



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

INSULINE GLARGINE (LANTUS^{MD})

Évaluation complète

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 22 septembre 2005

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	4
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	5
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	6
3.1 Mécanisme d'action.....	6
3.2 Posologie et administration.....	6
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	7
4.1 Paramètres pharmacocinétiques.....	7
4.2 Interactions majeures reconnues	7
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	8
5.1 État de la littérature dans la maladie concernée	8
5.2 Évaluation du niveau d'évidence	8
5.3 Études retenues	11
5.4 Méta-analyses et consensus d'experts.....	11
5.4.1 Méta-analyse	17
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	18
6.1 Effets indésirables sérieux	18
6.2 Précautions et contre-indications	18
6.2.1 Précautions.....	18
6.2.2 Contre-indications.....	18
6.3 Données disponibles dans la grossesse	18
6.4 Données disponibles dans l'allaitement	19
SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	19
7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux	20
7.2 Données pharmacoéconomiques.....	21
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	22
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	25
ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	28
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE	29
ANNEXE 3 CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES	30
ANNEXE 4 ÉTUDES CLINIQUES PÉDIATRIQUES NON PROSPECTIVES OU NON RANDOMISÉES	33

RÉSUMÉ

L'insuline glargine (Lantus^{md}, IG) est disponible sur le marché canadien depuis l'été 2004. LANTUS^{md} est un analogue de l'insuline humaine, obtenu par la technologie de l'ADN recombinant. Sur la liste « Médicaments d'exception » depuis juin 2005, l'indication pour remboursement au Québec est la suivante : « Pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie ».

Soluble en milieu acide (dans la fiole), l'IG produit des microprécipités lorsqu'elle est injectée dans les tissus sous-cutanés (milieu neutre). L'IG est par la suite libérée graduellement sur environ 24 heures. Le procédé vise à mimer la sécrétion basale d'insuline.

La majorité des études cliniques avaient comme issue primaire la mesure de l'hémoglobine glyquée (Hb_{1AC}) et comme comparateur l'insuline NPH. Le PGTM n'a pas trouvé de preuve dans la littérature que l'IG améliorait le pourcentage d'hémoglobine glyquée par rapport au comparateur chez les patients souffrant de diabète de type 1 (enfants et adultes) ou de diabète de type 2 (adultes). Aucune étude ne s'est penchée sur les effets de l'IG sur les complications à long-terme du diabète.

L'analyse de la littérature quant aux bénéfices potentiels de l'IG par rapport à la survenue d'hypoglycémies est moins claire. On semble détecter une tendance, pour l'IG, à causer moins d'hypoglycémies, mais l'effet n'a pas été démontré de façon constante dans la littérature. Les auteurs des différentes études semblent cependant d'accord pour concéder que l'IG pourrait être une option à envisager chez les sujets pour qui les hypoglycémies sont sévères ou fréquentes avec une autre insuline basale. En pédiatrie, il n'y a pas d'étude randomisée qui documente un avantage pour ce paramètre.

L'utilisation de l'insuline glargine en pédiatrie n'est pas indiquée au Canada.

Recommandation PGTM - Utilisation de l'insuline glargine comme insuline basale :

- ◆ Pour l'instant, le PGTM recommande l'utilisation de l'insuline glargine chez les patients adultes pour lesquels les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents et/ou sévères sous traitement avec une autre formulation d'insuline basale.
- ◆ Initiation d'un traitement avec une insuline « basale » (Diabète type 1 ou 2) : la littérature consultée ne nous permet pas de privilégier l'insuline glargine (par rapport à d'autres formulations) lorsque l'on considère l'ajout d'une insuline basale au traitement d'un patient.
- ◆ Diabétique contrôlé sur insuline NPH (ou autre insuline longue action) : le transfert à l'insuline glargine n'est pas recommandé.
- ◆ Diabétique non contrôlé : l'insuline glargine peut être considérée (il n'y a cependant pas pour le moment de preuve dans la littérature que l'insuline glargine offre un meilleur contrôle de la glycémie pour le patient).
- ◆ Patient avec hypoglycémies fréquentes ou sévères : l'insuline glargine est une option de traitement à envisager chez l'adulte.
- ◆ Pédiatrie : Pour le moment, il n'y a pas de preuve dans la littérature que l'insuline glargine, chez les enfants, offre un avantage par rapport aux autres insulines (comme la NPH par exemple). Cependant, selon certaines données obtenues chez les adultes, on peut penser qu'une diminution de la fréquence des hypoglycémies pourrait représenter un bénéfice intéressant chez une population aussi vulnérable aux effets de celles-ci, mais ceci reste à être démontré.
- ◆ Diabète et grossesse / Diabète gestationnel : En l'absence d'études publiées, il n'y a pas d'indication pour l'utilisation de l'insuline glargine en traitement de première intention.

AVIS : Ce document émet des recommandations en regard à un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

L'insuline glargine (Lantus^{md}) est disponible sur le marché canadien depuis l'été 2004. Cette nouvelle insuline à action prolongée faisait l'objet de recherche clinique dans les centres hospitaliers universitaires du Québec (CHUs) bien avant cette date. Le PGTM a évalué la littérature concernant ce médicament de façon préliminaire à l'hiver 2004 et procède maintenant à une évaluation complète du dossier. Ce document permettra aux CHUs de statuer sur la place d'une nouvelle insuline dans le traitement du diabète de type 1, du diabète de type 2 de même que plus spécifiquement dans la population pédiatrique.

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nom générique	Insuline glargine (IG)
Nom commercial	LANTUS^{md}
Dose(s) et forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)¹ (fiolle de 10ml)	L'IG est un analogue de l'insuline humaine, obtenu par la technologie de l'ADN recombinant. L'IG diffère de l'insuline humaine par trois acides aminés. L'IG est dissoute dans une solution aqueuse, claire et stérile. Par mL : 100 UI (3,6378 mg) d'insuline glargine, 30 mcg de zinc, 2,7 mg de m-cresol, 20 mg de glycerol 85% et eau pour injection. Le pH est ajusté approximativement à 4.
Nom du fabricant	Sanofi Aventis Inc.
Classe pharmacologique	68 :20.08 Insulines

Statut du médicament auprès des agences régulatrices

Agences gouvernementales	Statut et indication
Food and Drug Administration (FDA ² , États-unis) http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21081s017lbl.pdf	Indiquée pour l'administration unique quotidienne sous-cutanée dans le traitement : du diabète sucré de type 1 chez l'adulte et l'enfant du diabète sucré de type 2 chez l'adulte qui nécessite l'utilisation d'une insuline basale (longue-action) pour le contrôle de l'hyperglycémie (approbation : 20 avril 2000)
Communauté Européenne ³ (CE) : http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm	Diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant (≥ 6 ans) nécessitant un traitement par insuline (approbation : 9 juin 2000)
Information médicale du fabricant *indication(s) officielle(s) au Canada	Pour l'administration unique quotidienne par voie sous-cutanée, indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. (approbation : 3 avril 2002)
RAMQ ⁴	Sur la liste « Médicaments d'exception » (juin 2005) Pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie

***Information médicale du fabricant** : Mme Mélanie Groleau, Aventis Pharma Inc., 5 avril 2005

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action

L'activité primaire de l'insuline, incluant l'insuline glargine (IG), est la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, surtout dans les muscles squelettiques et les graisses, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et augmente la synthèse des protéines. L'insuline glargine (IG) est un analogue de l'insuline humaine préparé par la technologie de l'ADN recombinant. Soluble en milieu acide (dans la fiole), l'IG produit des microprécipités lorsqu'elle est injectée dans les tissus sous-cutanés (milieu neutre). L'IG est par la suite libérée graduellement sur environ 24 heures. Le procédé vise à mimer la sécrétion basale d'insuline.

3.2 Posologie et administration¹

- ◆ L'IG doit être administrée par voie sous-cutanée; elle ne doit pas être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- ◆ L'IG ne doit pas être mélangée à d'autres insulines.
- ◆ L'IG ne doit pas être diluée avant l'administration.
- ◆ Il n'est pas nécessaire d'agiter la fiole avant de prélever la dose.
- ◆ Il est recommandé dans la monographie d'administrer la dose d'IG au coucher. Des études ont cependant démontré que l'heure d'administration n'influencait pas la cinétique et l'efficacité de l'IG^{5,6}.
- ◆ Les doses des insulines à courte action et des hypoglycémifiants oraux utilisés en concomitance doivent être ajustées si nécessaire.

