Les nouvelles insulines

Anne-Laure Morin

▶ **To cite this version:**

Anne-Laure Morin. Les nouvelles insulines . Sciences pharmaceutiques. 2005. dumas-01271332

HAL Id: dumas-01271332
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01271332

Submitted on 9 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M GRENOBLE
D 115 079998 0

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2005

N° 7016

LES NOUVELLES INSULINES

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

MORIN Anne-Laure

Née le 23/12/1979 A ST MARCELLIN

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 30/05/2005

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Dr FAURE Patrice

Directeur de thèse : Pr WOUESSIDJEWE Denis

Membre : Dr BERNARD Thierry

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2005 N°

LES NOUVELLES INSULINES

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

MORIN Anne-Laure

Née le 23/12/1979 A ST MARCELLIN

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 30/05/2005

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Dr FAURE Patrice

Directeur de thèse : Pr WOUESSIDJEWE Denis

Membre : Dr BERNARD Thierry

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice Doyen : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Organique
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie/Micro./Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique Pharmacie et Génétique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique – Bromatologie
RIBUOT	Christophe	Pharmacologie Cardio-Vasculaire
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérap.
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques / Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

Mes études touchent à leur fin avec la thèse.
Ces dernières années se sont particulièrement avérées enrichissantes tant dans le domaine professionnel, qu'humain.

Reconnaissante d'avoir accepté d'être les membres de mon jury de thèse, je tiens à vous exprimer ma gratitude et vous adresse mes plus sincères remerciements.

Au président de mon jury, le Docteur Patrice FAURE, qui m'a apporté les connaissances appropriées pour mener à bien ce travail, et qui a su m'accorder du temps au moment où il en avait le moins.

A mon directeur de thèse, le professeur Denis WOUESSIDJEWE qui m'a permis d'acquérir les bases de la pharmacie galénique. En tant que futur pharmacien, je compte mettre à profit cet enseignement.

A mon maître de stage, le Docteur Thierry BERNARD, pharmacien d'officine, qui a eu la gentillesse d'accepter d'être membre de mon jury de thèse.

REMERCIEMENTS AUX PROCHES

Je remercie tout particulièrement mes parents pour leur soutien moral et financier durant toutes ces années d'études.

Je remercie mon entourage qui m'a soutenu et conseillé pendant les périodes d'incertitude et en particulier :

- Ma maman pour ses encouragements et ses corrections,
- Mon frère pour ses coups de téléphone rassurants et motivants,
- Mathieu pour avoir souvent témoigné de l'intérêt pour la progression de mon travail, et pour ses encouragements dans les moments importants,
- Flavien pour ses corrections, traductions, sauvetage informatique, et surtout pour sa bonne humeur,
- Estelle et Sophie pour leurs conseils et leur amitié.
- Mr Jean FARAVELLON pour l'impression et la reliure de ma thèse.

Je profite de l'occasion pour souligner le soutien amical et chaleureux de tous les collègues étudiants ou non qui ont fort heureusement croisé ma route durant mon parcours universitaire.

Je remercie également Jennifer qui m'a accompagné durant toute mon année au Québec et qui l'a rendu d'autant plus enrichissante.

Enfin, je dédie ma thèse à ma Grand-mère Cécile qui a été ma confidente durant toutes ces années d'études et dont le courage et la volonté ont été un exemple précieux pour moi.

INTRODUCTION

1ère PARTIE : LE DIABETE DE TYPE 2 5

1. Définition 5
2. Diagnostic 5
3. Epidémiologie 5
4. Physiopathologie 6
5. Traitement 7
5.1. Conseils hygiéno-diététiques 7
5.2. Antidiabétiques oraux 7
5.2.1. Les biguanides 8
5.2.2. Les sulfamides hypoglycémiants 8
5.2.3. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase 9
5.2.4. Les glinides 9
5.2.5. Les thiazolidine-diones 10

6. Complications 13
6.1. Complications liées à l'atteinte des vaisseaux de gros calibre 13
6.2. Complications liées à l'atteinte des vaisseaux de petit calibre 13

2ème PARTIE : L'INSULINE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 16

1. Généralités sur l'insuline 16
1.1. Structure 16
1.2. Sécrétion 17
1.3. Récepteur de l'insuline 19
1.4. Rôles de l'insuline sur les métabolismes 21
1.5. Interactions entre les voies de transduction de l'insuline et des IGF-1 21
1.6. Origine et purification 22
1.7. Obtention de l'insuline 23

2. Insulines existantes 23
2.1. Les insulines rapides 24
2.2. Les insulines intermédiaires 25
2.3. Les insulines lentes 26
2.4. Les insulines pré-mélangées 27

3. Les schémas insuliniques et l'étude DCCT 29

4. **L'insulinothérapie dans le diabète de type 2** 31
4.1. Dans quelles situations faut-il entreprendre une insulinothérapie chez un diabète de type 2 ? 31
4.1.1. Situation d'urgence 31
4.1.2. Situation définitive 32
4.2. Les schémas insuliniques dans le diabète de type 2 32
4.3. Traitement intensif du diabète de type 2 et l'étude UKPDS 34
4.3.1. Corrélation entre HbA1c et risques de complications 34
4.3.2. Traitement intensif et complications 36
4.3.3. Stratégie thérapeutique en fonction des résultats de l'UKPDS 37

4.4. Recours à l'insulinothérapie: le retard français 39

3ème Partie : LES NOUVELLES INSULINES 41

1. Les analogues rapides 41
1.1. L'insuline lispro 41
1.1.1. Propriétés pharmacodynamiques 41
1.1.2. Propriétés pharmacocinétiques 46
1.1.3. Lispro et hypoglycémies 46
1.1.4. Lispro et grossesse 47
1.1.5. Lispro et pompe 49
1.1.6. Nouvelles formulations 50

1.2. L'insuline aspart 54
1.2.1. Structure 54
1.2.2. Activité biologique et potentiel mitogénique 54
1.2.3. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques 55
1.2.4. Contrôle glycémique postprandiale et à long terme 60
1.2.5. Aspart et hypoglycémie 63
1.2.6. Qualité de vie 63
1.2.7. Aspart et pompe 64
1.2.8. Nouvelles formulations 66

1.3. L'insuline glulisine 71
1.3.1. Structure et pharmacologie clinique 71
1.3.2. Propriétés pharmacocinétiques 72
1.3.3. Contrôle glycémique 73
1.3.4. Apidra et pompes 76

2. Les analogues lents 77
2.1. L'insuline glargine 77
2.1.1. Description 77
2.1.2. Pharmacodynamie et pharmacocinétique 79
2.1.3. Comparaison de l'insuline glargine aux autres insulines 82
2.1.4. Insuline glargine et hypoglycémie 87
2.1.5. Insuline glargine et contrôle glycémique à long terme 88

2.2. L'insuline detemir 89
2.2.1. Structure et pharmacodynamie 89
2.2.2. Le contrôle glycémique 90
2.2.3. Pharmacocinétique 93
2.2.4. Hypoglycémie et gain de poids 93

2.3. La Basulin 94

2.4. L'insuline B1-T4 95

4ème PARTIE : NOUVEAUX DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE 98

1. L'injection sans aiguille 98
2. Spray buccal d'insuline 99
3. Patch d'insuline 100
4. L'insuline par voie orale 101
5. L'insuline par voie inhalée 103
5.1. Exubera 103
5.2. AERx 106
5.3. Aerodose 107
5.4. Microdose Dry Powder Inhaler 109
5.5. Air System 111
5.6. Technosphère insuline 113
5.7. Bio Air 114

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION :

Le diabète de type 2, auparavant nommé diabète non-insulinodépendant est une maladie insidieuse. Elle est définie par la présence permanente d'une quantité élevée de sucre dans le sang.

Le diabète de type 2 touche 90% des diabétiques, plus volontiers les personnes d'une cinquantaine d'années et en surpoids ou obèse.

En expansion mondiale rapide, on estime que la population diabétique passera de 194 millions à 333 millions en 25 ans.

La prise en charge du diabétique de type 2 doit être globale, inscrite dans la durée; elle vise à prévenir les complications micro et macrovasculaires.
La stratégie thérapeutique doit permettre d'atteindre puis de maintenir un bon contrôle glycémique.

Quand est ce que l'insulinothérapie doit être envisagée chez le diabétique de type 2 ?

L'insulinothérapie moderne doit permettre d'atteindre des buts de glycémies aussi ambitieux, sans trop de répercussions sur la qualité de vie.
Elle doit imiter de manière optimale l'insulinémie physiologique avec sécrétion d'insuline basale et post-prandiale.

En raison de leur pharmacocinétique, les spécialités d'insulines traditionnelles ne sont souvent pas suffisamment capables d'imiter la dynamique des besoins physiologiques en insuline.

Les variations des glycémies, les hypoglycémies nocturnes, les intervalles injection-repas et les collations viennent compliquer un bon contrôle du métabolisme et imposent une adaptation plus ou moins sévère du mode de vie.

Avec pour objectif d'améliorer les possibilités de l'insulinothérapie, toute une série d'analogues biosynthétiques de l'insuline à la cinétique modifiée ont été développés ces dernières années.

Outre le développement de ces analogues d'action rapide et lente, nous verrons que beaucoup d'autres progrès et de recherches sont en cours afin de substituer l'injection par d'autres voies d'administrations.

1ère PARTIE : LE DIABETE DE TYPE 2

1. Définition : (1) (2)

Le diabète de type II est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline.
L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme, particulièrement à des lésions, des anomalies et une insuffisance de divers organes, surtout les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins.
Le diabète de type II est la forme la plus fréquente du diabète sucré. Il est souvent asymptomatique et son évolution spontanée ne se fait pas vers l'acidocétose comme dans le diabète de type 1, car il existe toujours une production endogène d'insuline suffisante.

2. Diagnostic : (4)

Il est défini par une glycémie à jeun (au moins 8 h de jeûne) ≥ 1.26 g/l (7 mmol/l) vérifiée à deux reprises ou une glycémie postprandiale supérieure à 2 g/l, à deux reprises. Ce critère de diagnostic n'est pas un seuil d'intervention pharmacologique.

Les arguments en faveur du diabète de type 2 sont des arguments cliniques de probabilité :

- ✓ Age supérieur à 40 ans
- ✓ Index de masse corporelle supérieur à 27 (kg/m^2)
- ✓ Absence de cétonurie (ou faible)
- ✓ Antécédents familiaux de diabète de type 2

3. Epidémiologie : (13)

Le diabète serait à l'origine de 3,2 millions de décès chaque année. C'est le chiffre avancé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et la Fédération internationale du diabète (FID).

Le diabète est une maladie courante dont la fréquence augmente à une vitesse alarmante partout dans le monde.

La proportion de diabétiques devrait passer de 5,1% aujourd'hui à 6,3% en 2025. D'ici 25 ans, la population adulte vivant avec le diabète à travers le monde passera de 194 millions à 333 millions. Deux tiers d'entre elles habitent dans les pays en développement, où les chiffres devraient grimper rapidement.
En 2025, la région du monde qui comptera le plus grand nombre de diabétique sera l'Asie du Sud-Est avec 82 millions de malades.

Estimation des 10 pays comptant le plus grand nombre de personnes atteintes de diabète (tranche d'âge 20-79), 2003 et 2025

2003			2025		
	Pays	Personnes (millions)		Pays	Personnes (millions)
1	Inde	35,5	1	Inde	73,5
2	Chine	23,8	2	Chine	46,1
3	Etats-Unis	16,0	3	Etats-Unis	23,1
4	Russie	9,7	4	Pakistan	11,6
5	Japon	6,7	5	Russie	10,7
6	Allemagne	6,3	6	Brésil	10,7
7	Pakistan	6,2	7	Mexique	9,0
8	Brésil	5,7	8	Egypte	7,8
9	Mexique	4,4	9	Japon	7,1
10	Egypte	3,9	10	Allemagne	7,1

© IDF 2003

4. Physiopathologie du diabète de type 2 : (1, 2, 3, 5)

Le diabète de type 2 est souvent multifactoriel :

- ✓ maladie familiale et polygénique
- ✓ participation forte de l'environnement avec influence majeure de la sédentarité et d'une alimentation hypercalorique.

C'est une maladie génétique, cependant la prédisposition génétique n'est pas suffisante pour que la maladie apparaisse. L'environnement (activité et alimentation) est souvent indispensable au développement de l'hyperglycémie chronique.

L'hyperglycémie dans ce type de diabète est le résultat de deux mécanismes :

- une résistance à l'insuline au niveau des muscles, du foie et du tissu adipeux.
- une anomalie de la réponse insulinosécrétoire au glucose

Pendant un certain nombre d'année, face à cette insulinorésistance, le pancréas va augmenter la sécrétion d'insuline, afin de maintenir la glycémie à des valeurs normales.

L'hyperinsulinisme va provoquer une régulation négative, d'où une diminution du nombre de récepteur membranaire de l'insuline qui entraîne un défaut d'action intracellulaire de l'insuline.
L'augmentation de la glycémie signifie que le pancréas ne peut plus maintenir un hyperinsulinisme compensateur.

Après 10-15 ans, il y a évolution vers une insulinopénie croissante, la cellule bêta s'épuise et finit par ne plus savoir répondre à la demande en insuline.

Cette hyperglycémie diminue aussi la sensibilité des tissus à l'insuline.

5. Le traitement du diabète de type 2 (3, 4, 5)

5.1. Conseils hygiéno-diététiques

Le diabétique de type 2 est dans la majorité des cas en surpoids ou obèse.

Le premier traitement entrepris doit être non pharmacologique et se limiter à quelques règles :

- ✓ Régime réduisant les graisses alimentaires, les boissons sucrées
- ✓ Alimentation répartie en trois repas dans la journée
- ✓ Activité régulière compatible avec l'âge et la condition physique

Ces mesures permettent, habituellement, la perte de poids et le retour vers une glycémie normale, pour un certain temps.

5.2. Antidiabétiques oraux

Le traitement médicamenteux intervient en cas d'échec du régime alimentaire et des mesures d'hygiène de vie mises en place et si l'HbA1c sous régime seul est > 6.5 % sur deux contrôles successifs effectués à 3-4 mois d'intervalle.

Dans un premier temps, une monothérapie orale est prescrite.
Le remplacement d'une monothérapie insuffisamment efficace par une autre monothérapie, avant de s'orienter vers une bithérapie, est conseillé dans deux circonstances :

- Le remplacement de la metformine par un sulfamide ou vice versa est utile lorsque des effets secondaires empêchent d'atteindre la dose maximale de l'AMM
- En cas d'échec des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, il est recommandé de prescrire un sulfamide ou de la metformine en monothérapie, en remplacement de l'inhibiteur des alpha-glucosidases, avant de s'orienter vers une bithérapie orale.

Dans un deuxième temps, en cas d'échec primaire ou secondaire de la monothérapie orale initiale, il est recommandé de prescrire une bithérapie orale, autrement dit d'associer entre elles deux classes d'hypoglycémiants.

Avant de prescrire une bithérapie orale, il convient d'avoir majoré la posologie de la monothérapie jusqu'à la dose optimale, à savoir la dose maximale de l'AMM, sous réserve de la tolérance.

Une bithérapie orale est conseillée lorsque l'HbA1c est >6.5% sur deux contrôles successifs à 3-4 mois d'intervalle sous monothérapie orale à posologie optimale, elle est recommandé lorsque l'HbA1c est >8%, sous monothérapie orale à posologie optimale.

On distingue trois catégories d'antidiabétiques, tous oraux et inscrits sur liste I.

5.2.1. Les biguanides

Glucophage® (Chlorhydrate de metformine), Stagid® (Embonate de metformine)

- *Mécanisme d'action*

La metformine agit uniquement au niveau du foie et du muscle en améliorant leur sensibilité à l'insuline et en augmentant ainsi l'utilisation périphérique du glucose.

Elle ne présente donc pas d'effet hypoglycémiant.

- *Indication*

Les biguanides sont indiqués chez les diabétiques de type 2 après des efforts de régime infructueux et en cas de surpoids important avec un IMC $\geq$ 28 et si la fonction rénale est normale ou peu perturbée (clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft > 60 ml/min).

- *Mode d'administration*

La metformine est prescrite en deux ou trois prises par jour au cours ou à la fin des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

- *Effets indésirables*

Troubles digestifs dans 20 à 30% des cas (diarrhée, nausée, anorexie, flatulences, goût métallique dans la bouche).
Le plus grave est l'acidose lactique : c'est un accident rare mais gravissime car pouvant entraîner le décès.

5.2.2. Les sulfamides

Ils sont nombreux : Amarel® (Glimepiride), Daonil® (Glibenclamide), Diamicron® (Gliclazide), Euglucan® (Glibenclamide), Glibénèse® (Glipizide), Glucidoral® (Carbutamide), Glutril® (Glybornuride), HémiDaonil® (Glibenclamide), Miglucan® (Glibenclamide), Minidiab® (Glipizide), Ozidia® (Glipizide).

On distingue les molécules de première génération, efficaces à des doses de l'ordre du gramme (carbutamide), et celles de deuxième génération, actives à la dose du milligramme. Elles sont métabolisées par le foie et sont éliminées par les reins et/ou les voies biliaires.

- *Mode d'action*

Les sulfamides hypoglycémiants agissent au niveau des cellules β du pancréas en stimulant la sécrétion d'insuline.
L'existence d'une action périphérique extra-pancréatique demeure discutée.

➢ *Effet indésirable*

L'effet indésirable principal des sulfamides hypoglycémiants est l'hypoglycémie.

➢ *Indication*

Ces médicaments sont indiqués, soit en première intention et en monothérapie, lorsque le poids du patient est normal à la découverte du diabète, soit en deuxième intention et en association avec les biguanides, lorsque ceux-ci sont insuffisants pour obtenir les objectifs glycémiques.

5.2.3. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase: acarbose et miglitol

Glucor® (Acarbose), Diastabol® (Miglitol)

➢ *Mode d'action*

Les glucides arrivant dans l'intestin grêle sont progressivement dégradés en disaccharides (saccharose) puis monosaccharides (glucose, galactose). Seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale.
Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase empêchent le dernier stade de la digestion des sucres. Les sucres sont donc en partie absorbés avec retard et en partie continuent leur périple dans l'intestin où ils fermentent et sont éliminés dans les selles. Ceci a pour conséquence une réduction de l'hyperglycémie post-prandiale.

