

Insulines lentes aujourd'hui et demain : pour quels besoins non ou mal couverts ?

Lente insulins today and tomorrow: Can we achieve the expected goals?

L. Monnier, C. Colette

Institut universitaire de recherche clinique,
Montpellier.

Résumé

Depuis la découverte de l'insuline, la mise au point des préparations insuliniques a fait l'objet d'une évolution incessante en termes de production, purification, formulation et méthodes d'administration. Au cours de la dernière décennie, plusieurs nouvelles formes d'insulines lentes, c'est à dire d'analogues prolongés de l'insuline, ont été commercialisées et/ou développées dans le but de couvrir les besoins insuliniques de base chez les patients diabétiques insulino-traités. L'insuline glargine a été le premier analogue long prescrit en pratique clinique. Le principe de son action est basé sur le fait qu'elle précipite en pH neutre au niveau du point d'injection, le résultat étant une absorption ralentie qui est beaucoup plus longue que celle de l'insuline NPH. De ce fait, l'insuline glargine a toujours été considérée comme une référence depuis sa commercialisation, il y a plus de 10 ans. Quelques années plus tard, fut commercialisée l'insuline détémir, première génération des insulines acylées. L'insuline détémir tire son effet prolongé de sa fixation sur l'albumine plasmatique et/ou interstitielle, mais également de sa « protraction » en multi-hexamères dans le tissu cellulaire sous-cutané. L'insuline dégludec, qui est obtenue à partir des mêmes principes que l'insuline détémir, semble avoir une durée plus longue que les autres analogues prolongés. Cette préparation insuliniq ue est actuellement approuvée – ou en cours d'évaluation – par les Autorités de santé dans plusieurs pays, même si la *Food and drug administration* (FDA), aux États-Unis, a exprimé des réserves sur sa sécurité cardiovasculaire. Une autre méthode pour obtenir des insulines ayant des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques plus longs et plus étales dans le temps, consiste à reformuler les préparations insuliniq ues connues, comme l'insuline glargine U100, en augmentant leurs concentrations pour obtenir une titration à 300 U/ml. Les résultats de la plupart des études qui ont été menées avec des analogues lents peuvent être résumés de la manière suivante : – l'efficacité en termes d'amélioration de l'HbA_{1c} est identique, quelle que soit l'insuline utilisée ; – le taux d'hypoglycémies, en particulier pendant la nuit, semble être plus faible avec les insulines les plus longues et les plus plates, ayant une variabilité intra- et inter-individuelle moindre que leurs comparateurs habituels commercialisés, comme les insulines glargine et détémir.

Toutefois, ces résultats méritent d'être confirmés par de grands essais à venir, basés sur le principe de non-infériorité.

Mots-clés : Insulines lentes – évolution – buts.

Summary

Since the discovery of insulin and the availability of insulin preparations, the story of insulin has been subject to a non-stop evolution in terms of production, purification, formulation and methods of delivery. During the past decade, several new lente insulins, i.e. long-acting insulin analogs, were marketed and/or developed in order to achieve the basal requirements in persons with insulin-treated diabetes. Insulin glargine was the first long-acting insulin analog that has been introduced in clinical practice. The principle of its action is based on the fact that it precipitates at the site of injection, at neutral pH, thereby delaying its absorption, which is largely longer when compared to that of NPH insulin. Consequently, insulin glargine has always been considered a reference for more than 10 years. A few years later, insulin detemir, the first generation of acylated insulin was marketed. The insulin

Correspondance

Louis Monnier

Institut universitaire de recherche clinique
641, av. du Doyen Gaston-Giraud
34093 Montpellier cedex 5
louis.monnier@inserm.fr

Dossier thématique

Les insulines, demain

detemir draws its long duration from its binding to plasma and/or interstitial albumin but also from its «protraction» into multihexamers in the subcutaneous tissue. Insulin degludec, which is obtained using the same principles as those of insulin detemir, seems to have a longer duration than the other long-acting insulin analogs. This insulin preparation is currently approved or under consideration in several countries despite the US FDA has raised concerns on its cardiovascular safety. Another method for obtaining longer and flatter pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles is to reformulate known insulin preparations such as glargine U100 by increasing their concentrations in order to set the titration at 300 U/mL. The results of most trials that were conducted with long-acting insulin analogs can be summarized as follows:

*–The efficacy in terms of improvement in HbA_{1c} is similar irrespective of the insulin used;
–The rate of hypoglycemic episodes, especially during nocturnal periods, seems to be reduced with the novel longer and flatter insulins that usually exhibit a less intra- and interindividual variability than their currently marketed comparators.
However, such results deserve to be confirmed by further large trials based on the non-inferiority principle.*

Key-words: Lente insulins – evolution – goals.