3.2.1 Dose adulte

- ◆ «Insuline-naïf»:
Données disponibles pour le diabète de type 2 : dose initiale :10 UI die, dose de maintien : 2-100 UI die
- ◆ Transfert de l'insuline NPH ou Ultralente à Lantusmd:
Administration de NPH ou Ultralente **die**: la dose initiale d'insuline glargine (UI) est la même puis ajustement au besoin.
Administration de NPH ou Ultralente **bid**: la dose initiale d'insuline glargine (UI) est 20% inférieure à la dose quotidienne de NPH ou Ultralente puis ajustement au besoin.

3.2.2 Dose pédiatrique

L'insuline glargine est indiquée au Canada pour les diabétiques de plus de 17 ans.

Des études en pédiatrie sont disponibles et l'IG est approuvée dans certains pays pour le traitement du diabète chez les enfants³.

- ◆ Enfants de ≥ 6 ans et diabète de type 1 : Même recommandation que chez l'adulte lors du transfert de la NPH à l'IG². L'agence européenne souligne que chez l'enfant les données pour l'IG ne sont disponibles que chez les enfants ≥ 6 ans et que pour l'administration au coucher³.
- ◆ Aucune information n'est disponible pour l'initiation d'une insulinothérapie avec l'IG chez l'enfant « insuline-naïf ».

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques

La concentration à l'équilibre est atteinte en 2-4 jours. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les enfants et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Le site d'injection (abdomen, partie supérieure des bras ou cuisses) et le moment d'administration ne semblent pas avoir d'influence sur la cinétique de l'IG^{1, 5}. Les études pharmacocinétiques ne rapportent pas de pic d'action⁷ (contrairement à la NPH qui a un pic 4-12 heures après l'administration). Son début d'action est plus lent mais sa durée d'action est plus longue que l'insuline NPH.

Paramètres (diabétique type I) ⁷⁻⁹	Valeurs chez l'adulte
C min (pmol/L) jour 1	79
C max (pmol/L) jour 1	214
Aire sous la courbe (pmol h/L) jour 1	3020
Début d'action	1,5 hres
Atteinte du plateau (pas de pic d'action)	3-4 heures
Durée d'action	20,5 heures
Métabolisme	Dégradation partielle dans les tissus sous-cutanés en deux métabolites actifs, présents dans la circulation sanguine

Paramètres	Insuline glargine	Insuline NPH	Ultralente	Injection continue sous-cutanée d'insuline régulière
Début d'action (heures)	1,5	0,8	1,0	0,5
Durée d'action (heures)	20,5	13,2	19	23,5

Tiré de Lepore et al⁷

4.2 Interactions reconnues

4.2.1 Interactions pharmacologiques¹

Substances pouvant intensifier l'effet hypoglycémiant : hypoglycémiant oraux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), disopyramide, fibrates, fluoxétine, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pentoxifylline, propoxyphène, salicylés, analogues de la somatostatine et antibiotiques sulfamidés.

Substances pouvant atténuer l'effet hypoglycémiant : corticostéroïdes, danazol, diurétiques, sympathomimétiques, glucagon, isoniazide, dérivés de la phénothiazine, somatotrophine, hormones thyroïdiennes, oestrogènes, progestatifs et diazoxide.

Effet mixte (intensification ou atténuation de l'effet hypoglycémiant): bêtabloquants, clonidine, sels de lithium, alcool, pentamidine.

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 *État de la littérature dans la maladie concernée*

Un traitement à l'insuline exogène est requis chez les patients diabétiques de type 1, et chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés par la diète, l'exercice et les hypoglycémifiants oraux. Il est maintenant reconnu qu'un bon contrôle de la glycémie aide à prévenir les complications reliées à cette maladie. Chaque 1% de réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) a été associé à une diminution de 21% du risque de complication ou de décès¹⁰.

Le traitement idéal à l'insuline devrait mimer la sécrétion endogène de cette hormone. Il faut donc assurer une sécrétion continue « basale » et répondre par une insuline à action rapide aux variations de glycémies qui surviennent avec les repas^{11, 12}. La perfusion continue d'insuline et les formulations retard associées à du zinc ou de la protamine (ex. NPH) sont couramment utilisées pour tenter d'obtenir un effet relativement constant sur 24 heures. Des pics d'action et une durée d'action inférieure à 24 heures donnent cependant lieu à des hypoglycémies et à un contrôle plus ou moins optimal de la glycémie. L'insuline glargine (Lantus^{md}), récemment introduite sur le marché canadien, représente une nouvelle option de traitement pour les patients diabétiques.

L'évaluation de la littérature quant à la qualité de l'évidence scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine a été divisée en trois parties. Ainsi, les études cliniques évaluant l'insuline glargine dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adulte, du diabète de type 1 en pédiatrie et du diabète de type 2 chez l'adulte ont été analysées séparément afin de dégager les avantages et inconvénients de cette nouvelle forme d'insuline pour chacune de ces sous-populations.

5.2 *Évaluation du niveau d'évidence*

5.2.1 *Commentaires généraux*

L'apparence limpide de l'IG par rapport à l'insuline NPH (comparateur le plus fréquemment utilisé) rendait impossible le devis en aveugle dans les études cliniques. De plus, l'impossibilité de mélanger l'IG à d'autres insulines et son administration unique quotidienne (par rapport à l'utilisation bid de la NPH dans plusieurs études) rendaient encore plus difficile la possibilité de cacher au patient et à l'évaluateur l'identité du traitement attribué. L'évaluation de l'efficacité de l'IG basée surtout sur des données de laboratoire objectives (glycémies, hémoglobine glyquée) rendent cependant la possibilité de biais de performance moins problématique. Il faut aussi noter que plusieurs études ont comparé l'IG à un groupe de patients qui recevaient de l'insuline NPH die ou bid. Rares sont les auteurs qui ont tenté d'analyser les deux fréquences d'administration de la NPH séparément vis-à-vis de l'IG.

Bien que les études ayant évalué l'impact d'une perfusion continue d'insuline sous-cutanée comme comparateur de l'IG^{13, 14} ont généralement démontré un meilleur contrôle des paramètres avec la perfusion continue (administration qui mime plus fidèlement la sécrétion endogène normale), le faible nombre de patients inclus dans ces études, ne permet pas de tirer de conclusion valable.

Au cours d'une étude clinique, les patients diabétiques bénéficient d'un suivi plus étroit qu'en situation réelle (suivi médical, ajustement des doses d'insuline plus fréquents). Les résultats qui peuvent être obtenus dans un contexte hors-étude sont habituellement inférieurs à ceux observés en cours d'étude et publiés dans la littérature.

5.2.2 Études cliniques

A - Diabète type 1 chez l'adulte

Hémoglobine glyquée

La majorité des études cliniques avaient comme variable primaire la réduction dans le pourcentage d'hémoglobine glyquée¹⁵⁻¹⁹ et comme comparateur l'insuline NPH^{15-17, 19, 20}. Une publication a démontré pour 121 patients après 52 semaines de traitement une diminution statistiquement significative de l'hémoglobine glyquée suite au traitement avec l'IG (Hb_{A1c} diminué de 0,4% pour l'IG, $p < 0,05$ IG vs NPH)¹⁹. Kudva montre aussi une légère différence¹⁸ (mais les intervalles de confiance se recouvrent et il s'agit d'une étude de 24 patients) et Rossetti en montre une entre l'IG et l'insuline NPH administrée 4 fois par jour (51 patients). Les deux études majeures Raskin¹⁵ (n=619) et Ratner 2000¹⁶ (n=534) ne montrent pas de variation significative de Hb_{A1c}.

Hypoglycémies

Plusieurs des études relevées avaient évalué la survenue d'hypoglycémies, mais non en tant que variable primaire. L'analyse globale quant à l'incidence des hypoglycémies s'est avérée ardue en raison du manque d'uniformité dans la façon dont les événements sont rapportés d'une étude à l'autre. Ainsi, certaines études ont comptabilisé le nombre d'événements, d'autres ont compté le nombre de patient ayant subi au moins un épisode d'hypoglycémie alors que d'autres ont calculé un ratio événement/patient-mois. S'ajoute aussi le fait que la définition d'hypoglycémie et d'hypoglycémie sévère n'était pas nécessairement la même dans toutes les études. Pour une hypoglycémie sévère, le seuil pouvait varier entre 2,0 et 2,8 mmol/l alors que pour une hypoglycémie (sévérité non précisée), la limite s'étendait de 2,8 à 4,0 mmol/l selon la publication. Il faut aussi mentionner que la glycémie à jeun visée variait aussi d'une étude à l'autre (< 6,7 mmol/L, 4-7 mmol/L, 4,4-6,7 mmol/L, 6,4-7,2 mmol/L, 5-7 mmol/L...). De plus, les auteurs rapportaient selon le cas des hypoglycémies, des hypoglycémies symptomatiques ou asymptomatiques, des hypoglycémies diurnes ou nocturnes, ou des hypoglycémies modérées ou sévères (définitions et mesures différentes selon les auteurs).