➢ *Effets indésirables*

Ils sont fréquents et liés au mode d'action du produit: stagnation et fermentation des sucres non digérés dans l'intestin. **Les principaux effets indésirables des inhibiteurs des alpha-glucosidases sont digestifs**. On peut observer des flatulences (50%), quelques douleurs digestives, de la diarrhée (26%), surtout en début de traitement.

5.2.4. Les glinides

Novonorm® (Répaglinide)

➢ *Mode d'action*

Ils stimulent la libération d'insuline par les cellules β du pancréas. Leur mécanisme d'action est assez proche de celui des sulfamides hypoglycémiants.

➢ *Mode d'administration*

Ils doivent être administrés en une seule prise avant chaque repas. Si un repas n'est pas pris le médicament ne doit pas être administré.

➢ *Effets indésirables*

Des hypoglycémies, des troubles gastro-intestinaux, cutanés, de la vision et hépatiques comptent parmi leurs effets indésirables.

5.2.5. Les thiazolidine-diones

Elles sont commercialisées depuis juin 2002. Il s'agit de la pioglitazone (Actos®) et de la rosiglitazone (Avandia®).

➢ *Mode d'action*

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPARγ (Peroxisomal Proliferator Activated Receptor γ pour récepteurs activateurs de la prolifération des peroxisomes γ).
Ces récepteurs modulent l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie glucidique, le métabolisme des lipides et les réactions inflammatoires.
Ils réduisent l'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux, du muscle et du foie.

➢ *Mode d'administration*

Ils s'administrent en une seule prise quotidienne, pendant ou après le repas.

➢ *Indications*

Depuis octobre 2004, Actos® et Avandia® peuvent être prescrit en monothérapie, en particulier chez le patient en surpoids, et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.
Ils peuvent aussi être prescrit en association :

- Avec la metformine en particulier chez les patients en surcharge pondérale.
- Avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée.

➢ *Effets indésirables*

La rétention hydrique et l'insuffisance cardiaque, anémie, augmentation de l'appétit, prise de poids en font parti et doivent faire l'objet d'un suivi.

➢ *Changement de statut* (6)

Depuis octobre 2004, Actos® et Avandia® qui avaient auparavant un statut de médicament d'exception, peuvent dorénavant être délivrés à partir d'ordonnances normales de médecins généralistes ou spécialistes.

➢ *Nouvelles spécialités*

Avandamet®, lancé en octobre 2004, est la première association fixe en France, alliant la rosiglitazone et la metformine pour une action synergique.

Avandamet® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine.
Glucovance® , lancé en janvier 2005, associe pour la première fois un biguanide (metformine) et un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide).

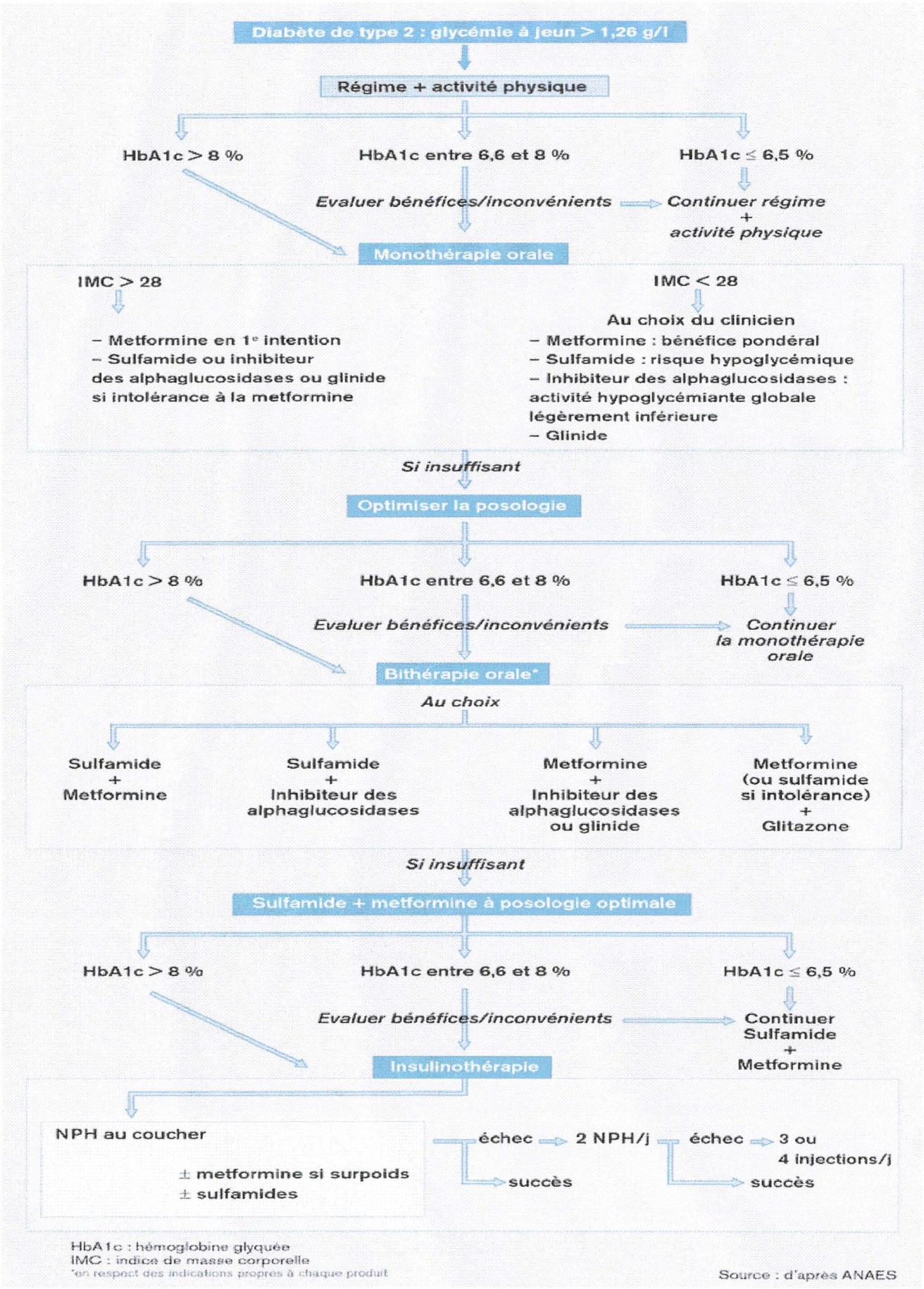


Figure 1 : *stratégie de prise en charge du diabète de type 2*

6. Les complications du diabète de type 2

6.1. Complications liées à l'atteinte des vaisseaux de gros calibres (macroangiopathie) (108-109)

La macroangiopathie touche les artères musculaires de l'aorte jusqu'aux petites artères distales.

Elle associe deux maladies artérielles distinctes l'athérosclérose et l'artériosclérose, directement liées à l'hyperglycémie, caractérisées par un vieillissement accéléré de la paroi artérielle aboutissant à la médiacalcose.

Sa gravité est surtout liée à la coexistence de plusieurs facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, tabagisme, obésité, dyslipidémie, sédentarité...

- Coronaropathie :

Environ 75% des diabétiques meurent de complications de l'athérosclérose, avec au 1er rang l'ischémie myocardique qui est responsable de 50% des décès.
L'ischémie myocardique est 2 à 3 fois plus souvent indolore chez le diabétique que chez le sujet non diabétique.

- Hypertension artérielle :

Elle s'observe chez environ 60 à 70% des diabétiques de type 2.
Ce paramètre va aggraver le pronostic et les complications concerneront essentiellement l'encéphale, le cœur, la rétine et les reins.

- Artériopathie des membres inférieurs

L'artériopathie est très fréquente et présente chez 8% des diabétiques au moment du diagnostic, chez 15% après 10 ans et 45% après 20 ans.

Les signes cliniques sont :

- d'abord la claudication intermittente dont le risque est multiplié par 2 à 3 chez le diabétique, avec réduction du périmètre de marche.
- douleur de repos et nocturne qui réveille le malade, l'oblige à laisser pendre les jambes, voire à se lever et à marcher.

6.2. Complications liées à l'atteinte des vaisseaux de petit calibre (microangiopathie) (220)

La microangiopathie recouvre l'ensemble des lésions constatées au cours du diabète sur les petits vaisseaux (artères, veines, capillaires) d'un diamètre inférieur à 30µm.

Elle est totalement responsable de l'atteinte des capillaires rétiniens et glomérulaires rénaux, et participe aux lésions du système nerveux.

- Rétinopathie diabétique (110)

Elle reste la 1ère cause de cécité avant 50 ans.
Le diagnostic est souvent fait avec plusieurs années de retard, en effet dans 10 à 20% des cas il existe déjà une rétinopathie au moment du diagnostic.
La rétinopathie se développe sous deux modes évolutifs pouvant être associés : l'ischémie et l'œdème (hyperperméabilité capillaire)
Son développement est corrélé à l'équilibre glycémique.
Il est donc indispensable de réaliser un fond d'œil au moment du diagnostic et chaque année.

- Néphropathie diabétique (111, 112)

La prévalence d'une albuminurie supérieure à 30 mg/24h est de 20 à 30% chez les diabétiques de type 2.
Environ 15 à 20% des patients dialysés en France sont diabétiques et parmi ces derniers 70 à 80% sont atteints de diabète de type 2.

L'hyperglycémie va provoquer une augmentation de la filtration glomérulaire avec un passage de l'albumine vers l'urine primitive, ainsi qu'une détérioration du filtre rénale. Cela débute par une microalbuminurie puis une protéinurie si la détérioration est plus importante.
Dès que la protéinurie est supérieure à 300mg/24h, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale.

Devant une insuffisance rénale terminale, la mise en place de traitement de substitution sera nécessaire comme l'hémodialyse ou la dialyse.
Il convient de mesurer une fois par an la créatininémie à jeun, de rechercher une protéinurie par la bandelette urinaire standard, la microalbuminurie si le test par la bandelette urinaire standard est négatif.

- Neuropathie (113, 114)

La prévalence de la neuropathie clinique est estimée à 50 % après 20ans de diabète.
Les facteurs favorisant sont liés à l'équilibre glycémique et à la durée du diabète.

Les mécanismes déterminant la survenue d'une neuropathie sont en partie vasculaire car la microangiopathie concerne les vasa nervorum, microvaisseaux irriguant les neurones et les nerfs.

Il existe plusieurs formes cliniques de neuropathie :

- neuropathies sensitivomotrices dominées par des atteintes douloureuses des membres inférieurs, des troubles de la sensibilité profondes et de la trophicité conduisant au tableau du pied diabétique, des déficits moteurs diffus ou au contraire très localisés.
- Neuropathies végétatives atteignant le système nerveux autonome avec hypotension orthostatique, troubles mictionnels favorisant les infections urinaires, troubles sexuels, troubles digestifs (gastroparésie, diarrhée motrices).

Il convient de procéder une fois par an à un examen clinique du pied et la recherche de paresthésies et de douleurs.

- Le pied diabétique (115, 116)

5 à 10% des diabétiques seront victimes d'amputation. Plus de 50% des amputations de la cuisse ou de la jambe sont réalisés chez les diabétiques.

Les lésions du pied sont liées à deux groupes de causes :

-causes internes tels que l'atteinte vasculaire (macroangiopathie et microangiopathie), l'atteinte neurologique et les infections.
-causes externes en rapport avec l'environnement, le mode de vie, l'hygiène et surtout l'hygiène locale traduite par les soins apportés aux pieds, le choix des chaussures...

Le mal perforant plantaire et l'ostéoarthropathie sont des lésions graves du pied chez le diabétique.

2ème partie : L'INSULINE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

1. Généralités sur l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémiante.
Elle est produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas (qui constituent 75% des îlots).
Les cellules alpha secrètent le glucagon et les cellules delta la somatostatine.

1.1. Structure de l'insuline (7, 8)

L'insuline est une protéine bicaténaire de 51 acides aminés.

Elle est constituée de 2 chaînes :

- ✓ La A qui comporte 21 acides aminés
- ✓ La B qui comporte 30 acides aminés

Les 2 chaînes sont reliées par 2 ponts disulfures et de plus, il y a un pont disulfure intrachaîne.

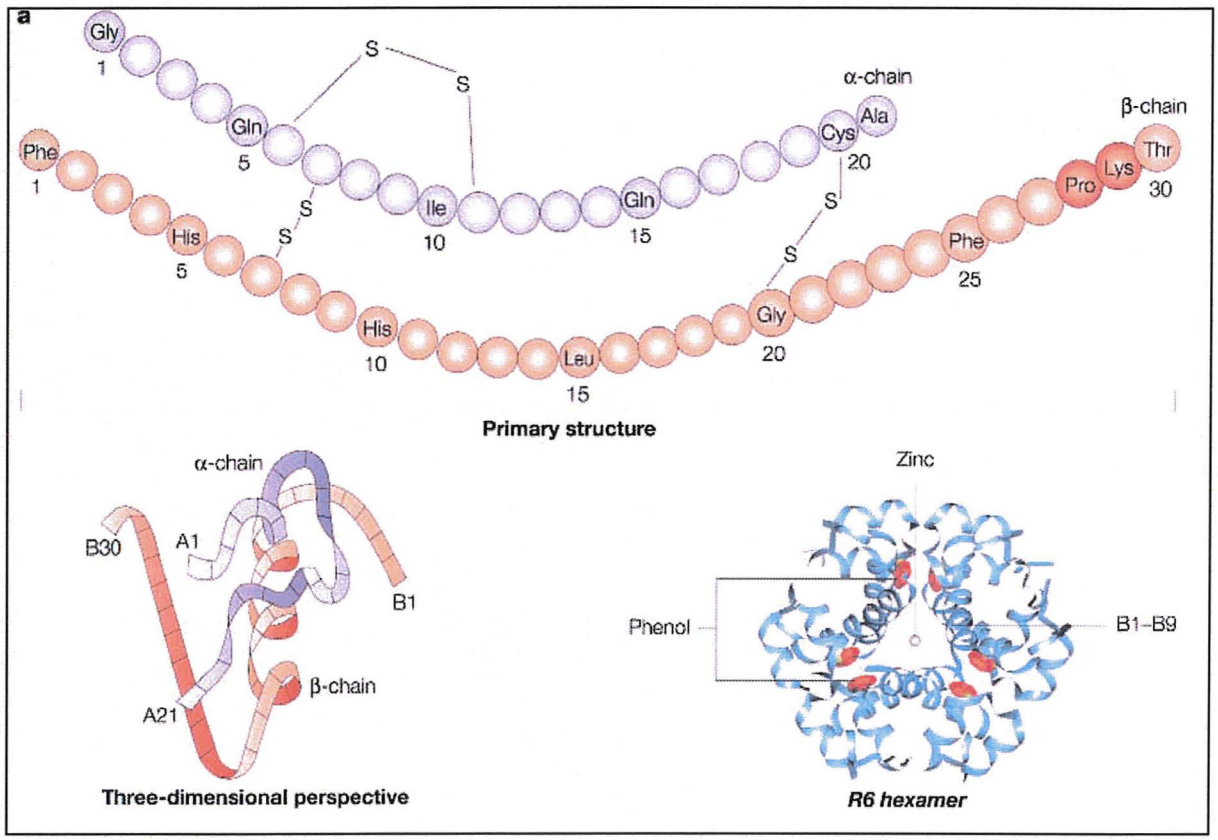


Figure 2 : structure de l'insuline (23)

Le gène de l'insuline est localisé sur le chromosome 11.

Sa transcription assure la synthèse d'une prépro-insuline qui sera clivée en pro-insuline, elle-même convertie en insuline et peptide C par des protéases appelées furines. Liée à deux atomes de zinc, elle est stockée dans des granules sous forme d'un polymère, probablement un hexamère.

L'insuline et le peptide C seront libérés en quantités égales dans la circulation. Ainsi en dosant le peptide C, on pourra apprécier la sécrétion endogène en insuline chez les patients.

L'insuline a une demi-vie d'environ 5 minutes dans la circulation. Elle se lie aux récepteurs insuliniques et elle est ensuite internalisée.

80% de l'insuline secrétée est dégradée dans le foie et le rein.

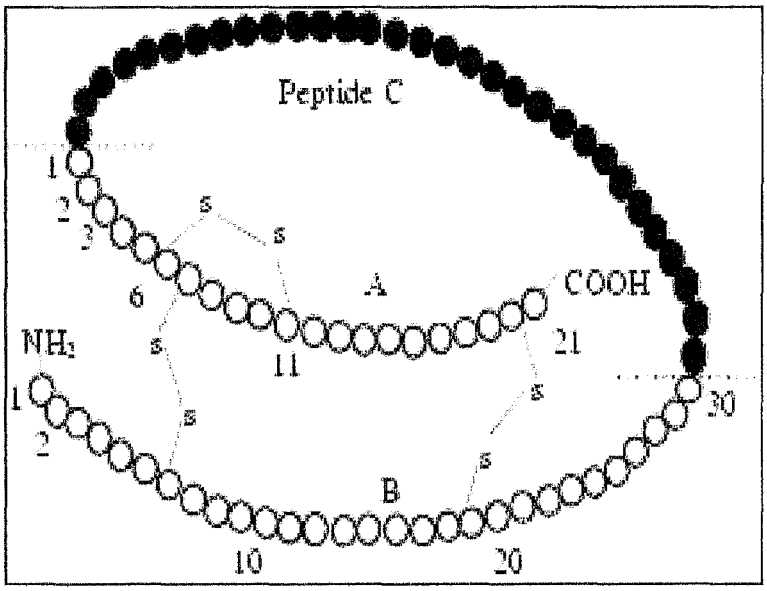


Figure 3: pro-insuline constituée de l'insuline et du peptide C (212)

1.2. Sécrétion de l'insuline

L'insuline est libérée par exocytose dans la veine pancréatico-duodénale qui la conduit directement au foie, lequel en conserve ou détruit près de 50%. Le reste de l'insuline se distribue dans l'ensemble de l'organisme.

L'insuline est produite à des taux très variables au cours de la journée en fonction de l'alimentation, de l'exercice...

Le pancréas secrète ainsi en permanence un peu d'insuline (production basale) pour réguler la glycémie en dehors des repas. Il augmente par contre sa production d'insuline lors des repas ou collations (pic prandial) afin d'empêcher une augmentation trop importante de la glycémie.

