

Travail reçu le 27 février 2006 ; accepté dans sa version définitive le 3 avril 2006.