L'étude la plus importante (n = 619)^(15, 16) n'a pas démontré de différence significative quant au nombre d'épisodes d'hypoglycémie (symptomatique, nocturne ou sévère). L'étude de Ratner 2000¹⁶ rapporte un pourcentage inférieur de patients ayant déclaré au moins un épisode hypoglycémie sévère ou nocturne avec l'IG par rapport à la NPH. Lorsque rapporté en épisode/patient-mois, deux études (172 patients au total) l'IG semble causer moins d'hypoglycémie modérée : Rossetti et al¹⁷ (NPH : 12,2 épisodes/patient-mois, IG au souper : 8,1 épisodes/patient-mois, IG au coucher : 7,7 épisodes/patient-mois (chaque IG vs NPH $p < 0,04$)) et Porcelatti et al¹⁹ (Hypoglycémie diurne : NPH 6 épisodes/patient-mois, IG 6 épisodes/patient-mois ($p < 0,05$); Hypoglycémie nocturne : NPH 3,2 épisodes/patient-mois, IG 1,2 épisodes/patient-mois ($p < 0,05$)).

Glycémie à jeun, glucose plasmatique à jeun

L'IG semble diminuer le glucose plasmatique chez les patients à jeun en comparaison avec l'insuline NPH^{15, 16, 20}, bien que peu d'études en faisaient leur variable primaire.

Complication à long terme

Fait à noter : aucune étude n'a évalué l'effet de l'IG sur la survenue des complications à long terme.

B - Diabète de type 1 en pédiatrie

Peu de publications ont été identifiées en pédiatrie. Il faut noter qu'aucune étude randomisée relevée n'a étudié l'IG chez les enfants de moins de 5 ans. Une étude randomisée de 349 patients a démontré des résultats semblables à ceux notés chez les adultes lorsque l'IG est comparée à l'insuline NPH : pas de différence significative au niveau de la réduction du pourcentage d'hémoglobine glyquée

(variable primaire), des glycémies à jeun plus faibles et une tendance à causer moins d'hypoglycémie avec l'IG qu'avec la NPH²¹. D'autres études de plus faible échantillon ont été répertoriées et analysées. Des études ne répondant pas aux critères d'inclusion pour l'évaluation de l'insuline glargine en pédiatrie sont incluses à l'annexe 4 pour information.

C - Diabète type 2 chez l'adulte

Parmi les études relevées évaluant l'IG dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, deux publications ont été retranchées de notre évaluation à cause de biais trop importants à nos yeux pour permettre une analyse adéquate. L'évaluation de l'efficacité spécifique de l'IG était impossible dans l'étude de Janka 2005²² puisque le groupe attribué au traitement avec l'IG recevait également un hypoglycémiant oral, alors que le groupe sous NPH recevait de l'insuline régulière à la place. De plus, un déséquilibre dans le suivi des patients entre les groupes nous a amenés à ne pas considérer cette publication. L'étude de Malone 2004²³ a aussi été écartée de notre analyse puisque environ 30% de la population initialement à l'étude avait reçu de la médication expirée, et a subséquemment été retranchée de l'analyse, ce qui a pu introduire un biais important selon notre interprétation. Parmi les publications retenues, il faut noter deux études de 570 et 422 patients qui se sont déroulées sur une période de 52 semaines^{24, 25}.

Hémoglobine glyquée

Que les patients soient sous hypoglycémiant oraux ou non, insuline « naïf » ou pas, l'IG ne semble pas non plus avoir un effet supérieur à celui de la NPH sur l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques de type 2, seulement deux études ayant démontré un meilleur résultat de l'IG à ce niveau.

Hypoglycémies

De façon générale on observe une diminution de l'incidence des hypoglycémies dans les études comparant l'IG à l'insuline NPH chez les diabétiques de type 2, particulièrement pour ce qui est des hypoglycémies nocturnes^{24, 26, 27}.

Glycémies à jeun

Globalement, l'IG ne semble pas améliorer grandement la glycémie à jeun comparativement aux autres traitements.

Gain de poids

La majorité des publications ayant évalué le gain de poids rapportent des gains similaires quel que soit le traitement^{24-26, 28}. Chez les patients souffrant de diabète de type 2, le contrôle de la glycémie sans gain de poids excessif constitue toujours un défi⁹. La revue des études concernant l'IG ne laisse pas croire que cette nouvelle insuline offre un avantage quant au contrôle du poids par rapport aux autres insulines à action prolongée. Une étude de 28 semaines montre une augmentation du poids moins important avec l'IG²⁷.

5.3 Études retenues

Diabète type I

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Raskin et al (2000)¹⁵	619	Performance Abandon ?	Randomisée Parallèle Multicentrique Ouverte	Diabétiques type 1 Sur lispro 18-80 ans Avant l'étude : 75 % des patients sur NPH BID ou + Hb A _{1c} moy 7,5%	Insuline Lispro + IG DIE ou NPH DIE ou NPH BID 16 semaines	Hb A _{1c} Δ NS GAJ (sem 16) IG 8,0 ± 2,3 NPH 9,0 ± 2,4 (p=0,0001) GPAJ (sem 16) IG 9,7 ± 4,16 NPH 11,4 ± 4,9 (p=0,0001) Hypo (nombre d'épisode) Hypo sx Δ NS Hypo noct Δ NS Hypo sév Δ NS	Glycémie à jeun visée : < 6,7 mmol/L Hypo sévère : < 2mmol/L Effets indésirables : IG > NPH Site d'injection : douleur, hémorragie, masse Maux de tête Groupes NPH DIE et BID pas analysés séparément
Rosenstock et al (2000)²⁰	257 82 IG30 87 IG80 88 NPH	Sélection performance	Randomisée Parallèle Multicentre	Diabétiques type 1 18-70 ans Age moyen : 37 ans Hb A _{1c} 7,9% BMI 24,3 kg/m ²	Insuline régulière AC + IG30 DIE (82) ou IG80 DIE (87) ou NPH DIE (26) ou NPH BID (62) 4 semaines	GPAJ IG 9,2 mmol/L (IC95: -3,0 à -1,3) NPH 11,3 mmol/L (p=0,0001) ↓ vs valeur initiale Δ S pour IG et NPH DIE Hb A _{1c} Δ NS Hypo sx _____ (% de patients rapportant un épisode) NPH 93,2 % IG30 97,6 % (vs NPH p=0,030) IG80 100%	2 formulations de IG (30 ou 80 ug/ml de Zn), 30ug/ml sur le marché Aveugle sur la concentration de zinc Patients sur NPH BID ont reçu dose = de IG (recommandation ↓ 20%) Glycémie à jeun visée : 4-7 mmol/L Hypo : < 2,8mmol/L
Ratner (2000)¹⁶	534	Sélection Performance	Randomisée Multicentre Parallèle Ouverte	Diabétiques type 1 Sujets « bien contrôlés » 18-80ans Age moyen : 38 ans Hb A _{1c} 7,7% BMI 25,78 kg/m ²	Insuline régulière AC + IG HS ou NPH HS ou NPH BID 28 semaines	Hb A _{1c} Δ NS GAJ Δ NS GPAJ (Δ début vs fin) mmol/L IG - 1,67 (-20,1 à 15,3) NPH -0,33 (-24,3 à 15,4) P= 0,0145 % patients rapportant au moins 1 épisode Hypo sév (IG 1,9%, NPH 5,6%) Hypo noct IG 18,2% NPH 27,1% (p<0,05)	Glycémie à jeun visée : 4,4-6,7 mmol/L Hypo sévère : < 2mmol/L Douleur site d'injection Groupes NPH DIE et BID pas analysés séparément

Hb A_{1c} : hémoglobine glyquée

GPAJ: Glucose plasmatique à jeun (mmol/l) Reg: Insuline régulière

Lis: insuline Lispro

GAJ: Glycémie à jeun (mmol/l)

HO : hypoglycémiant oraux ICISC : infusion continue d'insuline sous-cutanée

Hypo: hypoglycémie (sx: symptomatique, sév: sévère, noct: nocturne)