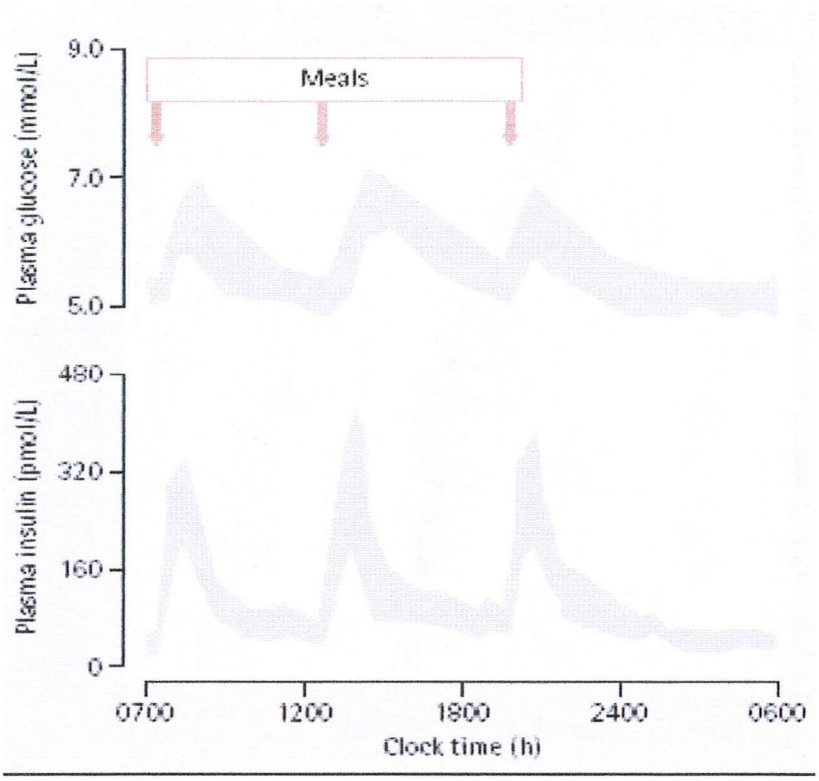


Figure 4: *glycémie et insulinémie d'une personne non diabétique* (117)

Le principal stimulant de la sécrétion d'insuline est le glucose; il provoque une libération biphasique : un effet immédiat de courte durée et un effet prolongé. Les canaux jonctionnels, en permettant le passage d'ions, de métabolites, de messagers secondaires d'une cellule à l'autre, jouent un rôle important pour synchroniser sa sécrétion.

La stimulation de la sécrétion par le glucose nécessite plusieurs étapes :

- sa pénétration dans la cellule ß, pénétration indépendante de la présence d'insuline.
- sa phosphorylation par une glucokinase présente dans les cellules ß puis sa métabolisation avec synthèse d'ATP dont la concentration intracellulaire augmente. Cette augmentation d'ATP entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants et donc l'arrêt de la sortie de potassium, ce qui entraîne une dépolarisation à l'origine de l'ouverture des canaux calcium voltage-dépendants. L'entrée du calcium provoque l'activation de phospholipases A_2 et C et la sécrétion d'insuline.

1.3. Le récepteur à insuline

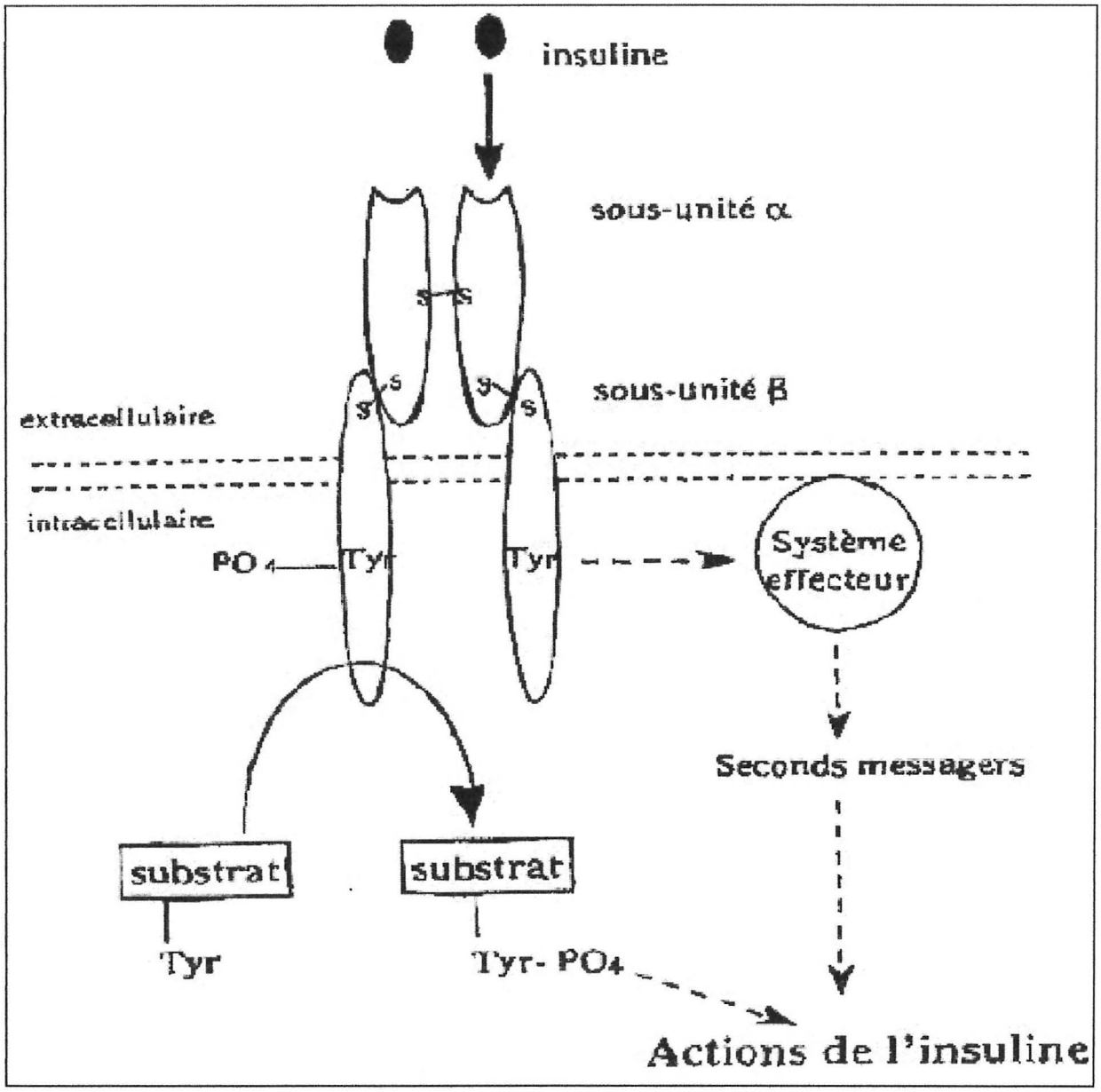


Figure 5 : Schéma du récepteur de l'insuline

Poids moléculaire d'environ 340000.
Le gène du récepteur insuline se situe sur le chromosome 19.

Ce récepteur est un tétramère composé de quatre sous-unités glycoprotéiques :

- ✓ 2 α (extracellulaires)
- ✓ 2 β (traversent la membrane)

L'ensemble est relié par des ponts disulfure.

Le récepteur de l'insuline est présent dans tous les tissus avec des concentrations qui varient de 40 récepteurs par cellule pour les érythrocytes circulants à plus de 200000 par cellule pour les adipocytes et hépatocytes.

Ce récepteur est de la même famille que celui de l'IGF-I (insulin-like Growth Factor), la similitude réside essentiellement au niveau intracellulaire avec 80% de ressemblance en acides aminés.

Quand les sous unités α sont inoccupées alors la sous-unité β est inhibée.

La sous unité β, siège de l'activité tyrosine kinase, est l'élément clé de la transduction du signal de l'insuline.
La liaison de l'insuline à son récepteur déclenche l'activation de la protéine tyrosine kinase et la phosphorylation des résidus tyrosine de plusieurs substrats intracellulaires.

Le substrat majeur de phosphorylation du récepteur de l'insuline, l'IRS-1, a été découvert en 1985 par M .F White. C'est une protéine avec de nombreux résidus tyrosine : elle contient 21 sites potentiels de phosphorylation avec des tyrosines.

Le nombre et l'affinité des récepteurs insuline peuvent être modifiés par l'insuline ou par d'autres hormones, mais aussi par des facteurs comme l'exercice et la prise d'aliments. L'exposition à de fortes quantités d'insuline diminue le nombre des récepteurs (régulation à la baisse), tandis que les niveaux abaissés en augmentent l'affinité. Le nombre de récepteurs par cellule augmente au cours du jeûne et il est diminué chez les obèses.

L'insuline est une hormone pivot dont le rôle primordial est le maintien des grands équilibres métaboliques de l'organisme notamment le contrôle du métabolisme glucidique.

Les tissus cibles sont :
- ✓ le foie
- ✓ le muscle
- ✓ le tissu adipeux

L'insuline à différents degrés d'action :
- transport et métabolisme du glucose
- action sur les protides et les lipides
- croissance cellulaire et mitogénicité

1.4. Rôles de l'insuline sur les métabolismes

	Effets de l'insuline
Tissu adipeux	↗ entrée du glucose ↗ synthèse acides gras ↗ synthèse du glycogène ↗ lipoprotéine lipase ↘ lipolyse
Muscle	↗ entrée du glucose ↗ entrées acides aminées ↗ synthèse protéique ↘ catabolisme protéique ↗ entrée du potassium
Foie	↘ cétogenèse ↗ synthèse protéique ↗ synthèse des lipides ↘ libération du glucose par - ↘ gluconéogenèse - ↗ synthèse glycogène
Généraux	stimulation de la croissance cellulaire

Tableau 1: les effets de l'insuline sur les différents tissus (1)

1.5. Interactions entre les voies de transduction de l'insuline et des IGF-1

La somatomédine ou IGF-1 est un polypeptide de 70 acides aminés comportant 3 ponts disulfures, présentant une homologie structurale avec la pro-insuline.

Il régule la prolifération et différenciation de multiples types cellulaires et exerce des effets métaboliques analogues à ceux de l'insuline.

Les IGF circulent liés à des protéines spécifiques, les IGF Binding Protein.

Les IGF se lient à des récepteurs pour exercer leur effet biologique, il en existe 3 :
- ✓ récepteur à activité tyrosine kinase comme le récepteur de l'IGF-1
- ✓ son homologue le récepteur de l'insuline
- ✓ le récepteur de l'IGF-2

Le récepteur de l'IGF-1 est le plus impliqué dans la prolifération cellulaire par rapport aux deux autres, sa sous unité β est 10 fois plus mitogénique que la sous unité β du récepteur de l'insuline.

A une concentration supra physiologique l'insuline peut activer le récepteur de l'IGF-1, à des concentrations de l'ordre du microgramme l'insuline peut exercer une action mitogénique par le récepteur de l'IGF-1.
L'IGF-1 peut se fixer au récepteur de l'insuline, en effet les deux récepteurs présentent 70% d'homologie de séquences en acides aminés dont la plus grande partie se situe au niveau du domaine tyrosine kinase (84%).
Le récepteur de l'IGF-1 est un hétéro tétramère constitué de deux sous-unités α et de deux sous-unités β et possède une activité tyrosine kinase.
L'IGF-1 se fixe au récepteur de l'insuline avec moins d'affinité et inversement l'insuline peut se fixer sur le récepteur de l'IGF-1 (avec moins d'affinité).

La liaison des ligands aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 stimule la phosphorylation des substrats cellulaire comme les protéines IRS et SHC, et au recrutement et/ou stimulation des molécules de transduction du signal.

1.6. Origine et purification (212)

L'insuline utilisée en thérapeutique a d'abord était d'origine animale (bœuf, porc) mais désormais elle est d'origine humaine.
L'insuline de porc diffère de l'insuline humaine par un acide aminé, l'insuline de bœuf par trois acides aminés.

	Chaîne A		Chaîne B
	A8	A10	B30
HUMAINE	Thréonine	Isoleucine	Thréonine
PORCINE	Thréonine	Isoleucine	Alanine
BOVINE	Alanine	valine	Alanine

Tableau 2: *insulines humaines et animales*

Dans un premier temps, on a cherché une purification de plus en plus poussée de l'insuline d'origine animale, purification obtenue par chromatographie, ce qui a permis d'obtenir des insulines appelées mono pic (MP) puis mono composées (MC). Ces dernières assurant une pureté de 99%.

Dans un deuxième temps, l'insuline animale a été remplacée par l'insuline humaine obtenue :

- ✓ soit par transformation de l'insuline de porc par procédé chimique, l'insuline est dite alors hémi synthétique, obtenue en remplaçant l'alanine située en position 30 de la chaîne B de l'insuline de porc par une thréonine.

- ✓ soit par synthèse bactérienne de la chaîne A puis de la chaîne B qu'il faut lier chimiquement et purifier par la suite, l'insuline est dite biosynthétique (génie génétique), elle est produite par Escherichia Coli K12 ou Saccharomyces Cerevisiae au moyen de la technique de l'ADN de bactéries.

1.7. Obtention de l'insuline : produit par le génie génétique

a. Voie n°1

Il s'agit d'une production séparée des chaînes A et B, suivie de leur recombinaison par réaction chimique.

- Clivage enzymatique de l'ADN de Escherichia Coli suivie de l'insertion de séquences ou gènes codant la synthèse des chaînes A et B.
- Reconstitution des plasmides et réintroduction dans la bactérie.
- Réplication ou clonage des colonies de E. Coli synthétisant A et B.
- Mise en fermentation des cultures séparées (A et B), extraction et purification, suivie de la recombinaison chimique.
- Elimination des isomères inactifs par HPLC préparative...

b. Voie n°2

Il s'agit de la production de la pro-insuline humaine, suivie de la séparation du peptide de connexion (peptide C) pour donner l'insuline.

- Insertion du gène codant la synthèse de la pro-insuline dans les plasmides et réintroduction dans E.Coli ou Saccharomyces Cerevisiae ou de Bacillus Subtilis.
- Fermentation conduisant à la production de la pro-insuline et clivage enzymatique pour séparer le peptide C et libérer l'insuline humaine.

L'intérêt d'avoir des insulines de plus en plus purifiées et si possible identiques à l'insuline humaine est de diminuer le risque de formation d'anticorps. Les insulines d'origines animales sont plus immunogènes que les humaines, ces dernières conservent toutefois une immunogénicité probablement liée à la polymérisation des molécules, aux composés qui lui sont associés (protamine, zinc, conservateurs) et au mode d'administration sous-cutané. (14)

2. Insulines existantes (15, 16, 213, 18)

Les insulines commercialisées aujourd'hui en France sont toutes fabriquées par biotechnique (recombinaison d'ADN).

Il existe des insulines :

- Dites « humaines » : séquences d'acides aminés strictement identiques à l'insuline humaine.
- Dites « analogues de l'insuline humaine » : substitution d'acides aminés pour modifier les caractéristiques physico-chimiques et la cinétique de l'absorption sous-cutanée.

Les différentes insulines sont classées en fonction de leur cinétique.

On distingue ainsi les insulines :

- ultrarapides (analogues aspart et lispro)
- rapides
- intermédiaires
- lentes Zinc.
- analogues retard de l'insuline (Lantus)
- insulines pré-mélangées

2.1. Les insulines rapides

Les insulines d'action rapide ont pour but d'apporter le pic d'insuline nécessaire pour contrôler la glycémie après le repas.
Ces insulines sont toutes limpides alors que les autres sont des suspensions à l'aspect laiteux.
Il s'agit de Actrapid® du laboratoire Novo Nordisk, Umuline rapide® du laboratoire Lilly et Insuman Rapid® de Aventis.

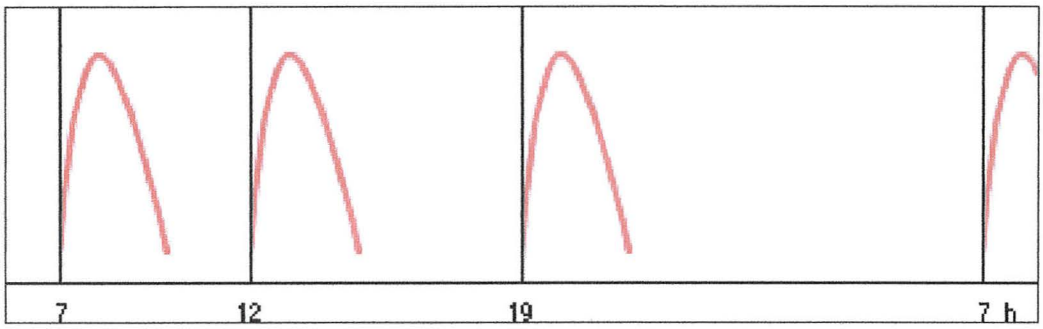
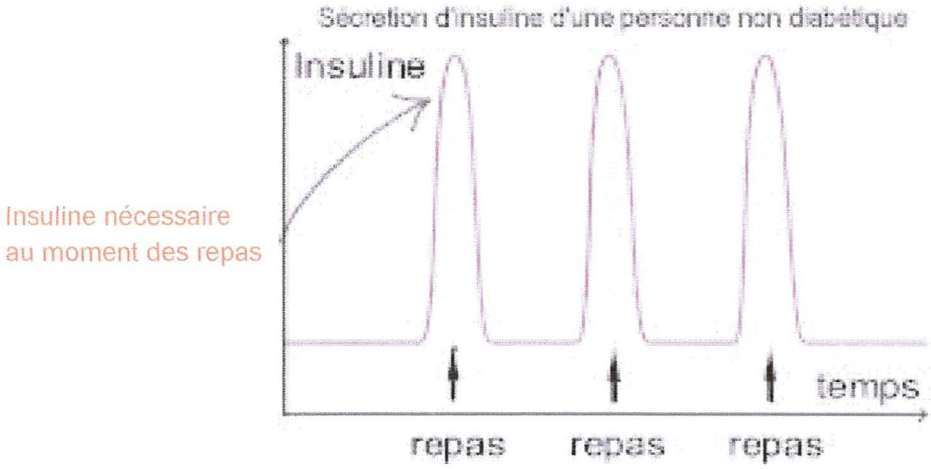


Figure 6: schéma d'action de l'insuline rapide (214)

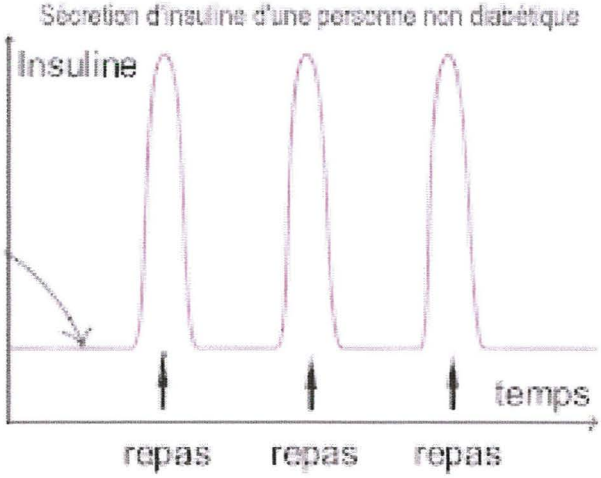


	Délai d'action	Durée d'action	Moment d'injection
Insuline rapide	30 à 45 min	5 à 7 heures	30 min avant le repas

2.2. Les insulines intermédiaires

Les insulines intermédiaires ont pour but d'apporter l'insuline nécessaire en dehors des repas.