Introduction

• Depuis la découverte de l'insuline par Banting et Best, en 1921, que de chemin parcouru en termes de production, purification, formulation et mode d'administration des préparations insuliniques. Si nous limitons notre propos aux insulines lentes, leur histoire s'est déroulée en plusieurs étapes.

– Dans les années 1930, furent développées les premières insulines à effet retard, en complexant l'insuline avec des additifs, tels que la protamine et le zinc [1]. En dépit de leur effet prolongé, ces préparations insuliniques avaient une action instable.

– C'est dans les années 1950 que Hallas Moller [2], au Danemark, perfectionna la découverte initiale de Hagedorn pour développer une famille d'insulines prolongées (lentes et, surtout ultra-lentes) grâce à l'adjonction dans les préparations insuliniques d'une quantité importante de zinc. Ce procédé permettait la formation de volumineux cristaux à résorption ralentie, avec un effet retard dépassant les 24 heures. Toutefois, le problème de l'instabilité était toujours présent, en raison de la grande variabilité dans la taille des cristaux.

– Dans les années 1970-1980, une nouvelle étape fut franchie lorsque les préparations insuliniques d'origine animale (porc ou bœuf) furent débarrassées

de leurs impuretés initiales par passage sur colonnes chromatographiques [3].

– La décennie 1980-1990 fut marquée par la fabrication biosynthétique des premières insulines obtenues par génie génétique. Ce procédé permit de produire de l'insuline humaine, et de s'affranchir définitivement des procédures d'extraction et de purification inhérentes à l'utilisation d'insulines porcines ou bovines. Toutes les insulines présentes sur le marché (insulines régulières, NPH et lentes) bénéficièrent de cette avancée technologique, qui conduisit, cependant, à des produits dont la durée d'action était plus courte que celle de leurs équivalents d'origine animale [4]. Cet inconvénient fut rapidement compensé par la possibilité de fabriquer des insulines dont la séquence des acides aminés pouvait être modifiée [5]. Ceci permit d'agir sur la durée d'action avec, pour résultat, la commercialisation, dans les années 1995-1996, des premiers analogues rapides de l'insuline, suivie, en 2003, par la mise sur le marché du premier analogue lent : l'insuline glargine (Lantus®). Son effet prolongé est basé sur une modification du point isoélectrique.

– Depuis, d'autres approches ont été proposées. Certaines font appel à la création d'une liaison de l'insuline à l'albumine et/ou à sa « protraction » au niveau du point d'injection. D'autres consistent à reformuler la concentration des préparations insuliniques. Toutes,

ont pour objectif principal d'obtenir des préparations insuliniques capables de couvrir les besoins insuliniques de base, dits interprandiaux, et caractérisées par un profil d'action le plus étale possible sur une période approchant ou dépassant les 24 heures. C'est pour cette raison que les insulines lentes sont, le plus souvent, désignées sous le terme d'insulines basales, par opposition aux analogues rapides (insulines prandiales). Beaucoup de médecins souhaiteraient également qu'elles aient une action la plus étale possible, pour qu'elles puissent recevoir la qualification d'insulines plates, ou « flat insulins » selon la terminologie anglo-saxonne.

• Dès lors les questions posées sont les suivantes :

– ces insulines sont-elles réellement lentes ? ;

– sont-elles réellement basales ? ;

– sont-elles réellement plates ? ;

– et où se situent leurs limites par rapport à ces qualificatifs ?

C'est en décrivant les caractéristiques de ces insulines, en développant leur profil d'action et leurs effets, que l'on peut répondre à ces questions.

Caractéristiques structurales et pharmacologiques des différentes insulines lentes

Les durées d'action des analogues lents de l'insuline, différentes d'un produit à l'autre, sont plus longues que celle de l'insuline NPH (pour *neutral protamine hagedorn*) qui ne dépasse guère la demi-journée. Comme indiqué sur la figure 1, la durée et l'intensité de l'action des insulines ne peuvent jamais être précisées de manière exacte, car elles sont l'objet d'une variabilité horizontale (durée) et verticale (intensité) à la fois intra- et interindividuelle [6]. La majorité des patients diabétiques insulinsés sont confrontés au problème de la variabilité d'action d'une insuline donnée d'un jour à l'autre, cette variabilité étant, elle-même, très variable (véritable pléonasmie) d'un patient à l'autre.

L'insuline glargine

Pour l'insuline glargine, l'effet prolongé est obtenu par modification du point

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274354>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274354>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)