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Rosetti et al (2003) ¹⁷	51	Sélection Performance Confusion ?	Randomisée Ouverte	Diabète type 1 Sur insulinothérapie intensive (NPH 4X/jour, lispro avec chaque repas)	Lispro aux repas Avec NPH 4 x/jour (17) ou IG au souper (17) ou IG au coucher (17) 12 semaines	Hb A _{1c} ↓ sign vs valeur de base pour IG (souper ou HS) (ΔNS pour NPH) IG au souper vs IG HS Δ NS Δ S en faveur de l'IG (au souper ou HS) vs NPH à la fin de l'étude (p<0,04) Hypo modérée (épisode/patient-mois) NPH 12,2 IG au souper 8,1 IG HS 7,7 chaque IG vs NPH p<0,04 IG vs valeur de base vs fin p<0,04	NPH 4 fois par jour ? Petite étude Glycémie à jeun visée : 6,4-7,2 mmol/L Hypo : ≤ 4mmol/L Administration de l'IG au souper ou au coucher ne semble pas faire de différence.
Hirsh et al (2005) ¹³	100	Sélection Performance	Randomisée Ouverte Contrôlée Croisée Multicentre	Diabète type 1 ≥ 18ans Hb A _{1c} ≤ 9% Sur ICISC Age moyen : 43 ans BMI : 26,9 kg/m ² Hb A _{1c} 7,5%	Insuline Aspart ac + IG HS Ou ICISC (insuline Aspart) 5 semaines – 5 semaines	[Fructosamine] Δ S en faveur de l'ICISC	Utilité clinique de ces résultats? Glycémie à jeun visée : 5-7 mmol/L
Kudva YC (2005) ¹⁸	24	Performance	Randomisée Ouverte Contrôlée Croisée Simple aveugle	Diabète type 1 ≥ 18ans Hb A _{1c} ≤ 7,8% BMI : 25,9 kg/m ²	Insuline Aspart AC + IG HS Ou Ultralente (UL) HS 16 semaines – 16 semaines	Hb A _{1c} initial 6,94% ± 0,14 IG 6,82% ± 0,13 UL 7,02% ± 0,13 p=0,03 Hypo (nombre d'événement) IG 27,5 (2,0-51) UL 31,5 (2-67) Δ -1,5 (p=0,0455) Hypo noct Δ NS	MD qui ajustaient les doses étaient en aveugle Petite étude
Porcelatti et al (2004) ¹⁹	121	Performance	Randomisée Contrôlée Ouverte	Diabète type 1 Sur insulinothérapie intensive(NPH 4X/jour, lispro avec chaque repas) Depuis au moins 2 ans Âge moyen ≈ 35ans Diabète ≈ 14 ans Hb A _{1c} ≈ 7,1 %	Lispro AC + NPH 4X/jour ou IG au souper, 52 semaines	Hb A _{1c} (début vs fin) NPH (7,1 vs 7,1)Δ NS IG (7,1 vs 6,7) ↓ (p<0,05) Δ IG vs NPH (p<0,05) Hypo modérée (épisodes /patient-mois) Diurne IG 6 NPH 10, (p<0,05) Noct IG 1,2 NPH 3,2 (p<0,05)	Glycémie à jeun visée : 6,4-7,2 mmol/L Hypo : ≤ 4mmol/L

Hb A_{1c} : hémoglobine glyquée
GPAJ: Glucose plasmatique à jeun (mmol/l)

Lis: insuline Lispro
Reg: Insuline régulière

HO : hypoglycémiant oraux ICISC : infusion continue d'insuline sous-cutanée
GAJ: Glycémie à jeun (mmol/l) Hypo: hypoglycémie (sx: symptomatique, sév: sévère, noct: nocturne)

Pédiatrie

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Murphy et al (2003) ²⁹	28	Performance	Randomisée Ouvverte Croisée	12-20 ans Diabète type 1 Âge moyen 14,8 ans Hb A _{1c} 9,3 % BMI 23,2 kg/m ²	NPH HS + I Reg avant les repas (NPH/R) Vs IG HS + Lis avant les repas (IG/Lis) 32 semaines (16 sem – 16 sem)	<u>G AJ</u> Base 9,8mmol/l IG/Lis 8,0mmol/l NPH/R 9,2mmol/l p<0,0001 (pour IG début vs fin) p<0,0001 IG/Lis vs NPH/R <u>Hypo noct</u> rapportée Δ NS Hypo Sx Δ NS Hb A _{1c} Δ NS	Petite étude
Schober et al (2002) ²¹	349	Confusion, performance	Randomisée Multicentre Ouvverte	Diabète type 1 5-16 ans Age moyen : 11,7 ans BMI 18,9 kg/m ² Hb A _{1c} 8,7 %	I Reg + IG DIE ou NPH DIE ou NPH BID X 28 semaines	<u>Hb A_{1c}</u> Δ NS <u>G AJ</u> IG Δ - 1,29 mmol/L NPH Δ -0,68 mmol/L IG vs NPH Δ S (p=0,02) <u>Hypo Sx</u> (% patients) Δ NS Hypo noct (% patients) Δ NS Hypo sév noct (% patients) Δ NS	Glycémie à jeun visée : 4,4-8,8 mmol/L Hypo : ≤ 2,8 mmol/L EI sérieux NPH 13,7% IG 5,8% (p<0,02) (hyperglycémie, cétoacidose, hypoglycémie sévère)
Doyle et al (2004) ¹⁴	32	Performance	Randomisée Ouvverte	Diabète type 1 d'une clinique 8-21 ans sur insuline depuis au moins 6 mois	I aspart SC + perf d'insuline en continu (PIC) Vs I aspart + IG X 16 semaines	<u>Hb A_{1c}</u> PIC ↓ (p<0,005) vs IA + IG PIC ↓ (p<0,02) vs valeur de base IA + IG Δ NS vs valeur de base	Majorité des patients ont choisi de rester sur PIC (14/16), majorité des patients sur IA + IG ont changé pour PIC (12/16)

Hb A_{1c} : hémoglobine glyquée
GPAJ: Glucose plasmatique à jeun (mmol/l)

Lis: insuline Lispro
Reg: Insuline régulière

HO : hypoglycémiant oraux PIC : perfusion d'insuline en continu
GAJ: Glycémie à jeun (mmol/l) Hypo: hypoglycémie (sx: symptomatique, sév: sévère, noct: nocturne)

Diabète type 2

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Fritsche A et al (2003) ²⁶	695	performance	Multicentre ouverte randomisée parallèle	Diabétique type 2 sur HO non contrôlés < 75ans 111 centres âge moyen ≈ 60ans BMI ≈ 28,7 kg/m ²	Glimépiride + IG AM ou IG HS ou NPH HS 24 semaines	Hb A _{1c} IG AM -1,24% (IC90 -1,1 - 1,38) IG HS -0,96% (IC90 -0,81 - -1,1) NPH -0,84% (IC90 -0,69 - -0,98) IG AM vs NPH 0,40 (IC90 0,23-0,58), p=0,001) IG AM vs IG HS 0,028 (IC90 0,11-0,46), p=0,008 GAJ Δ NS Hypo noct (% des patients) IG AM (17%) IG HS (23%) NPH (38%) ΔS vs NPH	HO remplacé par glimepiride X 4 semaines avant étude Glycémie à jeun visée : 5,56 mmol/L Gain de poids similaire dans les 3 groupes Plus de patients dans le groupe IG AM ont atteint une Hb A _{1c} ≤ 7,5 % (p=0,021 vs IG HS, p=0,017 vs NPH)
Massi Benedetti et al (2003) ²⁴	570	performance	Multicentre ouverte randomisée	Diabétique type 2 Sur HO Insuline naïf ou non 34-80 ans âge moyen 59,5ans BMI moyen 29,1 kg/m ²	IG HS ou NPH HS 52 semaines	↓Hb A _{1c} Δ NS Hypo sx Δ NS Hypo noct IG 12%, NPH 24% (p=0,0002)	Glycémie à jeun visée : 6,6 mmol/L Hypo : <2,8mmol/L Gain de poids similaire Hypo noct non validée par lecture de glycémie
Rosenstock et al (2001) ²⁷	518	sélection (?), performance	randomisée multicentre ouverte	Diabétique type 2 sur insuline (pas d'HO) 40-80 ans âge moyen 59,5ans BMI moyen 30 kg/m ²	IG DIE avec ou sans I Reg ou NPH DIE ou BID avec ou sans I Reg 28 semaines	↓Hb A _{1c} Δ NS ↓GAJ Δ NS Hypo sx Δ NS Hypo noct IG 31,3 % NPH 40,2 % (p=0,0160)	GPAJ visée : 4,4-7,8 mmol/L Hypo : <2,8mmol/L Gain de poids moindre avec IG IG 0,4 kg NPH 1,4 kg (p=0,0007) Sous analyse: Hypo sx Δ S IG vs NPH DIE ³⁰ Groupes NPH pas analysés séparément IG douleur au site d'injection