Insuline nécessaire en dehors des repas



- Insulines NPH (Neutral Protamine Hagedorn)

La substance à effet retard appelée « protamine » (protéine issue de laitance de poisson), va former un complexe avec l'insuline. Elle se présente sous forme cristalline. Le complexe va se cliver lentement pour libérer l'insuline.
Lorsque la protamine et l'insuline sont en quantité équimoléculaire, on parle d'insuline isophane.
Ces suspensions d'insuline sans excès de protamine peuvent être associées aux insulines rapides, elles formeront des mélanges « déjà prêts » car la protamine ne peut pas fixer plus d'insuline que ce qui est déjà fixé.

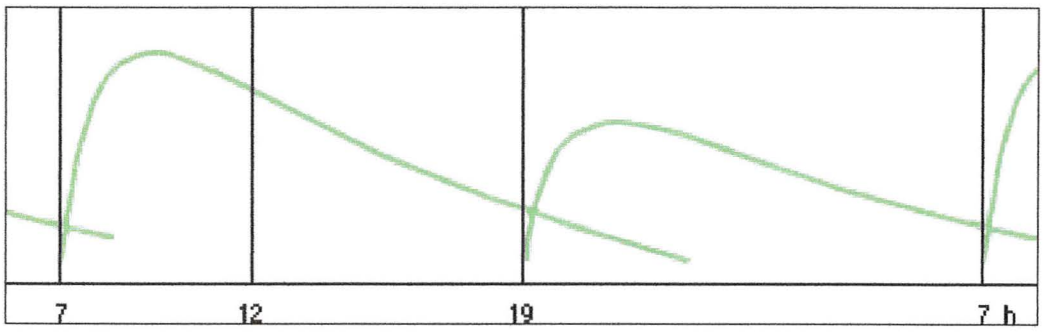


Figure 7 : Schéma d'action de l'insuline NPH (214)

Il s'agit de Insulatard NPH® du laboratoire Novo Nordisk, Insuman Basal® de Aventis et Umuline NPH® de Lilly.

- Insulines zinc

Le zinc permet la polymérisation de l'insuline en tampon acétate.
Il existe deux états de polymérisation :

- La forme amorphe qui donnera l'insuline intermédiaire
- La forme cristallisée qui donnera l'insuline ultra-lente

(Le degré de prolongation est fonction de l'état d'insuline de départ).

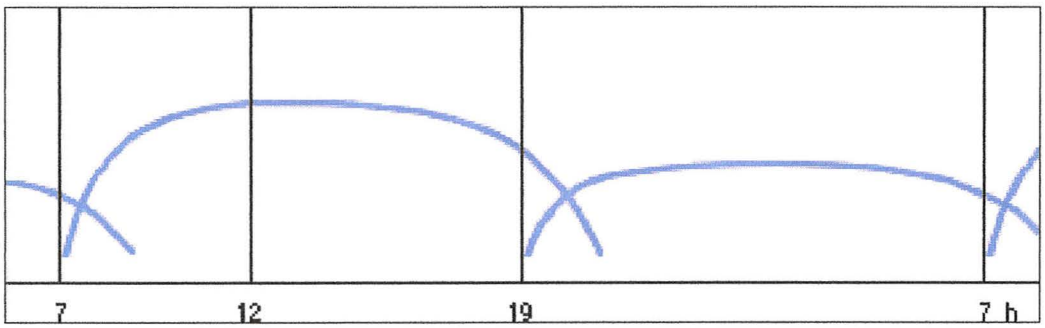


Figure 8: schéma d'action de l'insuline zinc (214)

Il s'agit de Monotard® du laboratoire Novo Nordisk et Umuline Zinc composée® de Lilly.

	Délai d'action	Durée d'action	Moment d'injection
Insuline intermédiaire	1 à 2 heures	8 à 16 heures	avant le repas

2.3. Les insulines lentes

Ce sont des suspensions d'insuline zinc-cristallisée.

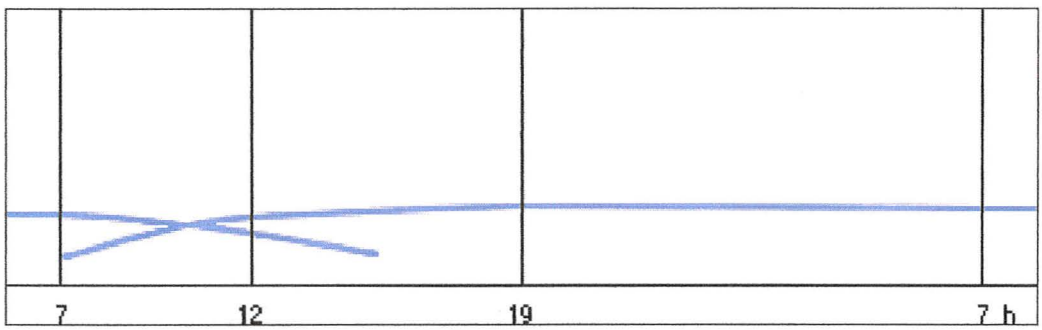


Figure 9: schéma d'action de l'insuline ultra-lente (214)

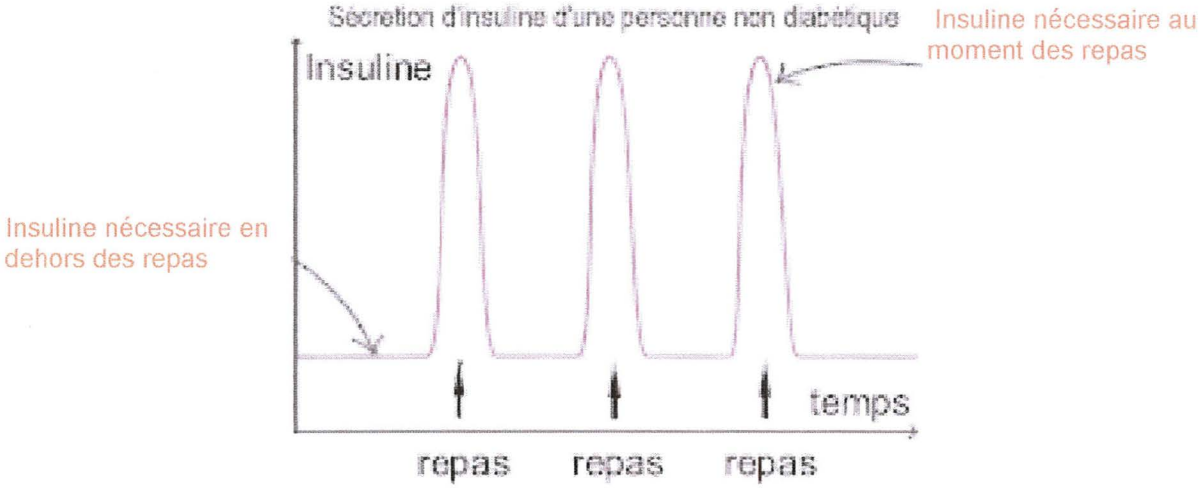
Il s'agit de Ultratard® de Novo Nordisk et Umuline Zinc® de Lilly.

	Délai d'action	Durée d'action
Insuline lente	4 heures	24 à 36 heures

2.4. Les insulines pré-mélangées

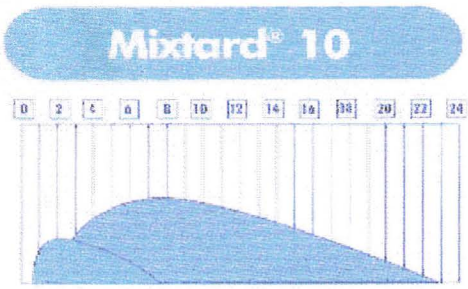
- Insuline rapide + insuline intermédiaire
- Analogue rapide de l'insuline + insuline intermédiaire

Les insulines pré-mélangées ont pour but d'apporter à la fois le pic d'insuline nécessaire au moment des repas et l'insuline nécessaire en dehors des repas.



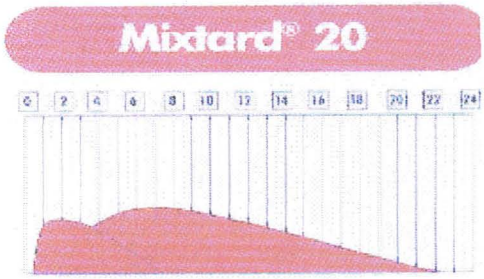
Les mélanges ont des caractéristiques différentes selon les quantités d'insuline d'action rapide et d'insuline intermédiaires qu'ils contiennent.

Pour les mélanges d'insuline rapide + insuline intermédiaire, les proportions vont de 10% de rapide et 90% d'intermédiaire à 50% de rapide et 50% d'intermédiaire.



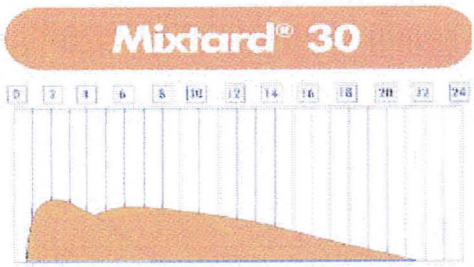
10% de rapide + 90% d'intermédiaire

Début d'action : dans les 30 minutes
Action maximale : 2 à 8 heures
Durée d'action : 24 heures



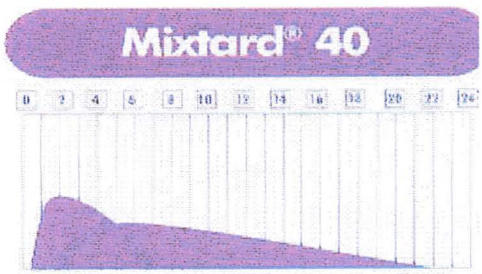
20% de rapide + 80% d'intermédiaire

Début d'action : dans les 30 minutes
Action maximale : 2 à 8 heures
Durée d'action : 24 heures



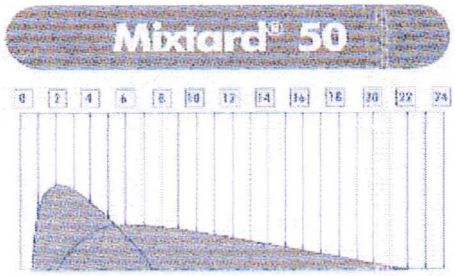
30% de rapide +70% d'intermédiaire

Début d'action : dans les 30 minutes
Action maximale : 2 à 8 heures
Durée d'action : 24 heures



40% de rapide + 60% d'intermédiaire

Début d'action : dans les 30 minutes
Action maximale : 2 à 8 heures
Durée d'action : 24 heures



50% de rapide + 50% d'intermédiaire

Début d'action : dans les 30 minutes
Action maximale : 2 à 8 heures
Durée d'action : 24 heures

Figure 10: schéma d'action des différents mélange standard d'insuline humaine (17)

Il s'agit de Mixtard® (Actrapid + NPH) du laboratoire Novo Nordisk, de Umuline Profil® (Rapide + NPH) de Lilly et Insuman Comb® (Rapide + NPH) de chez Aventis.

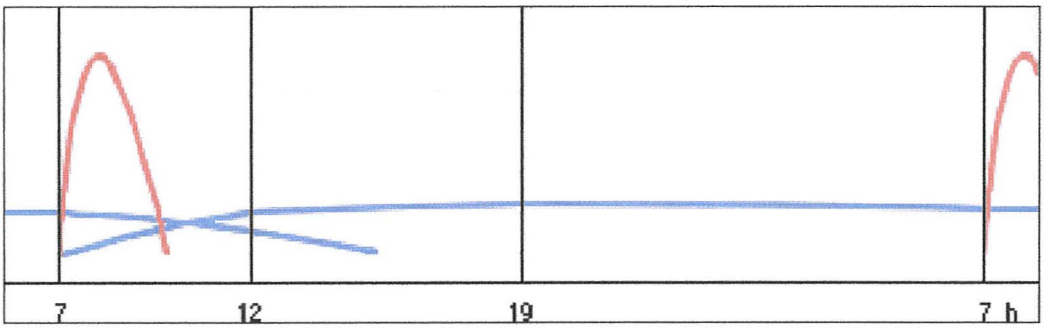
3. Les schémas insuliniques et l'étude DCCT (3)

Le traitement du diabète insulinodépendant repose sur l'insulinothérapie visant à reproduire le mieux possible l'insulinosécrétion physiologique grâce aux injections sous-cutanées d'insuline permettant de réaliser un schéma dit « basal-prandial ».

L'insulinosécrétion physiologique comporte une insulinosécrétion de base continue, persistante, y compris après plusieurs jours de jeûne, à laquelle viennent s 'ajouter des pics insulinosécrétoires adaptés à la quantité de glucides ingérés lors des repas.

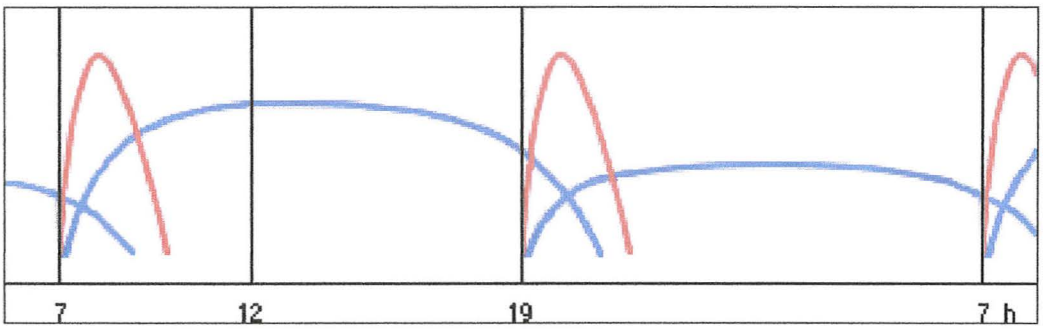
Différents schémas d'insulinothérapie existent.

- Une seule injection le matin d'insuline à durée prolongée, ou d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline à durée prolongée :



Ce schéma est peu satisfaisant dans la mesure où il ne permet pas d'obtenir une normoglycémie tout au long de la journée.
Il y a un contrôle insuffisant de la glycémie la journée et un risque d'hypoglycémie la nuit.

- Un schéma à deux injections avec une insuline intermédiaire matin et soir, ou d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline à durée intermédiaire :



Ce schéma est déjà plus satisfaisant que le précédent.
Il y a donc un meilleur contrôle de la glycémie pendant la journée et moins de risque d'hypoglycémie la nuit.

- Les schémas à 3 ou 4 injections par jour, une injection d'insuline intermédiaire ou à durée prolongée assure les besoins de base en dehors des repas qui sont pris en charge par la rapide ou l'ultrarapide.

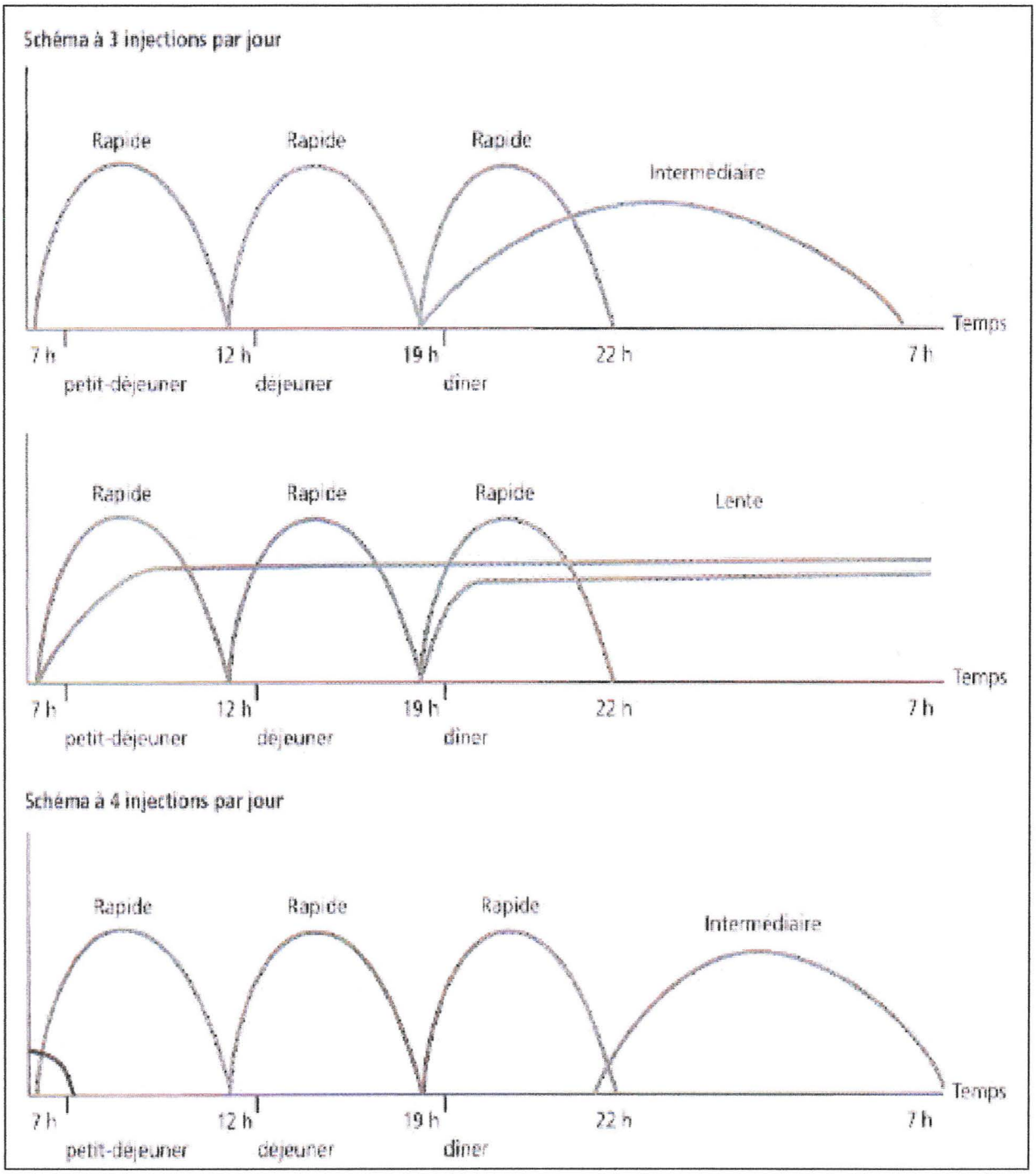


Figure 11: schéma à 3 et 4 injections (5)

Ces schémas insuliniques sont appelés « basal-bolus » car ils visent à mimer la sécrétion physiologique d'insuline.

