



numéro 59
août 2004

L'insuline glargine dans le traitement du diabète de type 2

Sommaire

- ✓ **L'insuline glargine est un analogue biosynthétique de l'insuline humaine dont l'action sur la glycémie persiste durant 24 heures sans fluctuation marquée.**
- ✓ **La plupart des études portant sur le diabète sucré de type 2 révèlent que l'insuline glargine ne réduit pas plus que l'insuline NPH le glucose sanguin à jeun, le glucose plasmatique à jeun ou l'hémoglobine A_{1c}.**
- ✓ **La plupart des essais cliniques mettent en relief une diminution statistiquement significative de l'hypoglycémie nocturne et de l'hypoglycémie symptomatique. Cet effet revêt cependant moins d'importance dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1.**
- ✓ **Selon les données probantes actuelles, il ne serait pas avantageux pour les personnes dont le diabète est suffisamment maîtrisé par l'insuline NPH de passer à l'insuline glargine.**

La technologie

L'insuline glargine est un analogue biosynthétique de l'insuline humaine à longue durée d'action qui se présente sous forme de solution claire dont le pH est acide¹. Par suite de l'injection sous-cutanée, l'insuline glargine est neutralisée, ce qui donne lieu à la formation de microprécipités qui assurent la libération constante d'insuline pendant 24 heures¹.

Stade de la réglementation

L'insuline glargine (Lantus^{MC}) s'administre une fois par jour en injection sous-cutanée dans le traitement de personnes âgées de plus de 17 ans

souffrant de diabète sucré de type 1 ou 2, qui nécessitent de l'insuline basale (à longue durée d'action) pour venir à bout de l'hyperglycémie¹. Le produit est disponible dans bien des pays². Santé Canada a accordé un avis de conformité à Aventis Pharma Inc. le 3 avril 2002³, mais le fabricant n'a pas encore mis son médicament sur le marché.

Groupe cible

Le diabète sucré de type 2 est un trouble d'évolution progressive causé par une défaillance de la sécrétion insulinaire par les cellules bêta du pancréas, une résistance tissulaire à l'action de l'insuline et une production accrue de glucose hépatique⁴. Au Canada, deux millions de personnes souffrent de diabète dont environ 90 % de diabète de type 2⁵.

Les diabétiques de type 2 courent un risque accru de complications à long terme notamment la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie⁶. L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) démontre que le contrôle intensif de la glycémie par une sulfonylurée ou l'insuline diminue de façon remarquable les complications microvasculaires et abaisse dans une mesure limite le risque d'infarctus du myocarde^{7,8}.

Pratique courante

Les lignes directrices canadiennes préconisent que le traitement du diabète de type 2 soit personnalisé en vue d'un objectif glycémique aussi près que possible de la normale et, dans la plupart des cas, qu'il soit amorcé le plus rapidement possible. Elles proposent de recourir aux antidiabétiques oraux si les modifications du mode de vie ne permettent pas d'atteindre les objectifs glycémiques en deux ou trois mois. Si les objectifs ne sont toujours pas atteints, il sera

nécessaire de combiner des antidiabétiques oraux ou de l'insuline à un antidiabétique oral. En général, la monothérapie par l'insuline est indiquée lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique, le mode de vie et les antidiabétiques oraux se sont avérés inefficaces ou sont contre-indiqués. Elle peut être instaurée d'emblée en présence d'hyperglycémie prononcée ($A_{1c} > 9,0\%$). Le contrôle intensif de la glycémie suppose un risque d'hypoglycémie, quoique ce risque soit plus bas en cas de diabète de type 2 qu'en cas de diabète de type 1⁹.

Les antidiabétiques oraux comptent les sulfonyles, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les biguanides, les thiazolidinediones et les méglinides⁴. Les insulines d'action intermédiaire et à longue durée assurent l'apport basal d'insuline.

Données probantes

Huit essais cliniques randomisés, dont trois publiés sous forme de résumé, étudient l'insuline glargine dans le diabète de type 2 (voir le tableau 1). Ces essais sont de structure ouverte en raison de l'apparence différente des diverses préparations d'insuline (la solution d'insuline NPH est trouble, alors que celle d'insuline glargine est claire). L'insuline glargine est étudiée avec des insulines de courte durée d'action¹⁰⁻¹² ou des antidiabétiques oraux¹³⁻¹⁷. Les principaux paramètres d'intérêt sont le glucose plasmatique à jeun (GPJ), le glucose sanguin à jeun (GSJ) et l'hémoglobine A_{1c} (A_{1c}), tandis que la morbidité et la mortalité ne sont pas prises en considération.