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Yki-Jarvinen et al (2000) ²⁵	422	Performance	Randomisée Parallèle ouverte	Diabétique type II sur HO non contrôlés âge moyen 59ans [40-80] BMI moyen 28,9kg/m ²	NPH HS ou IG HS 52 semaines	↓Hb A _{1c} Δ NS (pour le groupe ayant atteint la GAJ cible) GAJ <u>Chez les sujets qui n'ont pas atteint la GAJ cible</u> GAJ Δ S pour l'IG avant le souper seulement <u>Chez les sujets qui ont atteint la GAJ cible</u> GAJ Δ S pour l'IG après le souper seulement et à 3 :00hres AM (glycémie noct moins basse) ↓Hypo sx Δ S pour l'IG ↓Hypo noct Δ S pour l'IG	Hypo : <2,8mmol/L Sous-groupe selon l'atteinte ou non de la GAJ cible (6,7 mmol/L) <u>post-hoc</u> Pas de stat sur Δ pour Hb A _{1c} entre les groupes (avant stratification selon GAJ cible) Gain de poids similaire Taux d'abandon non documenté
Riddle et al (2003) ²⁸	756	Performance	Randomisée Parallèle ouverte multicentre	obèses « insuline naïf » non contrôlés avec HO (1 ou 2) BMI moyen 32 kg/m ² Hb A _{1c} 8,6% 30-70 ans	IG HS ou NPH HS 24 semaines	Hb A _{1c} cible (≤7%) Δ NS Hb A _{1c} cible sans hypo noct IG 33,2% NPH 26,7% (p<0,05) GPAJ Δ NS Hb A _{1c} Δ NS Hypo sx IG 13,9 év/patient année NPH 17,7 év/patient année P< 0,022 Hypo noct IG 4 év/patient année NPH 6,9 év/patient année P< 0,001	Glycémie à jeun visée : 5,6 mmol/L Gain de poids similaire
HOE 901/2004 (2003) ³¹	204	confusion ?, performance	Randomisée Ouverte Parallèle Contrôlée multicentrique	Diabétique type 2 non contrôlé avec HO 40-80 ans âge moyen 59,4 ans insuline naïf	IG (30) ou IG (80) ou NPH DIE 4 semaines	GPAJ Δ NS entre les groupes Δ S pour chaque groupe vs valeur initiale Hypo : Δ NS entre les groupes Hypo <u>noct sx</u> NPH 19,1% vs IG 7,3% (p=0,0123) Hypo <u>noct asymptomatique</u> NPH 5,9% vs IG 0% (p=0,0116)	Étude de courte durée Glycémie à jeun visée : 4-7 mmol/L Aveugle re 2 formulations de glargine 3 semaines de titration et 1 semaine maintenance

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Janka et al (2005) ²²	364	Performance, abandon	Randomisée Ouvverte Parallèle multicentre	Diabète type 2 insuline naïf Non contrôlés Sur sulfonylurée + meformine Hb A _{1c} 7,5%-10,5% 35-75 ans	HO + IG AM Ou IR/NPH 30/70 BID 24 semaines	Δ Hb A _{1c} IG/HO -1,64% (-1,52 à -1,78) IR/NPH -1,31% (-1,17 à -1,44) (p=0,0003) <u>Hypo</u> % de patients ayant expérimenté au moins une hypo Δ NS Nombre moyen d'hypo confirmée par patient-année IG/HO 4,07 IR/NPH 9,87 (p<0,0001) Nombre moyen d'hypo nocturne confirmée par patient-année IG/HO 0,51 IR/NPH 1,04 (p=0,0449)	GAJ cible : ≤ 5,6mmol/l Perte des patients : 4 X + dans le groupe IR/NPH Gain de poids similaire
Malone et al (2005) ²²	97	(?*) : sélection, confusion, performance, abandon	Randomisée Ouvverte Croisée Multicentre	Diabète type 2 non contrôlés Sous insuline Âge moyen : 59 ans [30-75] BMI moy : 29 Hb A _{1c} 8,5%	Metformine + I lispro avant déjeuner et souper OU Metformine + IG HS 16 semaines- 16 semaines	Hb A _{1c} (endpoint) I lispro 7,54 ± 0,87 IG 8,14 ± 1,03 p<0,001 GAJ I lispro 7,90 ± 1,92 IG 7,39 ± 1,96 p= 0,007 Hypo noct (épisodes/patient/30jours) I lispro 0,14 ± 0,49 IG 0,34 ± 0,85 p=0,002	Hypo : <3,5mmol/L *?: étude croisée mais : Méthode de randomisation non décrite Groupes non similaires au début de l'étude(♀ vs ♂) 3 X plus d'abandon dans le groupe glargine
Malone et al (2004) ²³	105	confusion, abandon	Randomisée Ouvverte Prospective Croisée	Diabète type 2 insuline naïf Age moyen : 55 ans [30-80] Hb A _{1c} 8,7%	Metformine + I lispro-protamine (Mix 75/25) BID OU Metformine + IG HS 16 semaines- 16 semaines	Hb A _{1c} (endpoint) Mix 75/25 7,4% [1,1] IG 7,8% [1,1] p=0,002 GAJ Mix 75/25 139,3mg/dL[36,6] IG 123,9 mg/dL[34,9] p<0,001 Hypo noct Taux et incidence: Δ NS	Seulement 67 patients pour l'évaluation de l'efficacité (29 patients avaient potentiellement de la médication expirée !)

Hb A_{1c} : hémoglobine glyquée

GPAJ : Glucose plasmatique à jeun (mmol/l)

Lis : insuline Lispro

Reg : Insuline régulière

HO : hypoglycémiant oraux

GAJ : Glycémie à jeun (mmol/l)

ICISC : infusion continue d'insuline sous-cutanée

Hypo: hypoglycémie (sx: symptomatique, sév: sévère, noct: nocturne)

5.4 Méta-analyses et consensus d'experts

5.4.1 Méta-analyse

Une méta-analyse publiée en 2005 conclut à une diminution du risque d'hypoglycémie sévère (global) et d'hypoglycémie nocturne sévère lorsque l'IG est utilisée³³. Les auteurs soulignent cependant qu'aucune différence n'a été notée quant aux hypoglycémies sévères diurnes.

5.4.2 Consensus d'experts / Agence d'évaluation

OCCETS

Les essais cliniques mettent en évidence que dans le diabète de type 1 l'IG serait plus avantageuse pour maîtriser la glycémie et pour diminuer la fréquence des hypoglycémies nocturnes symptomatiques par rapport à l'insuline NPH³⁴. L'IG n'aurait pas d'influence sur l'incidence des hypoglycémies graves. Les données probantes pour favoriser l'IG par rapport à l'insuline NPH sont limitées. Dans les pays où on utilise l'IG, son coût est plus élevé que les autres insulines longue action et on note l'absence de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité à long terme.

Pour le diabète de type 2, les experts consultés par l'OCCETS considèrent que l'IG n'a pas diminué de façon significative la glycémie à jeun, le glucose plasmatique à jeun ou l'hémoglobine glyquée comparativement à l'insuline NPH. La plupart des études ont cependant démontré une diminution de l'incidence des hypoglycémies symptomatiques et nocturnes³⁵. Les évidences démontrent pour le moment que les sujets bien contrôlés sous insuline NPH n'obtiennent aucun gain additionnel en utilisant l'IG.

NICE³⁶

Diabète type 1: l'IG est une option de traitement à considérer.

Diabète type 2: l'IG ne doit pas être utilisée de routine chez les sujets nécessitant une insulinothérapie. On peut la considérer pour les personnes requérant de l'aide lors de l'administration de l'insuline (injection moins fréquente que l'insuline NPH), chez les sujets pour qui les épisodes d'hypoglycémies sont incapacitants et chez les sujets recevant des hypoglycémiant oraux qui nécessiteraient deux injections d'insuline longue action par jour.

Évaluation économique (NHS R&D HTA Programme pour NICE³⁷): Comparée à l'insuline NPH, l'IG réduit le nombre d'épisodes d'hypoglycémie nocturne (surtout par rapport à l'insuline NPH administrée une fois par jour). L'utilisation de l'IG ne semble pas améliorer le contrôle glycémique à long terme et ne diminuera probablement pas les complications microvasculaires et cardiovasculaires au long cours.

Association canadienne du diabète³⁸

Diabète type 1: l'IG est une option de traitement à considérer si le contrôle du glucose plasmatique à jeun est un problème ou pour diminuer l'incidence des hypoglycémies nocturnes (Grade B Niveau 2)¹⁶.

Diabète type 2: lorsque l'insuline est ajoutée aux hypoglycémiant oraux, l'IG peut être préférée à l'insuline NPH pour diminuer la survenue des hypoglycémies nocturnes et limiter le gain de poids (Grade B Niveau 2)^{25, 27}.