Les avantages de ces schémas :

- ✓ Horaires de repas plus souples
- ✓ Possibilité de varier la quantité d'aliments à chaque repas en modifiant la quantité d'insuline avant chaque repas.
- ✓ Possibilité de modifier l'activité physique et l'alimentation d'une journée sans que cela ne se répercute sur les glycémies du lendemain.

Cette thérapie intensive s'est vue attribuer également un autre avantage.

L'étude américaine du DCCT, réalisée chez des diabétiques de type 1, (the Diabetes Control and Complications in Insulin-dependant Diabetes mellitus) a permis de montrer l'intérêt d'un bon équilibre glycémique pour prévenir les complications du diabète. (19,20)

Le risque de survenue de complications sévères du diabète croît parallèlement aux taux d'HbA1c. Inversement, lorsqu'on diminue de 1 point le taux de HbA1c (passant par exemple de 9% à 8% ou de 8% à 7%) le risque de survenue ou d'aggravation des complications diminue parallèlement d'environ 30%.

Cette étude a aussi montré qu'il était possible d'obtenir pendant plusieurs années une HbA1c inférieure à 7.5%, grâce d'une part à un traitement par 3 ou 4 injections d'insuline par jour ou à un traitement par pompe à insuline.

Ce schéma basal-bolus impose au patient un suivi régulier de la glycémie.
Il devra réaliser au moins trois autocontrôles glycémique par jour, ceci à l'aide d'un stylo auto-piqueur pour faire les prélèvements et d'un appareil pour doses la glycémie. (4)

4. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2

Le traitement de cette affection repose sur la diététique, réduction quantitative des apports caloriques chez un grand nombre de patients (en surpoids), modification qualitative, l'ensemble de ces mesures visant à réduire l'insulino-résistance.
Lorsque cette approche n'est pas, seule, efficace, on y associera des antidiabétiques oraux, biguanides ou sulfamides, voire leur association selon les situations.
La question de la mise à l'insulinothérapie des diabétiques de type 2 se pose lorsque ces différentes approches thérapeutiques restent ou deviennent inefficace et que l'équilibre glycémique chez ces patients reste médiocre. (21, 22)

La survenue d'un échec aux anti-diabétiques oraux aux posologies maximales guette annuellement 5 à 10% de l'ensemble des diabétiques de type 2, avec un maximum d'incidence 12-15 ans après le diagnostic du diabète.
En effet, après 10 à 15 années d'évolution, le diabète de type 2 s 'aggrave par détérioration progressive de la sécrétion d'insuline.

4.1. Dans quelles situations faut-il entreprendre une insulinothérapie chez un diabète de type 2 (217, 218, 219)

4.1.1. Situations d'urgence où il existe un risque d'évolution vers un accident métabolique aigu

- Intervention chirurgicale
- Les infections sévères
- Un traitement concomitant avec un risque de décompensation comme une corticothérapie
- Contre-indications transitoires à un traitement oral (explorations radiologiques...)

- Un état de stress aigu avec déséquilibre du diabète
- Les complications aiguës cardio-vasculaires qui nécessitent un bon contrôle du diabète et contre-indiquent les traitements oraux (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébraux)
- L'existence d'une neuropathie et/ d'une artériopathie compliquée (mal perforant plantaire, gangrène...) avec un déséquilibre glycémique

Ces situations peuvent conduire à une insulinothérapie définitive ou transitoire dont la nécessité devra être réévaluée.

4.1.2. Situation définitive où la mise à l'insuline est recommandable

Lorsqu'il y a une évolution insulinopénique lente avec l'existence de critères montrant l'insulinorequérance :

- Résistance aux traitements antidiabétiques oraux
- Résistance aux mesures hygiéno-diététique
- Amaigrissement plus ou moins discret
- Accroissement progressif des marqueurs de contrôle glycémique : HbA1c >8.5%, souvent 10 à 14%).

Cette situation reflète une carence insulinique et ne doit pas faire retarder l'instauration d'une insulinothérapie.

L'insulinothérapie est recommandée lorsque l'HbA1c est > 8% sur deux contrôles successifs sous l'association de sulfamides/metformine à posologie optimale.

4.2. Les schémas insuliniques dans le diabète de type 2

Dans un premier temps **l'insulinothérapie peut être utilisée en association avec les antidiabétiques oraux** : c'est le traitement mixte.
Cette association permet souvent de contrôler efficacement la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2.

On peut recommander, lorsqu'on ajoute de l'insuline à des anti-hyperglycémiants oraux, l'utilisation d'une seule injection au coucher, d'insuline à action intermédiaire ou prolongée ou d'un analogue de l'insuline à très longue durée d'action (insuline glargine/ Lantus®). (24, 25)

L'injection le soir au coucher d'une insuline basale type NPH est le **schéma dit « bedtime »**, ce schéma est considéré comme le mode d'entrée le plus simple dans l'insulinothérapie.

L'introduction d'une insuline type NPH le soir (coucher ou avant le souper) permet de réduire la production hépatique nocturne de glucose et de normaliser la glycémie à jeun.

Les antidiabétiques oraux dans la journée permettent de régulariser la glycémie diurne.
Par rapport à l'administration d'insuline seule, cette association peut procurer un meilleur contrôle de la glycémie en utilisant moins d'insuline, et causer un moindre gain pondéral et moins d'incidences d'hypoglycémie. (26, 27)

L'administration d'insuline au coucher en association avec un biguanide cause un moindre gain pondéral que l'insuline en association avec un sulfonylurée ou l'insuline NPH administrée deux fois par jour. (33)

L'association insuline-biguanide doit être réservée aux patients diabétiques obèses.

L'effet favorable de l'association insuline-sulfamides hypoglycémiants semble surtout lié à la stimulation de la sécrétion endogène d'insuline, les meilleures réponses semblent obtenues chez les patients qui ont encore une sécrétion endogène.

Le schéma dit bedtime comporte certaines limites liées notamment aux caractéristiques de l'insuline NPH. Celle-ci a un pic d'action d'environ trois à six heures après l'injection et une durée d'action inférieure à 24 heures.
Le principal inconvénient de ce schéma est le nombre d'échecs secondaires liés à une utilisation non optimale des posologies ou des horaires d'administration.
En effet, la crainte du risque d'hypoglycémies nocturnes, bien que nettement moindres chez le diabétique de type 2 que chez le diabétique de type 1, fait souvent prescrire des doses insuffisantes d'insulines.
Or, les diabétiques de type 2 du fait de leur insulino-résistance doivent justement bénéficier de doses élevées d'insulines pour atteindre les objectifs glycémiques.
Une autre limite est l'administration de l'insuline NPH vers 19 heures au lieu de l'heure du coucher, ce qui ne permet pas d'agir sur la glycémie du matin du fait de la pharmacocinétique un peu courte du produit.

L'utilisation de Lantus permet un meilleur contrôle glycémique de part sa cinétique, sa durée d'action est plus longue mais surtout sa pharmacocinétique est plate ce qui en fait une vraie insuline basale et lui confère donc une plus grande souplesse d'utilisation. Il est ainsi possible de prendre l'insuline avant le dîner au lieu du coucher. (33)
Dans le diabète de type 2 ancien et dont l'insulinorequérance est prouvée, le passage à 2 injections d'insuline par jour s'impose.

A ce moment là, il reste parfois utile de maintenir la metformine mais pas les insulinosecrétagogues.

Le schéma à deux injections d'insuline intermédiaires ou lentes par jour convient au sujet âgé chez qui la prescription d'antidiabétiques oraux est risquée.

En cas d'échec d'une insulinothérapie à 2 injections par jour à atteindre ou maintenir les objectifs d'HbA1c, une insulinothérapie intensive à 3 injections ou plus par jour est recommandée.

L'emploi d'un analogue rapide d'insuline avant chaque repas est une modalité efficace d'insulinothérapie intensive. En effet pour contrôler la glycémie post-

prandiale de façon optimale et sans danger, il est préférable d'administrer de l'insuline lispro ou de l'insuline aspart au repas plutôt que de l'insuline régulière. (29, 30, 31)
Les protocoles d'insulinothérapie intensive à 3 ou 4 injections sont superposables à ceux utilisés dans le diabète de type 1.

4.3. Traitement intensif du diabète de type 2 et l'étude UKPDS

Le diabète de type 2 est une maladie fréquente et grave du fait de ses complications micro et macrovasculaire qu'elle engendre.
La morbidité et la mortalité des sujets diabétiques sont en effet fortement accrues par rapport à la population générale.
L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) est une étude prospective qui a comparé l'efficacité d'un **traitement conventionnel** par régime seul et d'un **traitement intensifié** par biguanides, sulfamides hypoglycémiants ou insuline, sur les complications de micro et macroangiopathie chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. Cette étude a porté sur 5102 patients pendant 10 ans.

4.3.1. Corrélation entre HbA1c et risques de complications (34)

Aujourd'hui il est clairement établi que le risque de survenue de complications est directement lié à l'équilibre glycémique.

Ainsi, l'incidence des complications quelles qu'elles soient passe d'un peu moins de 40 pour 1000 patients années pour une HbA1c moyenne normale (limite supérieure 6.2%), à 120 pour 1000 patients années pour une HbA1c de l'ordre de 10 à 11%. Entre ces deux bornes l'augmentation est quasi-linéaire.

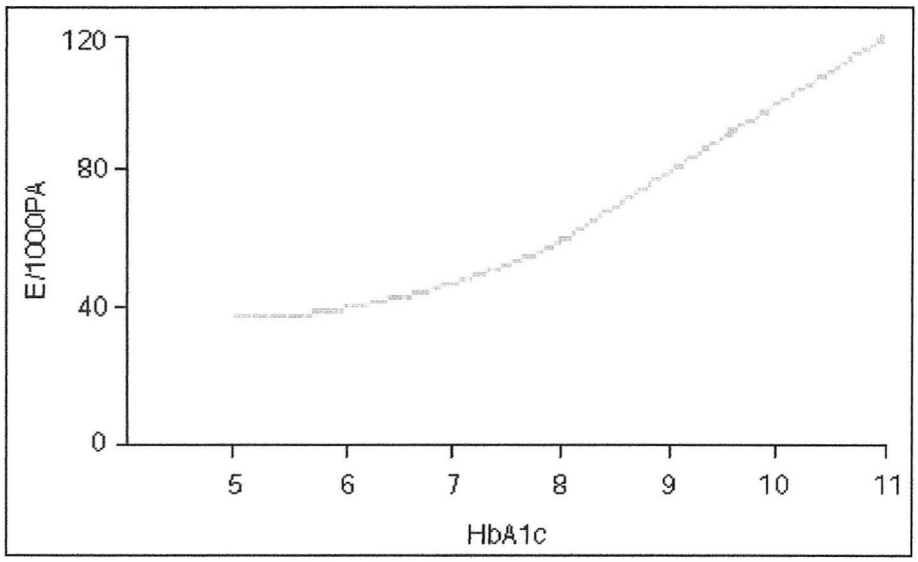


Figure 12 : Augmentation de l'incidence des complications liées au diabète, quelles qu'elles soient, exprimée en événements par 1000 patients années (E/1000 PA), en fonction de l' HbA1c, au cours de l'UKPDS

Des différences apparaissent lorsque la relation incidence des complications en fonction de l'HbA1c est analysée en fonction du type de complication :

- L'augmentation de l'incidence des complications microvasculaires en fonction de l'HbA1c est exponentielle (comme étude DCCT) (35)
- L'augmentation de l'incidence de l'infarctus du myocarde est pratiquement linéaire. En effet le risque de complications cardio-vasculaires est d'origine multifactorielle, incluant l'équilibre glycémique mais aussi d'autres facteurs de risques comme l'hypertension artérielle et les dyslipidémies.

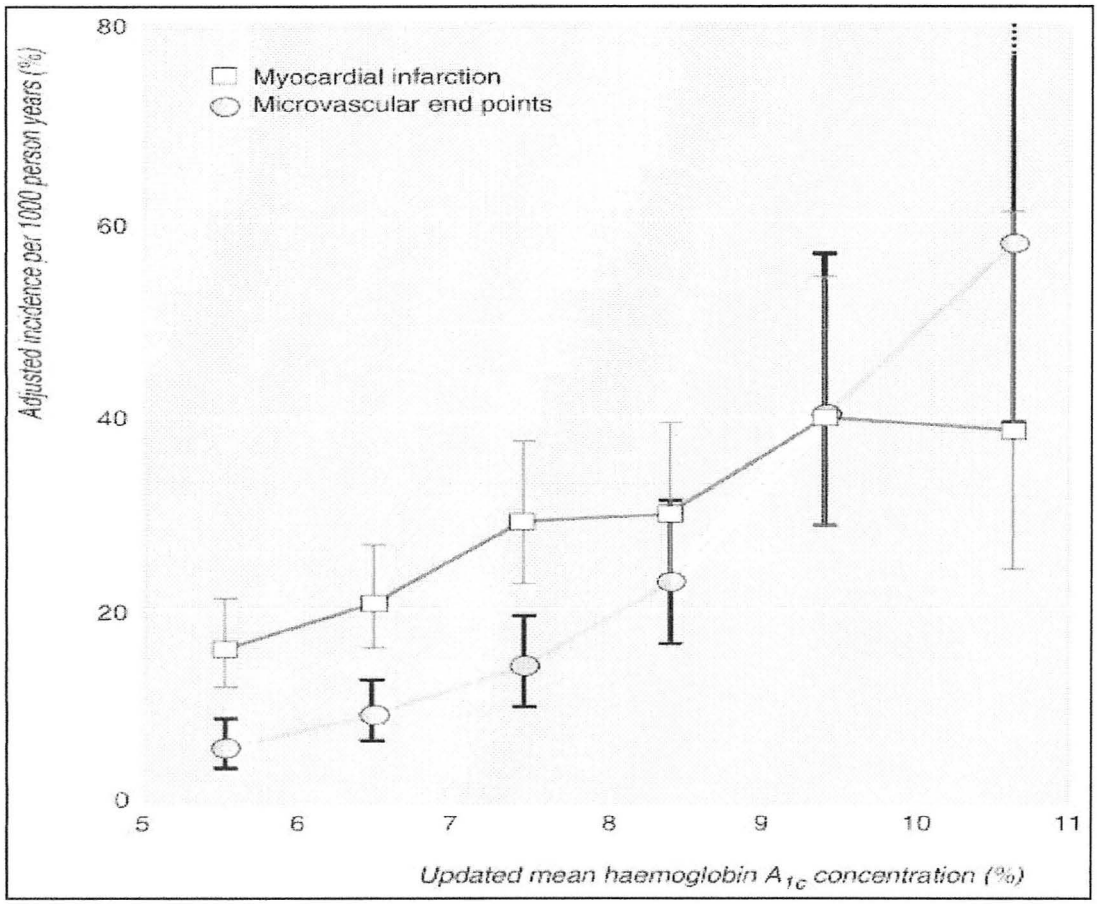


Figure 13 : Incidence des complications microvasculaires et de l'infarctus du myocarde en fonction de l'HbA1c.

Il est désormais prouvé que le maintien d'un équilibre glycémique, attesté par le taux de HbA1c, permet de réduire le risque de complications.
Ainsi une baisse de 0.9% de l'HbA1c moyenne sur 10 ans (7.0% dans le groupe intensif vs 7.9% dans le groupe conventionnel) est associée à une réduction significative des différentes complications.

La baisse de l'HbA1c de 0.9% en moyenne sur 10 ans a permis une réduction de	
12%	Toutes complications confondues
25%	Complications de microangiopathie
16%	Infarctus du myocarde
24%	Cataracte
21%	Rétinopathie
33%	Albuminurie

Tableau 3 : résultat de l'étude UKPDS

4.3.2. Traitement intensif et complications

Sur un suivi de 10 ans après le diagnostic, l'HbA1c moyenne a été de 7.0% pour le traitement intensif et de 7.9% pour le traitement conventionnel.
Avec le traitement intensif le risque de complications liées au diabète a été de 12% inférieur. Comme nous l'avons vu précédemment la plus grande partie de la réduction était attribuable à la diminution de 25% du risque d'atteinte microvasculaire.
Le traitement intensif a augmenté de 1.3 année l'intervalle sans complications.

Il ressort de cette étude qu'un **traitement intensif par un sulfamide hypoglycémiant ou par l'insuline, diminue le risque de complications microvasculaires,** mais influence peu les complications macrovasculaires. (36)
Il augmente dans le même temps le risque d'hypoglycémie ; avec un nombre d'épisodes hypoglycémiques sous insuline supérieur à celui sous sulfamides hypoglycémiants.
De même le gain de poids sera supérieur dans le groupe traité par insuline que celui traité par sulfamides hypoglycémiants.

Il n'existe aucune supériorité de l'insulinothérapie vis à vis des sulfamides hypoglycémiants concernant l'équilibre glycémique et la prévention de la morbidité. **L'insuline ne sera donc pas recommandée en 1ère intention chez le diabétique de type 2.** (37)

L'étude a montré que chez les **patients diabétiques obèses**, un **traitement intensif par la metformine diminue le risque de complications micro- et macrovasculaires** par rapport au traitement conventionnel par un régime seul et entraîne moins de prise pondérale et d'hypoglycémie par rapport au traitement intensif par un sulfamide hypoglycémiant ou par l'insuline.

La metformine apparaît comme le traitement de 1er choix chez ces patients obèses.