Toutes les études comparent l'insuline glargine administrée une fois par jour à l'insuline NPH administrée une ou deux fois par jour. Quatre études comptent des personnes n'ayant jamais été traitées par l'insuline prenant des antidiabétiques oraux, dont des sulfonyles, la metformine, la pioglitazone, la rosiglitazone ou l'acarbose¹³⁻¹⁶, alors que quatre études portent sur des personnes traitées auparavant par l'insuline^{10-12,17}. Dans la plupart des études, l'insuline glargine ne réduit pas plus le GPJ, le GSJ ou l' A_{1c} que l'insuline NPH.

Tableau 1 : Essais cliniques randomisés sur l'efficacité comparative de l'insuline glargine et de l'insuline NPH dans le diabète de type 2

Auteurs	Intervention	Changement moyen par rapport au moment de référence	
		GPJ en mmol/L (valeur p)	A_{1c} en % (valeur p)
Yki-Jarvinen et collab. ^{13,18,19} 52 sem., n=426	IG qhs NPH qhs	PI PI (PI)	-0,76 -0,66 (PI)
Riddle et collab. ¹⁴ 24 sem., n=756	IG qhs NPH qhs	-4,5 -4,1 (PS)	-1,65 -1,59 (PS)
Fritsche et collab. ^{*†15,18} 28 sem., n=700	IG qam IG qhs NPH qhs	-5,1 -5,2 -5,3 (PI)	-1,24 [‡] -0,96 [§] -0,84
Eliashewitz et collab. ^{*16} 24 sem., n=480	IG qhs NPH qhs	PI PI (PI)	-1,4 -1,5 (PI)
Rosenstock et collab. ^{10,18,19} 28 sem., n=518	IG qhs NPH qhs ou bid	PI PI (PI)	-0,41 -0,59 ($<0,01$)
Massi Benedetti et collab. ^{17,18} 52 sem., n=578	IG qhs NPH qhs	-2,8 -2,7 (0,65)	-0,46 -0,38 (0,4)
Fonseca et collab. ^{†11,18,19} 28 sem., n=100	IG qhs NPH qhs	-1,0 -1,1 (PI)	-0,35 -0,44 (PI)
Siegmund et collab. ^{12,18} 18 mois, n=103	IG die NPH bid	PI PI (PI)	-0,40 -0,20 (PI)

GPJ=glucose plasmatique à jeun; A_{1c} =hémoglobine A_{1c} ; n=nombre de patients randomisés; IG=insuline glargine; NPH=insuline protamine Hagedorn neutre; qam=le matin; qhs=au coucher; die=une fois par jour; bid=deux fois par jour; PI=pas indiqué; PS=pas significatif; *plus glimépiride oral une fois par jour; †glucose sanguin à jeun; ‡0,0002 contre NPH; §>0,2 contre NPH.

Effets indésirables

La plupart des essais cliniques constatent une diminution remarquable de l'hypoglycémie nocturne^{10,13-17} et de l'hypoglycémie symptomatique^{11,13-15} sous l'effet de l'insuline glargine (voir le tableau 2). Une étude mentionne une différence notable en matière d'hypoglycémie grave^{10,19}. À noter cependant que l'hypoglycémie est moins fréquente dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1²⁰.

Deux méta-analyses ont été examinées, les deux étudiant la fréquence de l'hypoglycémie. L'une fait état d'une réduction du risque relatif (RRR) de 11 % ($p=0,0006$) de tous les cas d'hypoglycémie symptomatique et une RRR de 26 % ($p<0,0001$) de tous les cas d'hypoglycémie

nocturne symptomatique²¹. L'autre indique une fréquence beaucoup moindre d'hypoglycémie grave (RRR=50 %; p=0,0237) et des épisodes d'hypoglycémie nocturne grave (RRR=61,1 %; p=0,0159)²².