Grossesse chez une patiente diabétique et diabète gestationnel : l'IG n'est pas recommandée pour l'instant jusqu'à ce que son innocuité soit mieux établie (on soupçonne une stimulation plus grande du "insulin-like growth factor-1 receptor" que les autres insulines).

5.5 Préférence du consommateur

Des études ont mentionné une satisfaction plus grande avec l'IG qu'avec l'insuline NPH³⁹ au niveau de la perception de la fréquence des hyperglycémies mais aucune différence quant à l'évaluation par les patients de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie.

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables sérieux⁹

Hypoglycémies

Il est difficile de rapporter l'incidence d'hypoglycémie en consultant les études cliniques puisque la définition choisie par l'auteur diffère d'une publication à une autre. La monographie du produit ne mentionne pas non plus cette incidence.

L'avantage attribué à l'IG par le fabricant est une diminution des hypoglycémies nocturnes, variable souvent évaluée dans les études cliniques (voir la section Études cliniques).

Douleur au site d'injection

(survient chez 3-4% des patients): Les patients se sont plaints plus fréquemment de douleur au site d'injection (par rapport à la NPH) mais ne semble pas avoir causé d'interruption de traitement.

Autres

Comme avec les autres insulines, on a rapporté de la lipodystrophie, prurit et éruption cutanée (que l'on peut éviter en effectuant une rotation des sites d'injection).

Réactions allergiques immédiates, production d'anticorps, rétinopathie.

6.2 Précautions et contre-indications

6.2.1 Précautions¹

- ◆ Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intra-musculaire
- ◆ Ne pas mélanger ou diluer l'IG
- ◆ Surveillance étroite de la glycémie (comme avec toute autre insuline)
- ◆ Insuffisance rénale : pas d'étude clinique, surveillance plus étroite recommandée et ajustement posologique au besoin, besoin en insuline probablement diminué.
- ◆ Insuffisance hépatique : pas d'étude clinique, besoin en insuline probablement diminué

6.2.2 Contre-indications

- ◆ Hypersensibilité à l'insuline glargine

6.3 Données disponibles durant la grossesse

Bien que l'exposition chez la femme enceinte soit très peu documentée^{40, 41}, les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de cette molécule ne laissent pas croire à une augmentation du risque d'anomalies pour le fœtus. L'insuline peut traverser la barrière placentaire seulement si elle est liée à une immunoglobuline. Avec les analogues de l'insuline, l'immunogénicité est faible et la formation d'anticorps est peu fréquente, ce qui laisse penser à un passage transplacentaire limité. Aucun cas de rétinopathie suite à l'utilisation d'insuline glargine chez la femme enceinte n'a été rapporté jusqu'à présent, malgré certaines inquiétudes face à l'affinité plus marquée de l'insuline glargine par rapport à l'insuline humaine pour les récepteurs à l'IGF-1 (Centre Image, CHU-Ste-Justine). Quelques rapports de cas mentionnent l'utilisation de l'IG pendant la grossesse avec délivrance d'un bébé avec un poids normal et sans problème de santé notable⁴²⁻⁴⁵. La monographie du produit mentionne toutefois que lors d'une grossesse l'IG ne doit être considérée que si jugée indispensable (catégorie C de la FDA)¹.

6.4 Données disponibles durant l'allaitement

On ignore si l'IG est excrétée en quantité importante dans le lait maternel. Cependant, l'ingestion par le nourrisson d'une certaine quantité d'insuline qu'on pourrait possiblement retrouver dans le lait maternel n'est pas préoccupante puisque l'insuline sera dégradée au niveau gastro-intestinal chez ce dernier.

SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux

Le pourcentage de patients qui, potentiellement, seraient changés de l'insuline NPH à l'insuline glargine a été évalué à 50% par nos experts. Ceci demeure cependant une approximation. L'impact économique de ce changement dans les centres hospitaliers est difficile à cerner. Il est ardu de déterminer : le nombre d'hypoglycémies évitées, le séjour moyen d'un diabétique de type 1 et 2 ainsi que la dose moyenne d'insuline longue action prescrite pendant ce séjour.

En se basant sur les achats d'insuline NPH des centres universitaires de santé dans la dernière année et sur la possibilité qu'environ 50% de cette consommation soit transférée en insuline glargine, le PGTM a calculé l'impact potentiel de l'utilisation de l'insuline glargine dans les CHUs (cf tableau). Selon l'hypothèse ci-haut, l'introduction de l'IG au formulaire des CHUs représente des coûts supplémentaires de 8 000 à 30 000\$/année selon le centre. Ce montant additionnel variera selon le statut accordé à l'IG par rapport à celui de l'insuline NPH (avec ou sans restriction, disponible ou non en réserve d'étage).

Médicaments	Coûts unitaires (fiolle 10ml) (\$)
Insuline Glargine LANTUS ^{md}	55,07
Insuline NPH HUMULIN- N ^{md}	12,48
Insuline NPH NOVOLIN NPH ^{md}	12,66

	CHUM	CHUQ	CHUS	CHU-SJ	CUSM
Nombre de fiole d'insuline NPH (10ml) achetées par année*	1268	1242	1178	410	900
Nombre de cartouche d'insuline NPH (1,5 ml) achetées par année*	-	-	250	-	-
Nombre de cartouche d'insuline NPH (3 ml) achetées par année*	-	593	195	36	-
Nombre d'unités /année	1 268 000	1 419 900	1 274 000	420 800	900 000
Coût/année (12.57\$: coût moyen d'une fiole d'insuline NPH, 10ml)	15 938,76\$	17 848,14\$	16 014,18\$	5 289,46\$	11 313\$
% changement ** insuline NPH à Lantus ^{md}	50%				
Coût/année Lantus ^R	34 914.38\$	39 096.95\$	35 079.59\$	11 586.73\$	24 781\$
Coût additionnel si 50 % des patients recevant de l'insuline NPH sont transférés à Lantus ^R	26 945.00\$	30 172,88\$	27 072,50\$	8 942,00\$	19 124\$

* 2004-2005; Humulin + Novolin, dans plusieurs hôpitaux l'insuline NPH (en fiole 10ml) est disponible sur plusieurs unités en « réserve d'étage »

** Le PGTM a tenté d'évaluer après consultation d'expert le pourcentage possible de patients qui seraient transférés à l'IG

7.2 Données pharmacoéconomiques

Il n'y a pas d'étude pharmacoéconomique publiée sur l'insuline glargine, non plus pour l'insuline NPH.

Analyse coût – efficacité : Les rapports d'évaluation du coût-efficacité demandé par NICE^{36, 46} mentionnent que l'évaluation du fabricant du coût par QALY est probablement sous-estimée. La fréquence et l'importance donnée aux épisodes d'hypoglycémie est sans doute un facteur clé. De plus, comme mentionné précédemment, les complications à long terme du diabète (facteur important pour cette maladie) n'ont pas été étudiées.

- ◆ Dans le diabète de type 1: l'IG devient une option de traitement.
- ◆ Pour le diabète de type 2: la fréquence des hypoglycémies est moins élevée et le rapport coût-efficacité moins bien établi.

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Hémoglobine glyquée

Le PGTM n'a pas trouvé de preuve dans la littérature que l'insuline glargine avait un effet significatif ou offrait un avantage quant aux résultats du pourcentage d'hémoglobine glyquée chez les patients souffrant de diabète de type 1, de diabète de type 2 ou chez les enfants. Certaines études ont certes démontré quelquefois une amélioration de l'Hb_{A1C} reliée à l'utilisation de l'IG mais cet effet n'a pas été observé de façon systématique.

Hypoglycémies

L'hypoglycémie est un effet indésirable que l'on surveille avec attention chez les diabétiques sous traitement insulinique et qui doit être évité dans la mesure du possible⁴⁷. Chez les enfants (particulièrement les plus jeunes), il s'agit d'une complication particulièrement redoutée en raison des conséquences sérieuses qu'elle peut avoir sur les différentes sphères du développement⁴⁸. De plus, la survenue trop fréquente d'hypoglycémies chez un patient prévient souvent l'atteinte des glycémies à jeun visées par le biais d'hyperglycémies réactionnelles. Une formulation d'insuline basale qui aurait l'avantage de causer moins d'hypoglycémies en maintenant ou en améliorant les autres paramètres habituellement surveillés serait intéressante pour les cliniciens et leurs patients.