Les effets favorables de la metformine ne sont par contre pas retrouvés lorsqu'elle est associée à un sulfamide hypoglycémiant. (38)

4.3.3. Stratégie thérapeutique en fonction des résultats de l'UKPDS

L'UKPDS a démontré que le diabète de type 2 est une maladie évolutive, dans laquelle une perte de fonction des cellules bêta joue un rôle capital.
Cette altération de l'insulinosécrétion et chiffrée, d'après l'étude, à 15% en 6 ans environ et se produit à un rythme assez constant.

Une escalade thérapeutique est nécessaire tous les 5 ans environ, pour maintenir l'HbA1c au niveau obtenu initialement sous régime seul.

L'objectif est d'obtenir une HbA1c < 7% et de maintenir ce résultat dans le temps.

Une stratégie en trois étapes peut être proposée :

- 1ère étape : recommander un **régime** et un changement de mode de vie. Ce régime doit comporter 50% de glucides ; 25% de lipides (peu de graisses saturés), 25% de protides. Dan l'étude UKPDS, cette 1ère étape a permis de diminuer l'HbA1c de 9 à 7% et le poids de 3.6Kg en moyenne en trois mois.

- 2ème étape : après la diminution initiale, HbA1c augmente progressivement. A 6 ans, la moitié des patients ne pouvait plus être traitée par le régime seul. Recommander de débuter le traitement par la **metformine** à la fois pour ses effets métaboliques et pour son effet cardioprotecteur; pour les auteurs de l'UKPDS il n'y a pas de raison de réserver ce traitement aux patients obèse.

- 3ème étape : elle consiste à **ajouter** un autre traitement, qu'il s'agisse de **sulfamides ou d'insuline**.

Chaque agent thérapeutique en monothérapie augmente d'un facteur 2 à 3 la proportion des patients qui obtiennent une HbA1c<7% en comparaison avec le régime seul.
Toutefois après 3 ans seulement 50% des patients pourront atteindre cet objectif, et après 9 ans, cette proportion diminue 25%.

La mise sous insuline permet, lorsqu'elle est administrée à bonne dose, d'améliorer significativement l'équilibre glycémique. (39)
Elle doit être ajoutée au traitement par sulfamides dès que ceux-ci ne permettent pas d'obtenir un bon équilibre glycémique.

L'association sulfamide + insuline permet d'obtenir un meilleur équilibre glycémique que l'insuline seule.

Cette association doit être envisagée dès que le traitement par sulfamide ne suffit plus ; l'ajout d'insuline permet d 'améliorer significativement le contrôle glycémique sans augmenter le risque d'hypoglycémie ni la prise de poids. (39, 34)

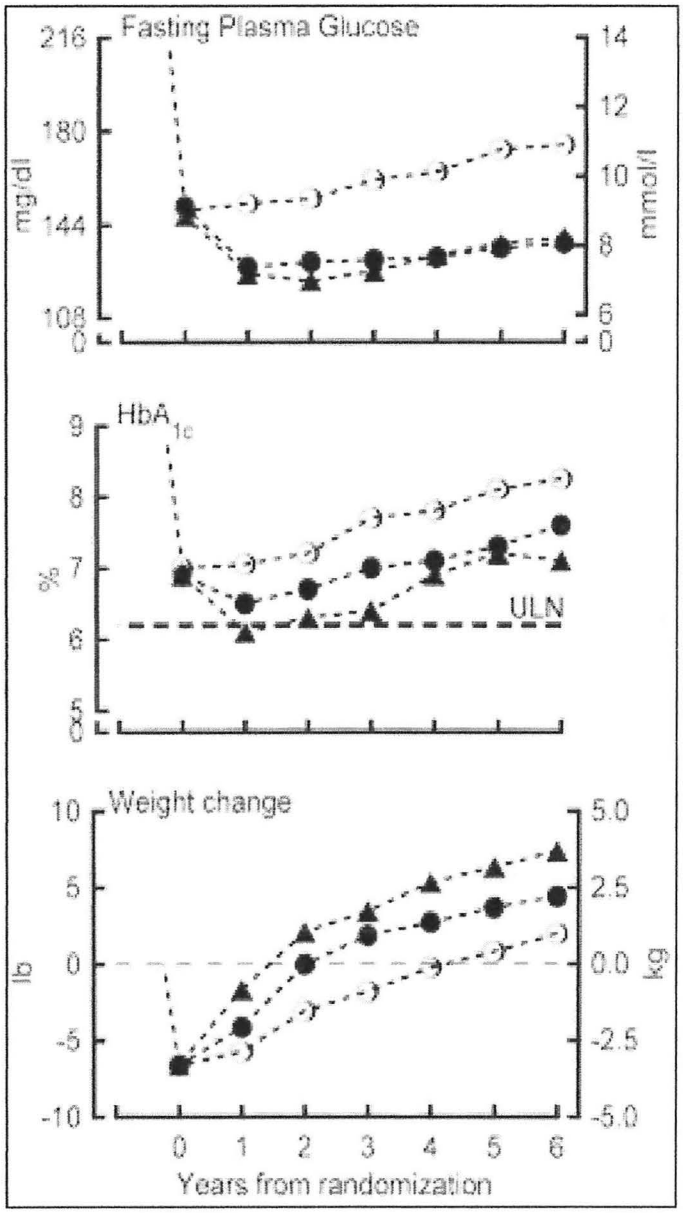


Figure 14 : évolution de la glycémie à jeun, de l'HbA1c et de la prise de poids au cours des 6 années d'études suivant le traitement utilisée. Régime seul (○), insuline seule (•), insuline + sulfamide (▲)

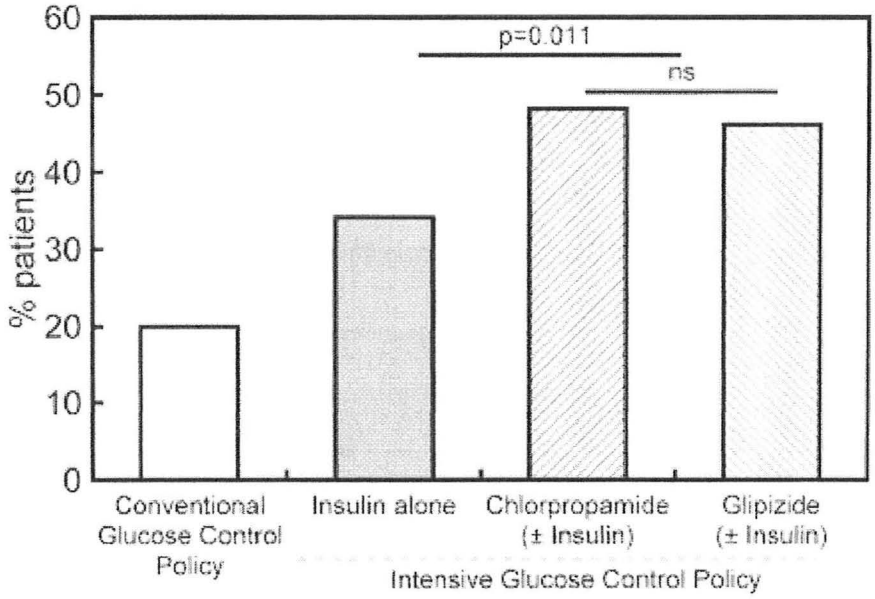


Figure 15: pourcentage de patients ayant obtenu une HbA1c < 7% en six ans.

4.4. Recours à l'insulinothérapie: le retard français (40, 41)

Plusieurs études confirment les insuffisances de prise en charge du diabétique de type 2.
Ces études montrent que les diabétiques de type 2 sont majoritairement suivis en médecine générale (94.5%).
La surveillance thérapeutique n'est pas optimale et les objectifs thérapeutiques sont rarement atteints.

	% des patients
Surveillance	
- HbA1c au cours des 6 derniers mois	41%
- Fond d'œil dans la dernière année	46%
- ECG de repos dans dernière année	< 30%
- Dosage de la créatininémie dans la dernière année	80%
Objectifs thérapeutiques	
- Glycémie à jeun < 1,26 g/l (7,0 mmol/l)	< 25%
- Glycémie à jeun < 1,4 g/l (7,8 mmol/l)	< 37%
- HbA1c < 6,5%	< 25%

Le rapport de la CNAM publié en 1999 avait déjà montré la défaillance de la prise en charge des diabétiques. (42)

Au cours de ces dernières années il y a tout de même eu une prise de conscience, en effet le diabète de type 2 a enfin été reconnu comme un problème majeur de santé publique nécessitant une amélioration du dépistage et de la prise en charge thérapeutique.
De ce fait la situation a progressé mais elle est encore loin d'être parfaite.

Le nombre de diabétiques de type 2 traités en France par insuline a augmenté de 9% par an en moyenne, ce qui est supérieur à l'augmentation du nombre de

nouveaux diabétiques de type 2 et 1. Cela témoigne donc d'un progrès en terme d'insulinothérapie dans le diabète de type 2.

Toutefois il persiste un nombre important de patients diabétiques de type 2 mal équilibrés sous bithérapie orales à doses maximales, dont l'HbA1c est supérieurs à 8%, nécessitant donc un traitement par insuline.

Selon les recommandations de l'ANAES, ces patients, qui représentent 30% des diabétiques, devraient bénéficier d'une insulinothérapie.

En France, l'étude ECODIA, réalisée en 1999, avait analysé les modalités de prise en charge de plus de 4000 patients suivis chez quelques 300 généralistes et 50 spécialistes. Parmi ces patients âgés en moyenne de 67 ans et dont le diabète était connu depuis 9 ans en moyenne, seuls 60% avaient bénéficié d'un dosage de l'HbA1c au cours des six mois précédents. Et pour près d'un tiers des sujets, le niveau d'HbA1c se situait au delà de 8%.
La grande majorité des diabétiques, 85% d'entre eux était traitée par des antidiabétiques oraux, 9.5% par des mesures hygiéno-diététiques et 5% par insuline seule ou associée.
Le traitement avait été modifié au cours des 6 derniers mois chez un patients sur quatre, mais dans près d'un tiers des cas cette modification n'avait consisté qu'en un ajustement des doses de comprimés antidiabétiques.
Cette étude nous montre que la prise en charge du diabétique de type 2 est encore souvent inappropriée en France. (43)

Le délai moyen entre le diagnostic de diabète et la mise sous insuline est de 14 ans, soit le double de ce qui est rapporté aux Etats-Unis (7 ans), et nettement plus qu'en Allemagne (9ans).

Certes il n'y a pas de délai pour la mise à l'insuline d'un diabétique de type 2, mais cette stratégie thérapeutique doit être adoptée dès que les valeurs d'HbA1c restent supérieures à 8% sous bithérapie orale maximales.

Or comme le montre une étude récente, la valeur moyenne de l'HbA1c lors de la mise sous insuline est de 10%.

Par conséquent les patients diabétiques de type 2 qui le nécessitent bénéficient trop tardivement d'une insulinothérapie.

3ème PARTIE : LES NOUVELLES INSULINES

Chapitre 1 : les analogues rapides

Les insulines humaines normales, se trouvent sous forme d'hexamères dans les solutions injectables, mais ne peuvent déployer leur effet biologique que sous la forme de monomères.
Après injection sous-cutanée, ces hexamères ne sont pratiquement pas résorbables directement. Ce n'est qu'après dilution d'un facteur 10 à 100 qu'il peut y avoir résorption de dimères d'insuline, et après dilution encore plus forte, résorption de monomères, ce qui entraîne un retard considérable de la résorption sous-cutanée et donc de l'effet de ces insulines.
Les analogues d'action rapide, se trouvant aussi en solution sous forme d'hexamère, auraient une capacité de dissociation très élevée et seraient donc résorbés particulièrement rapidement et avec une variabilité moins importante.
Elles permettraient ainsi de mieux contrôler les glycémies postprandiales et de diminuer les hypoglycémies.

1.1. L'insuline lispro

1.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

- Structure

Le 1er analogue de l'insuline humaine qui a été commercialisé fut la lispro ou lyspro (Humalog®).

Elle est produite par les laboratoires Lilly, à partir d'une souche non pathogène d'Escherichia Coli modifiée génétiquement.

Sa formule est C257 H385 N65 O77 S6 pour une masse moléculaire de 5808 (quasiment le même que celui de l'insuline.

Pour cet analogue, les positions de la lysine et de la proline ont été inversées sur la partie terminale de la chaîne B.
On a ainsi la lysine en B28 et la proline en B29.

L'insuline lispro a par conséquent une moins grande capacité d'auto association par rapport à l'insuline humaine. (44, 45)

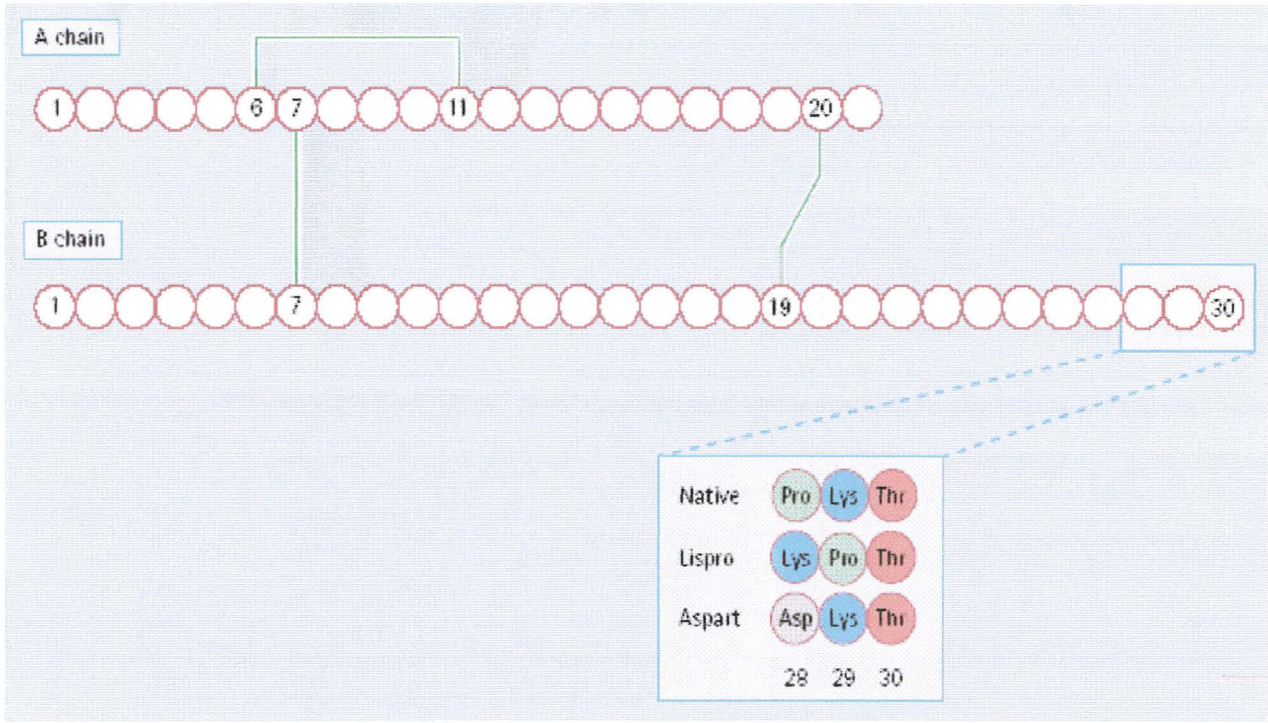


Figure 16 : structure de l'insuline lispro et aspart (120)

Dans la préparation pharmaceutique, lispro est associé à du zinc et du phénol pour donner une structure hexamèrique stable.
Après injection sous-cutanée, le ligand phénol diffuse rapidement du complexe, qui devient alors instable et se dissocie directement en monomère. (46)

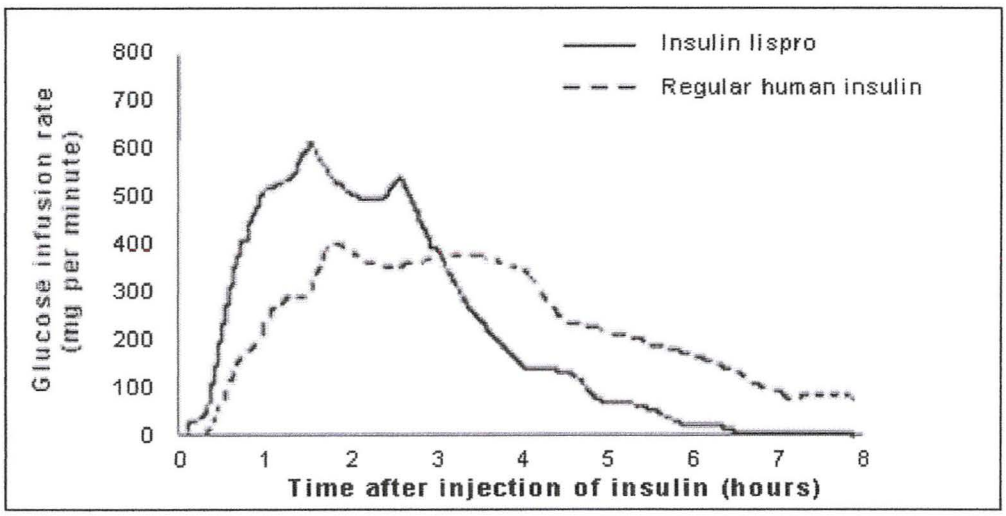


Figure 17 : Profil d'action de l'insuline lispro et rapide en fonction du temps après administration sous-cutanée à la dose de 0.2 unités par Kg (47)

Son absorption est plus rapide et par conséquent son action commencera plus vite.