La douleur au point d'injection est plus fréquente chez les personnes sous insuline glargine que chez les personnes sous insuline NPH, quoiqu'elle ait été d'intensité légère et se soit estompée en quelques jours ou semaines^{1,18}.

Tableau 2 : Essais cliniques randomisés sur l'innocuité comparative de l'insuline glargine et de l'insuline NPH dans le diabète de type 2

Auteurs	Intervention	Patients signalant au moins un épisode d'hypoglycémie	
		Symptomatique (valeur p)	Nocturne (valeur p)
Yki-Jarvinen et collab. ¹³ 52 sem., n=426	IG qhs NPH qhs	33 % 42 % (p=0,04)	10 % 24 % (p=0,0001)
Riddle et collab. ¹⁴ 24 sem., n=756	IG qhs NPH qhs	13,9* 17,7* (<0,02)	4,0* 6,9* (<0,001)
Fritsche et collab.** ¹⁵ 24 sem., n=700	IG qam IG qhs NPH qhs	56 % [‡] 43 % [#] 58 %	17 % [‡] 23 % [‡] 38 %
Eliaschewitz et collab.** ¹⁶ 24 sem., n=480	IG qhs NPH qhs	PI PI (PI)	15,6 % [‡] 27,3 % (<0,01)
Rosenstock et collab. ¹⁰ 28 sem., n=518	IG die NPH qhs ou bid	61,4 % 66,8 % (PS)	31,3 % 40,2 % (0,016)
Massi Benedetti et collab. ¹⁷ 52 sem., n=578	IG qhs NPH qhs	35 % 41 % (PS)	12 % 24 % (0,0002)
Fonseca et collab. ¹¹ 28 sem., n=100	IG qhs NPH qhs	17,3 % [§] 31,3 % (0,0017)	15,4 % 27,1 % (0,0805)
Siegmund et collab. ¹² 18 mois, n=103	IG die NPH bid	PI PI (PI)	PI PI (PI)

n=nombre de patients randomisés; IG=insuline glargine; NPH=insuline protamine Hagedom neutre; qhs=au coucher; qam=le matin; die=une fois par jour; bid=deux fois par jour; PI=pas indiqué; PS=pas significatif; †estimation du graphique; *nbre d'épisodes par personne-année; **plus glimépiride oral une fois par jour; ‡p=0,004 contre IG; †p=0,001 contre NPH; ‡p<0,001 contre NPH; ‡hypoglycémie nocturne symptomatique confirmée (glucose sanguin<4 mmol/L); †hypoglycémie symptomatique confirmée (glucose sanguin<2,8 mmol/L).

Administration et coût

L'insuline glargine (Lantus^{MC}) se présente en flacon de 10 mL et en cartouche de 3 mL à une concentration de 100 UI/mL¹. Elle ne doit pas être diluée ou mélangée avec une autre préparation insulinaire ou une autre solution, au risque d'altérer ses caractéristiques pharmacocinétiques et de causer la formation d'un précipité.

Au Canada, le prix de l'insuline glargine sera vraisemblablement supérieur à celui de l'insuline NPH. Aux États-Unis, le coût du flacon de 10 mL d'insuline glargine s'élève à 58,42 \$US, alors que celui de l'insuline NPH est de 30 \$US²³.

Activités dans le domaine

Deux essais cliniques examinés dans l'étude AT.LANTUS évaluent la meilleure façon d'instaurer le traitement par l'insuline glargine chez des personnes souffrant de diabète de type 1 ou de type 2 jamais traitées par l'insuline²⁴.

D'autre part, l'essai Outcome Reduction with Insulin Glargine Intervention (ORIGIN) étudiera l'effet de l'insuline glargine sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez des personnes à risque élevé de maladie vasculaire dont la tolérance au glucose ou le glucose à jeun est problématique ou au premier stade du diabète de type 2²⁵.

Taux d'utilisation

Il est fort peu probable que les personnes dont la glycémie est suffisamment maîtrisée par l'insuline NPH sans qu'elles éprouvent d'hypoglycémie pour ainsi dire retirent des avantages à passer à l'insuline glargine, à moins qu'elles ne jugent plus commode l'administration quotidienne de cette insuline.