L'analyse de la littérature quant aux bénéfices potentiels de l'IG à cet égard n'est cependant pas concluante. On semble détecter une tendance dans le traitement du diabète de type 1, pour l'IG, à causer moins d'hypoglycémies, mais l'effet n'a pas été démontré de façon constante dans la littérature. En pédiatrie, il n'y a pas d'étude randomisée qui documente un avantage réel à ce niveau. Les auteurs semblent cependant d'accord pour concéder que l'IG pourrait être une option à envisager chez les sujets pour qui les épisodes d'hypoglycémie sont sévères ou fréquents sous traitement avec une autre insuline basale. Pour le diabète de type 2, les études cliniques semblent démontrer plus clairement un avantage de l'IG par rapport à l'insuline NPH.

Glycémie à jeun

Glucose plasmatique à jeun : l'IG a démontré un avantage dans le diabète de type 1 chez l'adulte.

Glycémie à jeun : en pédiatrie, l'administration d'IG a résulté en des glycémies à jeun statistiquement plus basses.

Diabète de type 2 : résultats plus mitigés mais l'IG ne semble pas offrir d'avantage à ce niveau pour ces patients.

En général

La littérature consultée ne privilégie pas l'IG comme premier choix lorsque l'utilisation d'une insuline longue action (diabète type 1 ou 2) est considérée et on ne recommande pas de transférer un patient de l'insuline NPH à l'IG si le contrôle glycémique est satisfaisant avec la première. A noter que les études cliniques ont été réalisées chez des patients déjà sous insulinothérapie (surtout les études pour le diabète de type 1 et en pédiatrie) et que les données quant à l'utilisation de l'IG comme première insuline basale chez un patient n'est pas bien documentée.

Dans la pratique

- ◆ Certains patients nécessiteront deux injections d'IG par jour (certaines publications mentionnent l'utilisation concomitante de NPH le matin et d'IG le soir⁴⁹).
- ◆ L'utilisation de l'IG peut signifier une augmentation du nombre d'injections quotidiennes puisque Lantus® ne peut être mélangée à aucune autre insuline.
- ◆ A considérer : Un rapport d'erreur médicamenteuse a été répertorié : confusion entre les noms "Lantus®" et "Lente" lors de la rédaction d'une ordonnance.
- ◆ Les sujets diabétiques distinguent souvent l'insuline longue action (« embrouillée ») de l'insuline courte action par l'apparence (l'IG est claire comme les insulines courte action, ce qui peut constituer un risque d'erreur au niveau de l'administration).
- ◆ La fiole d'insuline glargine (LANTUSmd) est 4 fois plus dispendieuse que celle de l'insuline NPH.

L'utilisation de l'insuline glargine en pédiatrie n'est pas indiquée au Canada.

Recommandation PGTM - Utilisation de l'insuline glargine comme insuline basale :

- ◆ Pour l'instant, le PGTM recommande l'utilisation de l'insuline glargine chez les patients adultes pour lesquels la survenue d'hypoglycémie est fréquente et/ou sévère sous traitement avec une autre formulation d'insuline basale
- ◆ Initiation d'un traitement avec une insuline « basale » (Diabète type 1 ou 2) : la littérature consultée ne nous permet pas de privilégier l'insuline glargine (par rapport à d'autres formulations) lorsque l'on considère l'ajout d'une insuline basale au traitement d'un patient.
- ◆ Diabétique contrôlé sur insuline NPH (ou autre insuline longue action) : le transfert à l'insuline glargine n'est pas recommandé.
- ◆ Diabétique non contrôlé : l'insuline glargine peut être considérée (il n'y a cependant pas pour le moment de preuve dans la littérature que l'insuline glargine offre un meilleur contrôle de la glycémie pour le patient).
- ◆ Patient avec hypoglycémies fréquentes ou sévères : l'insuline glargine est une option de traitement à envisager chez l'adulte.
- ◆ Pédiatrie : Pour le moment, il n'y a pas de preuve dans la littérature que l'insuline glargine, chez les enfants, offre un avantage par rapport aux autres insulines (comme la NPH par exemple). Cependant, selon certaines données obtenues chez les adultes, on peut penser qu'une diminution de la fréquence des hypoglycémies pourrait représenter un bénéfice intéressant chez une population aussi vulnérable aux effets de celles-ci, mais ceci reste à être démontré.
- ◆ Diabète et grossesse / Diabète gestationnel : En l'absence d'études publiées, il n'y a pas d'indication pour l'utilisation de l'insuline glargine en traitement de première intention.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Céline Dupont, B.Pharm., M.Sc., Centre Universitaire de Santé McGill

Auteur section pédiatrique et réviseur :

Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., CHU-Sainte-Justine

Expert réviseur :

Dr Jean-François Yale, endocrinologue, Professeur, Centre de nutrition McGill, Directeur Centre de jour métabolique, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dre Christine Gauthier, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Titre du document :

Insuline glargine (Lantus^{MD})

Version du :

22 septembre 2005

Approbation par le comité scientifique :

22 septembre 2005

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Sanofi Aventis. Lantus, monographie. 2005.
2. American Society of Hospital Pharmacist. AHFS Drug Information; 2004.
3. Lantus, résumé des caractéristiques du produit. 2005. (Accessed 20 avril, 2005, at <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm>.)
4. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. Québec; 2005.
5. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1738-44.
6. Standl E, Maxeiner S, Raptis S, Karimi-Anderesi Z, Schweitzer MA. Good glycemic control with flexibility in timing of basal insulin supply: a 24-week comparison of insulin glargine given once daily in the morning or at bedtime in combination with morning glimepiride. *Diabetes Care* 2005;28(2):419-20.
7. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49(12):2142-8.
8. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25(6):1541-77, discussion 39-40.
9. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63(16):1743-78.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 2000;321(7258):405-12.
11. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Guideline for the prevention and management of Diabetes in Canada. 2003. (Accessed 21 avril 2005, at www.diabetes.ca.)
12. Lam S. Insulin glargine: a new once-daily basal insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Heart Disease* 2003;5(3):231-40.
13. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005;28(3):533-8.
14. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27(7):1554-8.
15. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. 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* 2000;23(11):1666-71.
16. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(5):639-43.
17. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003;26(5):1490-6.
18. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, et al. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):10-4.
19. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Medicine* 2004;21(11):1213-20.

20. 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* 2000;23(8):1137-42.
21. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2002;15(4):369-76.
22. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(2):254-9.
23. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004;26(12):2034-44.
24. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35(3):189-96.
25. 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. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130-6.
26. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine* 2003;138(12).
27. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24(4):631-6.
28. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-6.
29. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26(3):799-804.
30. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *American Journal of the Medical Sciences* 2004;328(5):274-80.
31. H. O. E. Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2003;20(7):545-51.
32. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(4):374-81.
33. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950-5.
34. OCCETS(Office Canadien de Coordination de l'évaluation des technologies de la santé). L'insuline glargine, insuline de longue durée d'action, dans le traitement du diabète sucré. Notes sur les technologies émergentes 2003;52.
35. OCCETS(Office Canadien de Coordination de l'évaluation des technologies de la santé). L'insuline glargine pour le diabète de type 2. Notes sur les technologies émergentes 2004;59.

36. NICE. Guidance on the use of long-acting insulin analogs for the treatment of diabetes-insulin glargine. Technology appraisal guidance;53:24p.
37. ScHARR Rapid Reviews Group SoHaRR, University of Scheffield pour NICE. The clinical and cost-effectiveness of long-acting insulin analog, insulin glargine. juin 2002:117p.
38. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guideline for the prevention and management of diabetes in Canada. (Accessed at www.diabetes.ca/cpg2003/default.aspx.)
39. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18(8):619-25.
40. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(3):241-52.
41. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol* 2002;21(3):181-9.
42. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 2002;25(6):1095-6.
43. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005;28(4):982-3.
44. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Use of insulin glargine during embryogenesis in a pregnant woman with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20(9):779-80.
45. Dolci M, Mori M, Baccetti F. Use of glargine insulin before and during pregnancy in a woman with type 1 diabetes and Addison's Disease. *Diabetes Care* 2005;28(8):2084-5.
46. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2004;8(45):iii, 1-57.
47. Fanelli. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2004;20(2):S32.
48. Bulsara. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2004;27(10):2293.
49. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2004;5(2):80-6.
50. Hershon KS, Blevins TC. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocrine Practice* 2004;10(1):10-7.
51. Chase HP, Dixon B, Pearson J, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003;143(6):737-40.
52. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003;5(5):801-6.
53. Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000;23(4):557-9.
54. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, et al. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2003;4(2):64-9.

ANNEXE 1

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Question de recherche :

Vérifier l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine.