Elle se présente sous la forme d'une solution claire et limpide. (48)

- Activité hypoglycémiante

Une unité de lispro aura la même activité hypoglycémiante que l'insuline rapide. (49)

Cependant trois différences majeures apparaissent au niveau de la pharmacocinétique :

- Action plus rapide (50, 51)
- Pic de concentration plus précoce
- Durée d'action plus courte (51, 52)

Plusieurs études ont comparées les effets de la lispro par rapport à l'insuline rapide, chez le diabétique de type 1 et 2, sur la glycémie en général.
De ces études, sont ressortis, lorsque bien sûr, l'Humalog ou l'insuline rapide étaient associés à une insuline d'action prolongée, que la glycémie postprandiale et que les contrôles glycémiques étaient meilleurs sans augmenter le taux d'hypoglycémies, et même une diminution de ce nombre dans certaines études, enregistrée surtout la nuit, tout cela sans augmentation des doses de lispro. (53, 54, 55, 56, 57, 58)

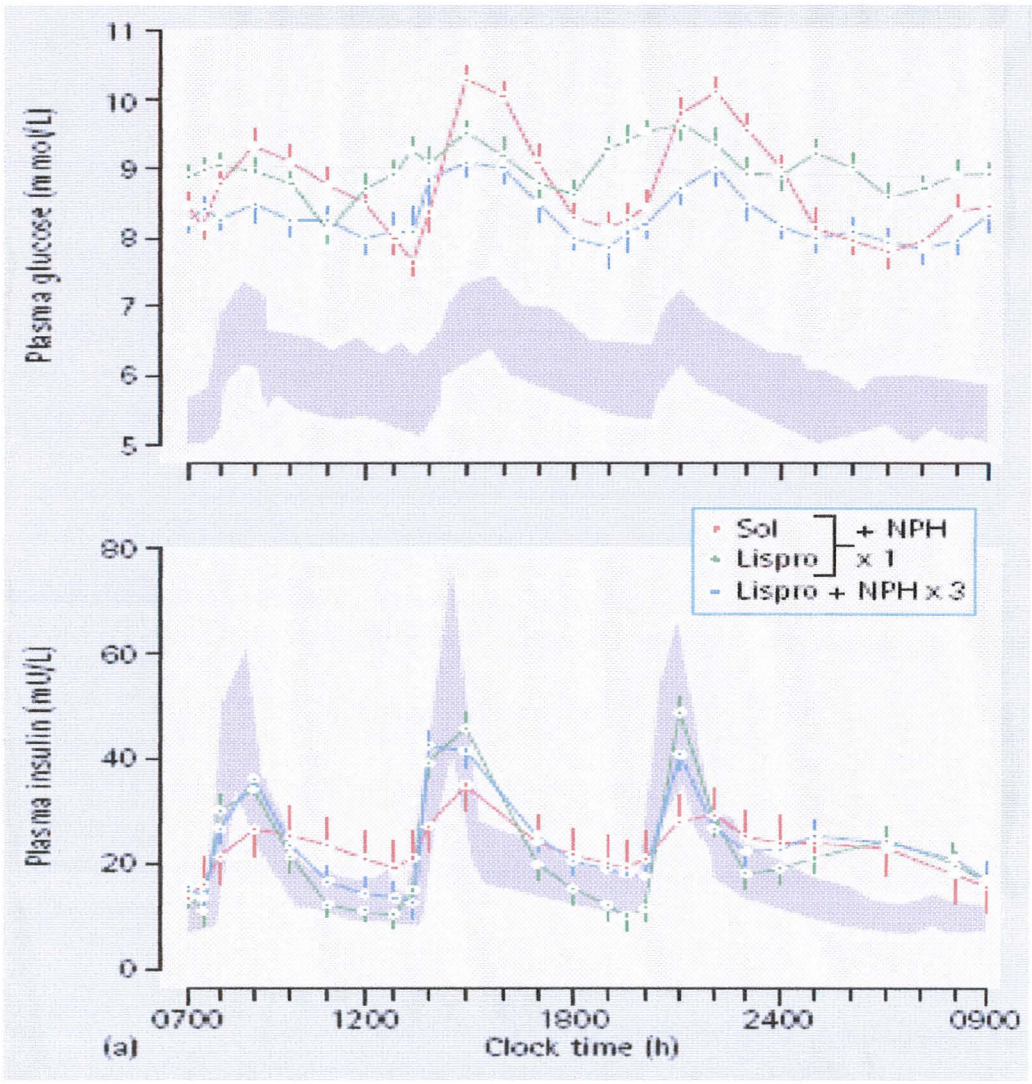


Figure 18: insulinémies et glycémies après injection des différentes insulines (119)

Cependant, le fait de remplacer de l'insuline rapide par de l'insuline lispro associée une injection de NPH par jour, ne cause aucune différence significative du taux d'HbA1c chez le diabétique de type 1 et 2. (59, 60, 61)

Pour obtenir une diminution significative de l'HbA1c, il est nécessaire d'administrer de la NPH 3 ou 4 fois par jour ou de l'ultra lente associé à de l'insuline lispro, tandis qu'aucune diminution n'a été observée avec l'association de multiples doses de NPH et de l'insuline rapide humaine. (59, 62, 63)

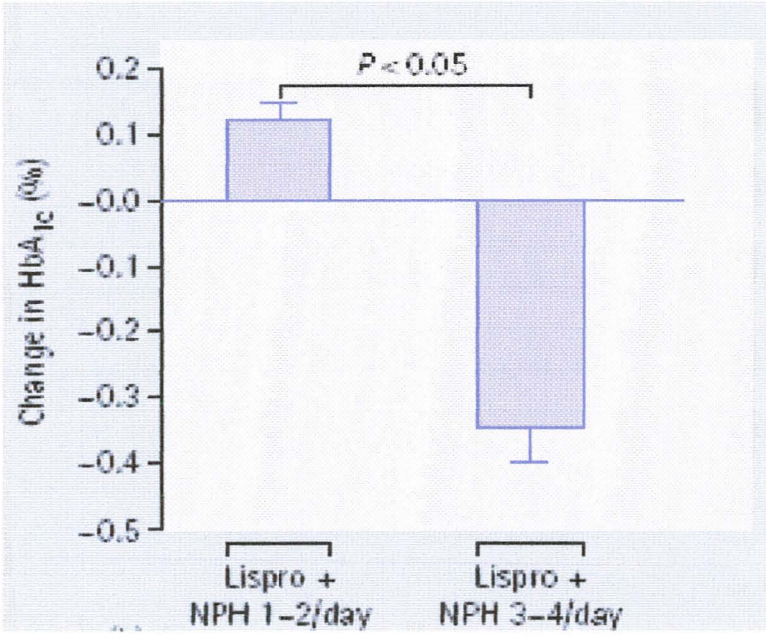


Figure 19 : HbA1C en fonction du nombre d'injection d'insuline lispro et de NPH (62)

Ces études nous montrent que de meilleurs taux d'HbA1c peuvent être obtenus avec l'insuline lispro quand l'insuline basale est également optimisée.

L'insuline lispro injectée immédiatement avant le repas permet de mieux contrôler les fluctuations glycémiques post-prandiale que l'insuline rapide injectée 30 minutes avant le repas. (61)

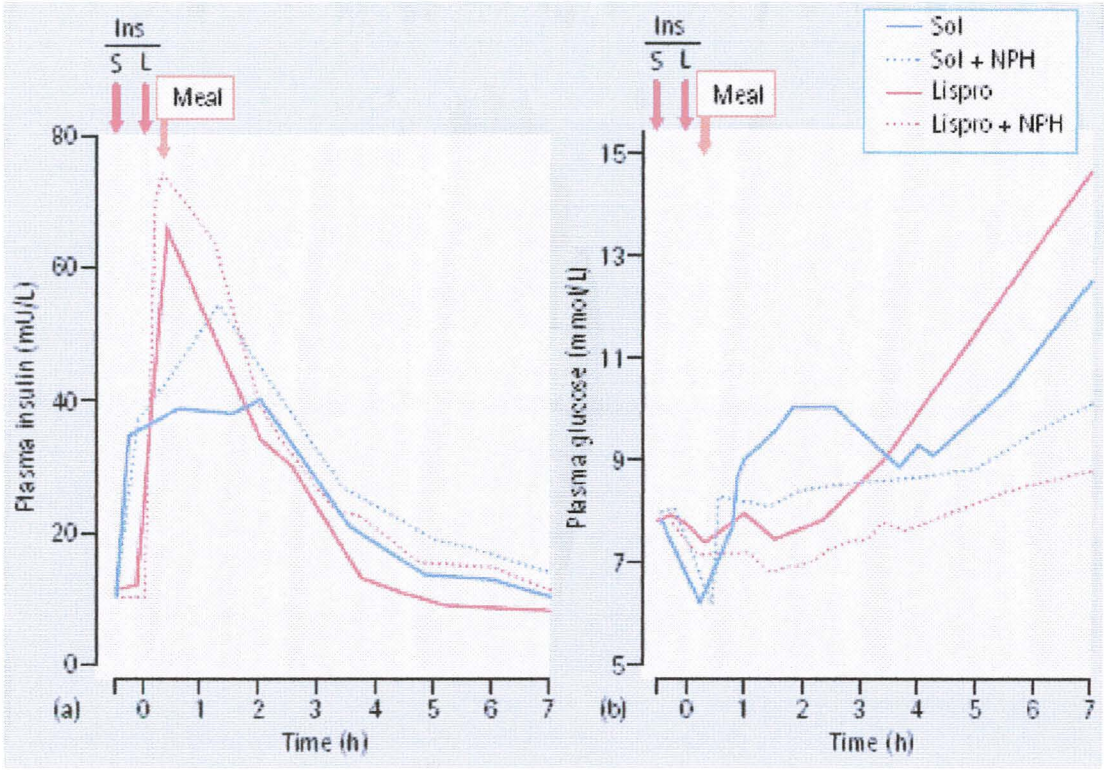


Figure 20 : *insulinémies et glycémies après injection sous-cutanée d'insuline rapide, seule ou avec de l'insuline NPH, 30 minutes avant le repas et de d'insuline lispro, seule ou associée, au moment du repas, chez des patients diabétiques de type 1.* (118)

L'insuline lispro imite de façon plus physiologique la sécrétion d'insuline post-prandiale

L'insuline rapide a un début d'action lent entre 30 et 60 minutes et ceci est associé à une hyperglycémie postprandiale précoce.
Sa longue durée d'action est associée à un hyperinsulinisme post-prandiale inappropriée qui augmente le risque d'hypoglycémie.

La lispro a un profil plus physiologique dans la phase précoce, permettant de contrôler la glycémie postprandiale; alors que dans la phase tardive, 7 heures après le repas, le taux de glycémie est plus élevé avec un risque d'hyperglycémie interprandiale, que l'insuline lispro seule ne peut contrôler. (65, 66)

Cette situation peut être corrigée quand l'administration prandiale d'insuline lispro est associée à l'insuline NPH. (67)

1.1.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'insuline lispro et l'insuline rapide humaine ont des propriétés pharmacocinétiques différentes.

Type d'insuline	**Début d'action**	**Pic d'action**	**Durée d'action**
Insuline lispro	0 à 15 minutes	30 à 90 minutes	Moins de 5 heures
Insuline rapide	30 à 45 minutes	2 à 4 heures	6 à 8 heures

Tableau 4: Différences pharmacocinétiques de l'insuline rapide et lispro (68)

L'insuline lispro a des propriétés pharmacocinétiques différentes de l'insuline rapide humaine (69, 70, 71, 72, 73)

- Cmax plus importante
- Pic d'action plus rapide
- Durée d'action plus courte

L'insuline lispro, injecté immédiatement avant le début du repas, permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique post-prandial que l'insuline rapide humaine injectée 30 minutes avant. (74, 75)

La vitesse d'absorption de l'insuline lispro dépend du site d'injection sous-cutanée. La concentration maximale d'insuline lispro sera légèrement plus importante et sa durée d'action légèrement plus courte si l'injection est faite dans l'abdomen chez le volontaire sain que si l'injection de l'analogue est réalisée dans le bras ou la cuisse. (76)

L'insuline lispro est absorbée de façon constante plus rapidement que l'insuline rapide. L'insuline lispro diminue la variabilité intra- et inter-individuelle d'absorption d'insuline. (77)

L'ajout de zinc dans la préparation pharmaceutique a peu d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline lispro chez le volontaire sain. (78)

1.1.3. Lispro et hypoglycémies

Les hypoglycémies sont les effets indésirables les plus fréquents et les plus craints chez le diabétique de type I surtout. (79)
Des hypoglycémies sévères peuvent être associées à une morbidité significative allant même jusqu'au décès de la personne.

On appelle hypoglycémie sévère, les hypoglycémies se traduisant par un coma ou la nécessité d'administrer du glucagon ou du glucose en intra-veineuse.

Quand elles sont à répétition elles peuvent conduire à un affaiblissement cumulatif de la mémoire.

Les gens avec un DID de longue durée sont reconnus pour avoir un risque accru d'hypoglycémies sévères. (80)

L'étude DCCT a établi que l'incidence des hypoglycémies sévères augmentait avec l'intensité de l'insulinothérapie.

La plupart des études rapportent une réduction de la fréquence des hypoglycémies sévères ainsi que des nocturnes avec l'insuline lispro par rapport à l'insuline rapide, surtout chez les patients essayant d'atteindre une normoglycémie et qui sont donc le plus à risque de faire des hypoglycémies. (81, 82, 83, 84, 85)
Dans toutes ces études la différence en absolu est faible entre les deux insulines, c'est la sévérité de l'hypoglycémie qui est en jeu : comme l'action de l'insuline lispro est plus courte, son profil d'action est plus précis et il y a moins de recouvrement par rapport à l'insuline basale que l'insuline rapide ce qui réduit sans doute la sévérité des épisodes.

Ceci pourra peut-être diminuer l'anxiété associée à cet effet indésirable permettant donc une meilleure qualité de vie avec une meilleure observance.

De part ses propriétés pharmacocinétiques différentes, si le patient réalise un effort tôt dans la phase post-prandiale (1-3h), une faible dose d'insuline lispro devra être injectée alors que si l'effort est réalisé dans la phase tardive la réduction de la dose sera minime voire inutile. (86)

En effet, lorsque l'effort est réalisé 40 minutes après le repas, le risque d'hypoglycémie est 2.2 fois plus important qu'avec une insuline rapide alors que le risque est moins important par rapport à l'insuline rapide lors d'un effort tardif (181 minutes après). (87)

Comparé à l'insuline rapide, Humalog® est plus appropriée pour prévenir les hypoglycémies induites par l'exercice chez le diabétique de type 1 qui choisit de faire du sport 2 ou 3 heures après un repas. (88)

1.1.4. Insuline lispro et grossesse

Aucune insuline humaine ou animale n'a été reconnue par la FDA (Food and Drug Administration) alors qu'elles sont couramment employées durant la grossesse.
En France, toutes les insulines sont autorisées mis à part les analogues de l'insulines qui, pour autant, eux aussi sont employés.

La grossesse chez la femme diabétique comporte plus de risques que la grossesse normale.
Ces risques sont connus, et les moyens de les réduire également.
De nombreuses études ont clairement démontré que le pronostic de la grossesse est lié au degré de contrôle glycémique depuis la conception jusqu'à l'accouchement, à la précocité et à la qualité de la prise en charge médicale pluridisciplinaire pendant toute la grossesse.

Les enfants de mère diabétique ou avec un diabète gestationnel présentent un risque accru de macrosomies, malformations, prématurité, hypoglycémies, hypocalcémies, hyperbilirubinémies... (89)

Cependant, les causes de ces troubles sont controversées ; deux idées sont actuellement émises :

- Complications dues aux mauvaises glycémies de la mère avec notamment le problème d'hyperglycémie post-prandiale
- Présence d'anti-corps contre l'insuline qui formerait alors un complexe insuline-anticorps passant la barrière placentaire et qui serait responsable des macrosomies et autres problèmes du nouveau-né.

Diverses études ont été menées pour connaître les effets de lispro au cours de la grossesse.

Plusieurs études ont mises en évidence que l'insuline lispro n'augmentait pas la réponse immunitaire par les anti-corps par rapport à l'insuline rapide. (90, 91)

L'insuline lispro permet de diminuer la glycémie post-prandiale, tout comme chez les diabétiques de type 1 non enceintes, d'une part, et d'autre part de diminuer les hypoglycémies. (92)

Groupe	0 min	60 min	120 min	180 min
Insuline rapide	81.5 ± 2.8	113.3 ± 4.1	99.6 ± 4.7	84.6 ± 5.0
Insuline lispro	79.8 ± 2.9	100.9 ± 4.5	86.8 ± 4.6	70.4 ± 3.6

Tableau 5: *glycémies post-prandiales obtenues avec les deux insulines en réponses à un repas test.* (92)

Une recherche menée chez 42 patientes avec un diabète gestationnel a permis de constater qu'il y avait en réalité moins d'hypoglycémies avant le petit déjeuner avec l'Humalog® mais qu'il n'y avait pas de différences en comparaison à l'insuline rapide pour ce qui était du midi et du soir. (92)

Toujours au cours de cette étude, on a noté aussi une amélioration de la glycémie moyenne et de l'HbA1c après seulement 6 semaines de traitement. Les deux insulines rapides et ultra-rapides étaient associées à un schéma optimum de NPH.

Groupe	Au début de l'étude	6 semaines plus tard	Différence
Insuline rapide	5.24 ± 0.09	5.16 ± 0.12	0.07 (2.8%)
Insuline lispro	5.47 ± 0.09	5.12 ± 0.11	0.35 (5.7%)

Tableau 6: *valeurs maternelles de l'HbA1c* (92)

Au final, de cette étude aucune trace de lispro n'a été retrouvée dans le cordon ombilical, suggérant qu'elle ne passait pas la barrière placentaire.

L'insuline Humalog® s'avère tout aussi efficace, si pas plus que l'insuline rapide dans le diabète gestationnel.

L'exploitation des données sur 635 grossesses sous lispro en 7ans pour des DID et des DNID a permis de confirmer l'absence d'effets indésirables supplémentaires par rapport à l'insuline rapide pour la mère comme pour l'enfant. (93)

Les résultats de l'étude de satisfaction « The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire » (DTSQ) (94)ont montré que l'insuline lispro était préférée à l insuline rapide, et toutes les patientes ont désiré continuer leur traitement avec l'insuline lispro.

1.1.5. Lispro et pompe

Les pompes sont utilisées chez les diabétiques insulinodépendants qui espèrent obtenir un contrôle optimal de leurs glycémies mais qui n'y parviennent pas par de multiples injections à cause de problèmes physiologiques (faibles besoin en insuline, épisodes hypoglycémiques fréquents, mauvais équilibre...) ou de mode de vie (horaires de travail ne permettant pas la flexibilité). (95, 96, 97)

Le choix des pompes semble être la meilleure option thérapeutique pour obtenir une quasi-normoglycémie.

Les systèmes les plus utilisés sont les pompes à infusion continue sous-cutanée équipées d'un réservoir et d'un cathéter.

Cependant les gros risques avec ces systèmes d'infusion sont l'hyperglycémie et la céto-acidose associée lors d'une occlusion du système.

Mais on pourra également craindre une inflammation locale au site d'implantation du cathéter, la précipitation ou la polymérisation de l'insuline dans le réservoir ou le cathéter.