Au Royaume-Uni, le National Institute for Clinical Excellence (NICE) prévoit que le ratio coût-efficacité incrémental annuel de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH variera de 32 500 à 72 000 £ par année de vie pondérée par la qualité dans le traitement du diabète de type 2²⁶. L'Institut est d'avis que l'insuline glargine ne doit pas être utilisée couramment dans le traitement du diabète de type 2 quand l'insuline est nécessaire, à moins que le diabétique ne puisse s'administrer lui-même l'insuline, qu'il souffre d'hypoglycémie symptomatique récurrente qui altère sa qualité de vie ou qu'il doive recourir à de l'insuline basale deux fois par jour en combinaison avec un antidiabétique oral.

Questions d'implantation

Le fait que l'insuline NPH soit sûre et moins dispendieuse que l'insuline glargine pourrait limiter l'utilisation de cette dernière¹⁹. Lors du lancement de l'insuline glargine en Europe et aux États-Unis, l'approvisionnement insuffisant a posé des problèmes, et ce pourrait être le cas au Canada.

Références

1. *Lantus™ [insulin glargine (rDNA origin)]: solution for injection 100 IU/mL. Antidiabetic agent: long-acting recombinant human insulin analogue* [product monograph]. LAVAL (QC): Aventis Pharma; 2002.
2. *Lantus® (insulin glargine)*. Hamilton (OH): Diabetes 123 and the DiabetesMonitor; 2003. Available: <http://www.diabetesmonitor.com/lantus.htm>.
3. *Notices of compliance: biologics and radiopharmaceuticals for human use: January 1 - December 13, 2002*. Ottawa: Therapeutics Products Directorate, Health Canada; 2002. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_drugs_noc_e.html#2002.
4. McCormick M, et al. *J Cardiovasc Nurs* 2002;16(2):55-67.
5. *Diabetes*. Montreal: IMS Health Canada; 2002. Available: http://www.imshealthcanada.com/htmen/3_1_31.htm.
6. Liebl A. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18 Suppl 3:S36-S41.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
8. Stratton IM, et al. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
9. The Canadian Diabetes Association. *2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada*. Toronto: The Association; 2003. Available: <http://www.diabetes.ca/cpg2003/default.aspx>.
10. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2001;24(4):631-6.
11. Fonseca V, et al. *Diabetes* 2001;50 Suppl 2:A112.
12. Siegmund T, et al. *Diabetes* 2003;52 Suppl 1:A456.
13. Yki-Jarvinen H, et al. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130-6.
14. Riddle MC, et al. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-6.
15. Fritsche A, et al. *Ann Intern Med* 2003;138(12):952-9.
16. Eliaschewitz FG, et al. *Diabetologia* 2003;46 Suppl 2:Abstract no 787.
17. Massi Benedetti M, et al. *Horm Metab Res* 2003;35(3):189-96.
18. Dunn CJ, et al. *Drugs* 2003;63(16):1743-78.
19. Wang F, et al. *Clin Ther* 2003;25(6):1541-77.
20. Henderson JN, et al. *Diabet Med* 2003;20(12):1016-21.
21. Rosenstock J, et al. *Diabetologia* 2003;46 Suppl 2:A304.
22. Dailey G, et al. *Diabetes* 2003;52 Suppl 1:A444.
23. Thomson Corporation. *Red book*. Montvale (NJ): Thomson PDR; 2004.
24. Davies M, et al. *Diabetes* 2003;52 Suppl 1:A445.
25. The ORIGIN trial (outcome reduction with initial glargine intervention). In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2004.
26. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine* [Technology appraisal guidance no.53]. London: The Institute; 2002. Available: http://www.nice.org.uk/pdf/53_Insulin_analogues_full_guidance.pdf.

Ce résumé a été préparé par **Farah Hemraj, B.Sc.Ph.m.** et **Kirsten Garces, B.Sc., B.Sc.Ph.m.**

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

Gina Bravo, Ph.D.

Professeure, Département des services de santé communautaire
Faculté de médecine, Université de Sherbrooke
Sherbrooke (Québec)

Tom Elliott, M.B.B.S.

Professeur adjoint
Département de médecine
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

Edmond A. Ryan, M.D.

Professeur de médecine
Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimé)
POSTE-PUBLICATIONS
CONVENTION NU. 40026386
PORT DE RETOUR GARANTIE À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8