Population visée :

Diabète de type 1, type 2 (adulte et pédiatrie) et de grossesse

Intervention visée :

L'insuline glargine (Lantus^{md})

Interventions alternatives :

Insuline NPH, insuline ultra-lente, infusion continue d'insuline sous-cutanée, hypoglycémifiants oraux

Issues d'intérêt :

Effet sur l'hémoglobine glyquée, taux d'hypoglycémies (sévères et nocturnes), glycémies à jeun

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude clinique de phase III randomisée comparative	Étude de phase II Étude clinique non randomisée Étude clinique non comparative Rapport de cas, série de cas
Patients	Diabétique type 1 Diabétique type 2 Diabète de grossesse	
Type d'intervention	Étude où l'insuline glargine a été utilisée pour contrôler la glycémie chez un patient diabétique et comparée à un autre traitement	
Langue	Français Anglais	

ANNEXE 2

MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a calqué sa stratégie de recherche sur celle élaborée par le groupe Cochrane qui s'apprête à réviser la littérature concernant l'insuline glargine dans le traitement du diabète de type 1.

La stratégie de recherche a été effectuée, à l'aide de Ovid, dans les bases de données suivantes: Medline et Embase

1. glargin\$.tw.
2. lantus.tw.
3. hoe 901.tw.
4. hoe901.tw.
5. long-acting insulin\$.tw.
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7. randomized-controlled trial.pt.
8. controlled-clinical trial.pt.
9. randomized-controlled-trials.sh.
10. random allocation.sh.
11. double-blind method.sh.
12. single-blind method.sh.
13. 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. animal.sh.
15. human.sh.
16. 14 not 15
17. 13 not 16
18. clinical trial.pt.
19. exp clinical trials/
20. (clinic\$ adj25 trial\$).tw.
21. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (mask\$ or blind\$)).tw.
22. Placebos.sh.
23. placebo\$.tw.
24. random\$.tw.
25. research design.sh.
26. (latin adj square).tw.
27. or/ 18 - 26
28. 27 not 16
29. 28 not 17
30. exp evaluation studies/
31. follow-up studies.sh.
32. prospective studies.sh.
33. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw.
34. cross-over studies.sh.
35. comparative study.sh.
36. or/ 30 - 35
37. 36 not 16
38. 37 not (17 or 29)
39. 17 or 29 or 38
40. 6 and 39

ANNEXE 3 CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

Étude	Type	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats						DC	Commentaires	
					Var 1°	X	IC	ρ	stat	clin			
Raskin et al (2000) ¹⁵	1.3	NPH DIE ou NPH BID	2 : Performance Abandon ?	619	Hb A _{1c}	Δ NS				NS	NS	?	
Rosenstock et al (2000) ²⁰	1.3	NPH DIE ou NPH BID	2 : Sélection Performance	257	GPAJ	-2,1mmol/L en faveur de IG	IC95: -3,0 à -1,3	p=0,0001		S	S	?	GPAJ IG 9,2 mmol/L () NPH 11,3 mmol/L () Comparaison de 2 concentrations de Zn d'IG
Ratner (2000) ^{16, 50}	1.3	NPH DIE ou NPH BID	2 : Sélection Performance	534	Hb A _{1c}	Δ NS				NS	NS	?	
Rosetti et al (2003) ¹⁷	1.3	NPH 4X par jour	3 : confusion Sélection Performance	51	Hb A _{1c}	IG souper: -0,6% IG HS -0,4%		p<0,04		S	?	?	
Hirsh et al (2005) ¹³	1.3	Infusion continue d'insuline SC (ICISC)	2 : Sélection Performance	100	[Fructosamine]	11,8umol/L en faveur de ICISC	IC95: -13,4 à -4,63	p=0,0001		S	?	?	
Kudva YC (2005) ¹⁸	1.3	Insuline Ultralente (UL)	1 : Performance	24	Hb A _{1c}	0,2 ± 0,08 en faveur de IG		p=0,026		S	?	?	
Porcelatti et al (2004) ¹⁹	1.3	NPH 4X par jour	1 : Performance	121	Hb A _{1c}	- 0,4% en faveur de IG		p<0,05		S	?	?	

Étude	Type	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats						DC	Commentaires
					Var 1°	X	IC	p	stat	clin		
Murphy et al (2003) ²⁹	1.3	NPH HS	1 : performance	26	GAJ	1,2 mmol/L en faveur de IG		P<0,0001	S	S	?	
Schober et al (2002) ²¹	1.3	NPH DIE ou NPH BID	2 : confusion performance	361	Hb A1c	Δ NS			NS	NS	?	
Doyle et al (2004) ¹⁴	1.3	Infusion continue d'insuline SC (ICISC)	1 : performance	32	Hb A1c	- 0,9% en faveur de ICISC		P<0,05	S	S	Non	Infusion continue d'insuline offre un meilleur contrôle
Fritsche A et al (2003) ²⁶	1.3	NPH HS	1 : performance	695	Hb A1c	Δ S en faveur de l'IG (surtout si		P=0,001 (AM)	S	S	?	
Massi Benedetti et al (2003) ²⁴	1.3	NPH HS	1 : performance	570	Hb A1c	Δ NS			NS	NS	?	
Rosenstock et al (2001) ²⁷	1.3	NPH DIE ou NPH BID	2 ? : sélection (?), performance	518	Hb A1c	Δ NS			NS	NS	?	
Yki-Jarvinen et al (2000) ²⁵	1.3	NPH HS	1 : Performance	426	Hb A1c	Δ NS			NS	NS	?	
Riddle et al (2003) ²⁸	1.3	NPH DIE	1 : Performance	756	Hb A1c	Δ NS			NS	NS	?	

Étude	Type	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats						DC	Commentaires	
					Var 1°	X	IC	p	stat	clin			
HOE 901/2004 (2003) ³¹	1.3	NPH DIE	2 ? : confusion ?, performance	204	GPAJ	Δ NS				NS	NS	?	
Janka et al (2005) ²²	1.3	HO + IR vs IR + NPH BID	2 : Performance, abandon	364	Hb A1c	-0,034% en faveur de IG + HOA	195 -0,52 à -0,16	P=0,003		S	NS	??	
Malone et al (2005) ³²	1.3	Insuline Lispro avant déjeuner et souper	4 (?*): sélection, confusion, performance, abandon	97	Hb A1c	-0,58% eb faveur de IG		p<0,001		S	?	?	
Malone et al (2004) ²³	1.3	I lispro- protamine (75/25) BID	2 : confusion, abandon	105	Hb A1c	7,4 % vs 7,8 % en faveur de I Lipro		P=0,002		S	?	NON	

ANNEXE 4

ÉTUDES CLINIQUES PÉDIATRIQUES NON PROSPECTIVES OU NON RANDOMISÉES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Chase HP et al. (2003) ⁵¹	114	Analyse rétrospective/prospective Ouverte	2-18 ans Age moyen : 12,2 ans «contrôle suboptimal» Hb A _{1c} initial >8.0 9 mois avant et 9 mois après insuline IG (tous les sujets sous Lispro et NPH DIE en +)	Lispro + NPH le matin + IG HS 9 mois avant – 9 mois après IG	Fréquence hebdo moy d'hypo non sévère 2,0±0,1 à 1,3±0,1 Hb A _{1c} moyenne à 6 mois et 9 mois 9,6±0,1 vs 9,4±0,1 p=0,01 [NS chez 13-18A]	IG doit être administrée séparément (↑ nombre d'injection) Traitement pré-IG inconnu
Hathout et al (2003) ⁵²	72	Retrospective analyse de variance	2-20 ans DM type 1 (83%) et 2	Traitement pré-glargine : ? IG administré HS ou le matin Autres traitements ?	Hb A _{1c} 9,5% à 8,6% (p < 0,001) sans diminution significative de la fréquence des hypoglycémies	Pas d'augmentation du BMI
Mohn et al (2000) ⁵³	12	Randomisée Contrôlée Multicentre	11-14 ans Diabète type 1 Âge moyen : 11,7 ans Hb A _{1c} 8,8 %	I reg + IG DIE ou NPH BID 3 mois	Dosage de l'insuline libre pendant la nuit (<i>overnight profile</i>)	Dévié d'une étude générale de 361 sujets Pas de statistiques, très petite étude publiée sous forme de lettre
Jackson et al (2003) ⁵⁴	37	Analyse rétrospective de dossiers	Diabète type 1 Age moyen 11,9 ans Hb A _{1c} moyen 10,1±2,0%	Patient avec Hb A _{1c} > 8% convertit à l'IG Pré: NPH BID ou T1D + lispro ou aspart	Résultats après 6 mois d'IG Hb A _{1c} 10,1 ±2,0% à 8,9±1,6% (p=0,001)	Les auteurs mentionnent que les résultats peuvent être aussi attribués à la meilleure supervision des patients