Les facteurs de précipitation et de dénaturation de l'insuline par agrégation sont la précipitation isoélectrique, la cristallisation et les mauvaises conditions de stockage.

La transformation chimique de l'insuline rapide en des-amido-insuline est importante pendant le passage à travers le système, mais elle ne semble pas moins active et plus immunogène que l'insuline native.
La solution d'insuline lispro utilisée dans les pompes est composée de lispro, des traces de zinc, d'un tampon phosphate, de la glycérine et de m-crésol ; son pH étant d'une moyenne de 7,4.
Après avoir testé l'Humalog® dans la pompe, il a été constaté qu'il n'y avait pas eu d'occlusions de cathéter et dans les tubulures, pas de précipitation et pas de modification du pH. (95, 96)

1.1.6. Les nouvelles formulations à base de lispro

Plus récemment a été développé la NPL (Neutral Protamine Lispro) qui est une insuline d'action intermédiaire.

Chez le sujet sain, ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont similaires à celle de l'insuline NPH avec cependant une rapidité d'action légèrement plus grande mais une durée d'action identique. (98, 99)

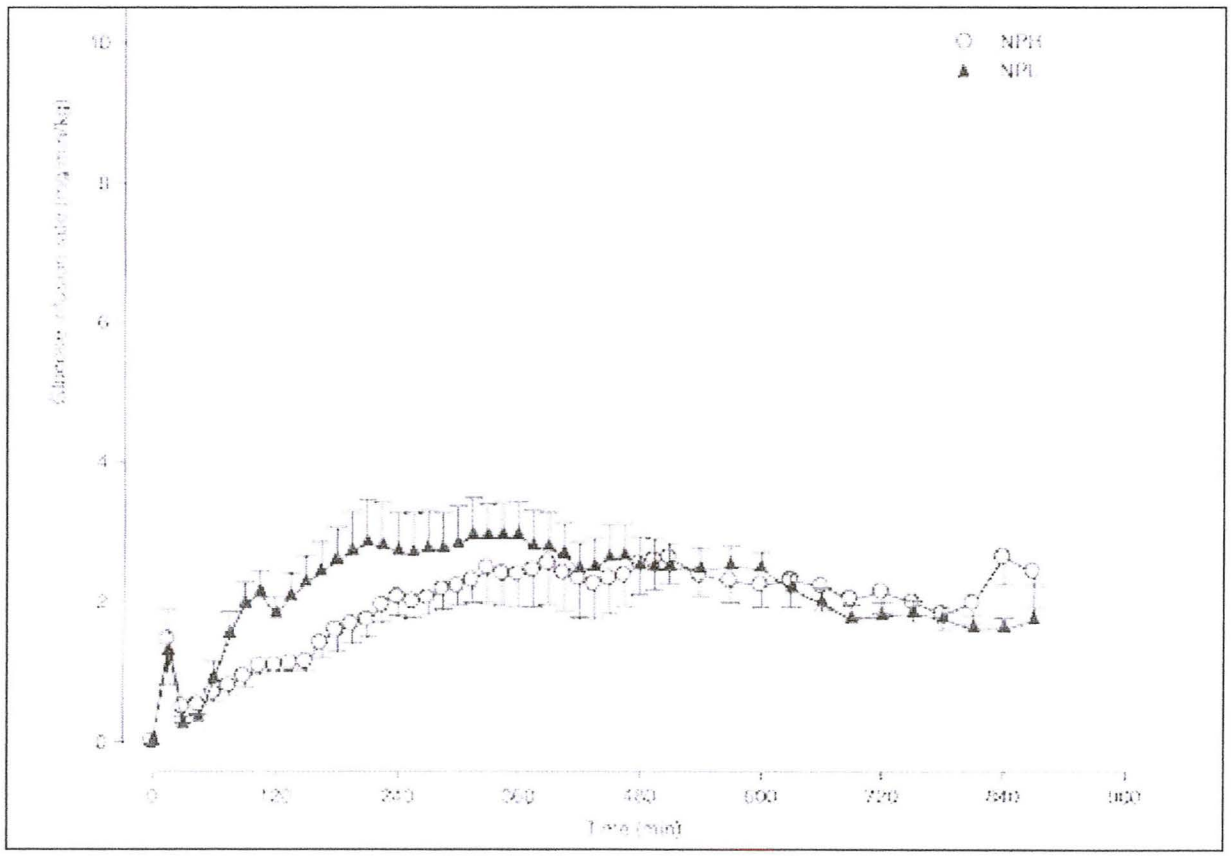


Figure 21: comparaison infusion de glucose NPH et NPL chez des volontaires sains.

De plus, en y mélangeant de la lispro en solution (comme on fait le mélange insuline rapide et NPH), il a été prouvé que la rapidité d'action de l'insuline lispro était maintenue. (100)

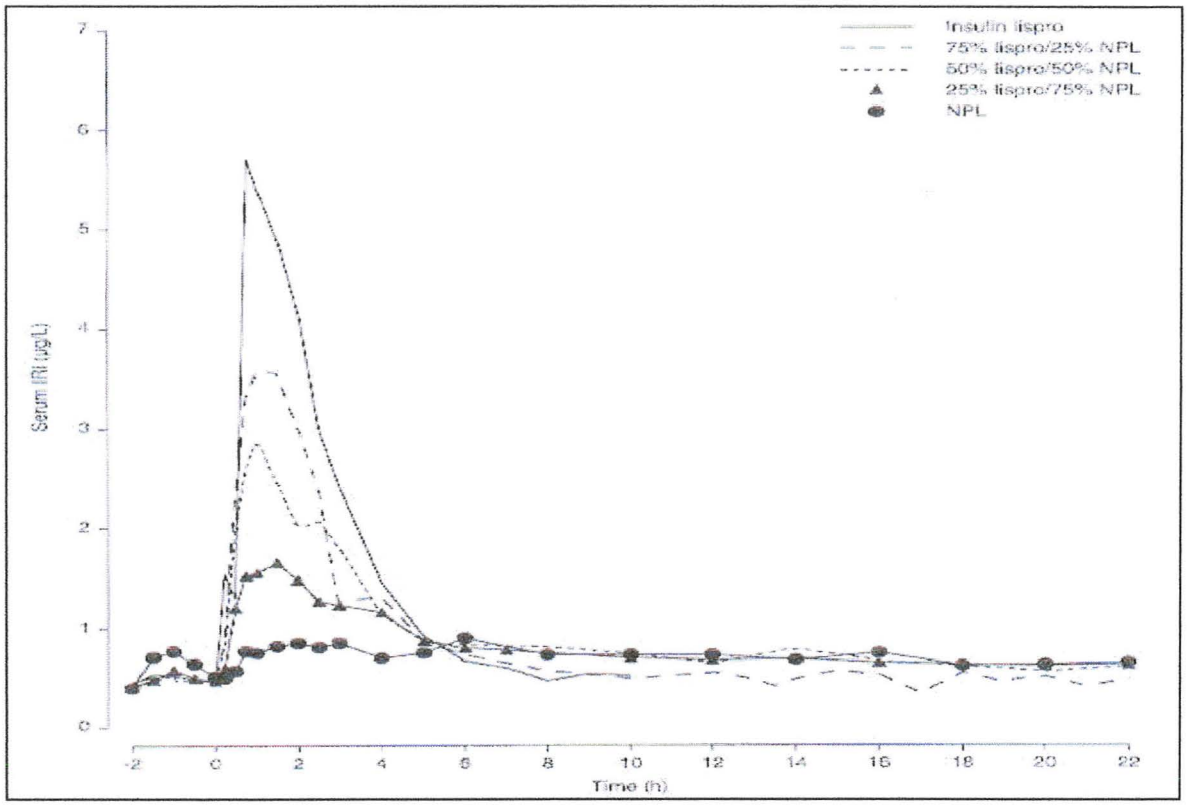


Figure 22 : insulinémie des différentes formulations d'insuline.

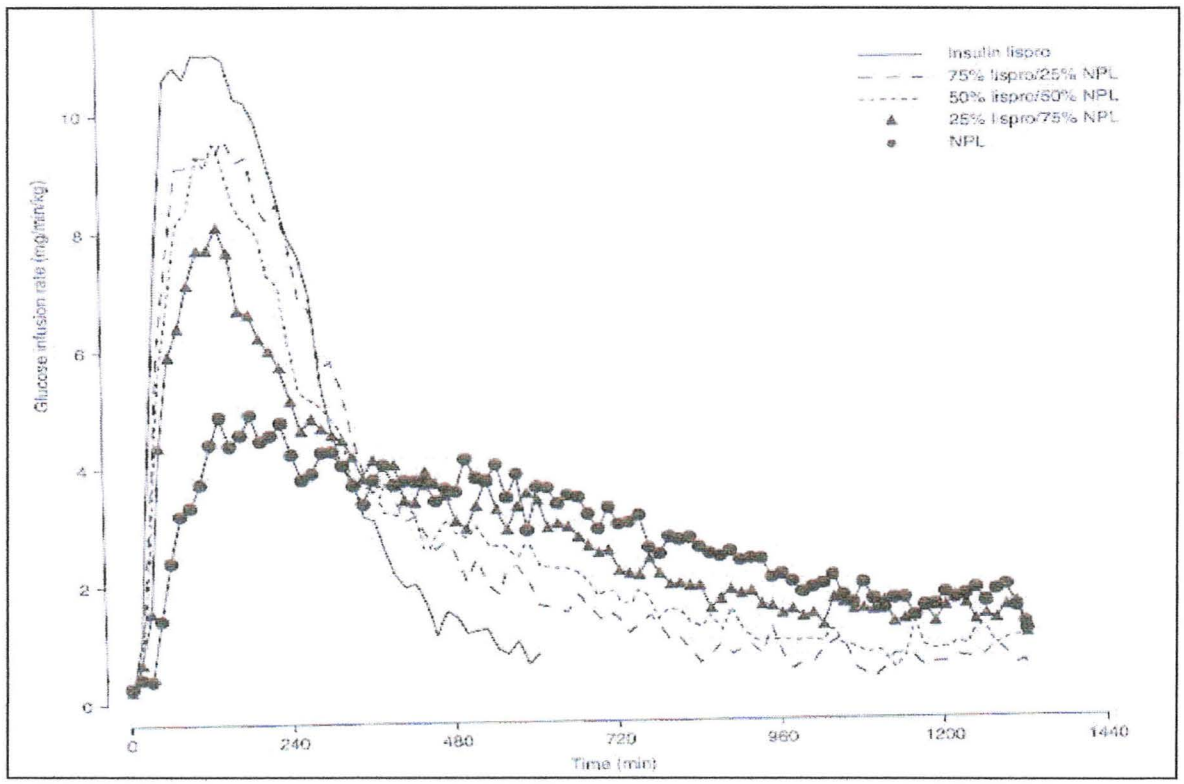


Figure 23 : taux d'infusion de glucose en fonction de l'insuline utilisée.

Des mélanges d'Humalog Mix® ont ainsi été développés comme la Mix25 contenant 25% de lispro et 75% de NPL, ou la Mix50 contenant un mélange à 50/50.

Photo 1 : différentes présentations de l'insuline Humalog®

La rapidité d'action de l'insuline lispro est maintenue dans toutes les formulations Mix25, Mix50, Mix75.
La formulation contenant le plus d'insuline NPL, Mix25, a la plus longue durée d'action. (100)

Les réponses glycémiques obtenues chez le sujet diabétique de type I avec Mix25 et Mix50 sont les mêmes que celles obtenues chez le sujet sain. (101)

Une étude a comparé Mix25 à la formulation d'insuline 30/70 (30% d'insuline rapide et 70% de NPH) chez le diabétique de type 2. (102)

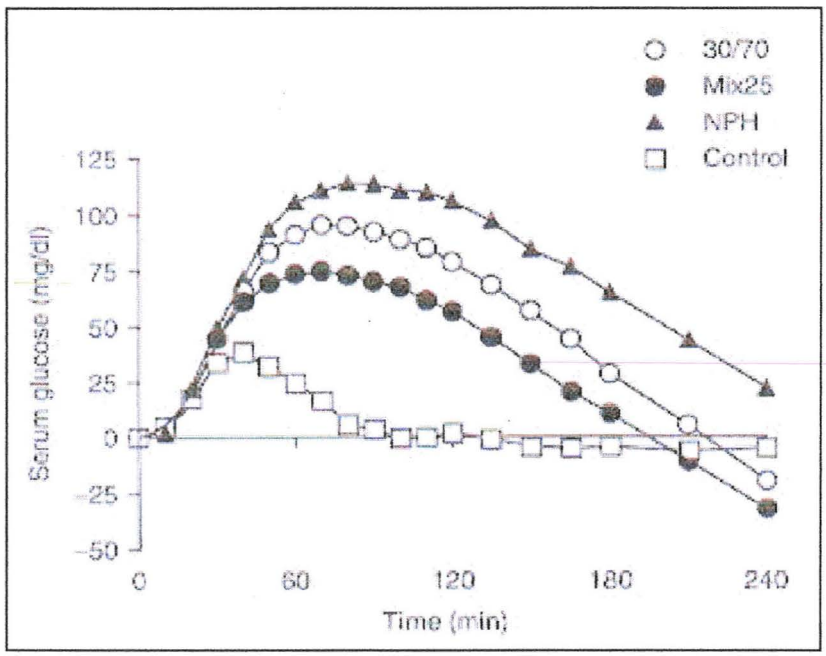


Figure 24 : glycémies obtenues en fonction du type d'insuline utilisé.

Mix25 permet un meilleur contrôle glycémique post-prandial que l'insuline 30/70 ou NPH tout en étant injecté 15 minutes avant le repas alors que les deux autres doivent être administré 45 minutes avant. (103)

La réponse glycémique est similaire avec la Mix25 chez le diabétique de type 1 et 2. (104)

De même la lispro diminue les hypoglycémies nocturnes par rapport à l'insuline rapide, pour les DNID, une étude montre que la Mix25 permet aussi de les diminuer la nuit comme le jour. (105,106)

Chez le diabétique de type 2, Mix25 est une bonne alternative à l'insuline humaine 30/70, chez qui l'utilisation du schéma à deux injections est commune.
En effet, l'insuline humaine 30/70 doit être injecté 30 à 45 minutes avant le repas alors que Mix25 peut être administré immédiatement avant le repas. De plus, Mix25 permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique comme nous l'avons vu précédemment.

De même, Mix25 peut aussi être une alternative chez le diabétique de type 1 à raison d'une injection avant chaque repas. (107)

Par contre, comme il s'agit d'une solu-suspension présentée en stylos, il faudra bien veiller à retourner faire rouler le stylo une dizaine de fois dans les mains pour remettre l'insuline en suspension et obtenir ainsi, un mélange laiteux.

1.2. L'insuline aspart

Le deuxième analogue de l'insuline humaine qui fut commercialisé a été l'aspart connue sous le nom commercial de NovoRapid® et de NovoLog® aux USA.
Elle est synthétisée par les laboratoires Novonordisk.
L'AMM lui a été octroyée en septembre 1999.

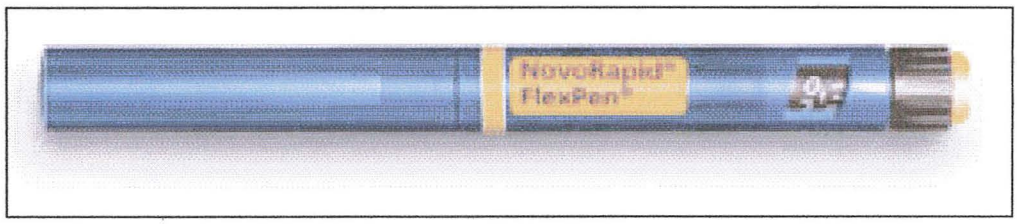


Photo 2 : Stylo d'insuline NovoRapid®

1.2.1. Structure et principe actif de l'insuline aspart

L'insuline aspart est un analogue de l'insuline humaine de courte durée d'action.
D'origine recombinante, elle est produite par *Saccharomyces Cerevisiae*.

La structure moléculaire de l'insuline aspart est identique à celle de l'insuline humaine native, en dehors de la substitution de l'acide aminé proline en position B28 de la chaîne peptidique de l'insuline par un autre acide aminé : l'acide aspartique.

Formule : C256 H381 N65 O79 S6
Poids moléculaire : 5825,8 D

Dans les conditions physiologiques, l'insuline exerce ses effets biologiques à des concentrations inférieures à 10^{-9} mol/l, concentrations auxquelles l'insuline se trouve sous forme monomérique.

Dans le cas de l'insuline aspart, le remplacement d'une proline par un acide aspartique rompt la tendance d'auto-agrégation des molécules d'insulines entre elles, ce qui permet dès l'injection, une dissociation rapide des hexamères et des dimères en monomères.

Cette modification des propriétés d'agrégation de l'insuline aspart conduit à sa libération rapide à partir des sites d'injection sous-cutanés. (121)
NovoRapid® est une solution aqueuse neutre, stérile, limpide et incolore.

1.2.2. Activité biologique et potentiel mitogénique

La modification apportée à la structure peptidique de l'insuline aspart ne se situe pas au niveau du site de liaison au récepteur de l'insuline.
Les liaisons de l'insuline aspart au récepteur de l'insuline humaine et à celui de l'IGF-1 ont été évaluées in vitro. (122)

L'équivalence est démontrée entre l'insuline aspart et l'insuline humaine, pour le récepteur insulinique, en terme d'affinité de liaisons et de taux de dissociation.

Insulines	Affinité pour le récepteur de l'insuline (%)	Potentiel métabolique (%)	Affinité pour le récepteur de l'IGF-1 (%)	Potentiel mitogénique (%)
Insuline humaine	100	100	100	100
Insuline aspart	92 ± 6	101 ± 2	81 ± 9	58 ± 22

Tableau 7: liaison aux récepteurs, potentiel métabolique et potentiel mitogénique. (122)

Comparativement à l'insuline prise en référence, l'insuline aspart présente des caractéristiques similaires en termes d'efficacité métabolique (liaisons au récepteur de l'insuline), avec un potentiel mitogénique moindre (liaison au récepteur de l'IGF-1).

1.2.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

- Absorption rapide

Des études réalisés chez des volontaires sains ont mis en évidence l'absorption rapide de NovoRapid®, après administration par voie sous-cutanée. (123, 124, 125, 126)

Comparativement à l'insuline humaine, l'absorption de l'insuline aspart est approximativement deux fois plus rapide et deux fois plus importante, après injection sous-cutanée.

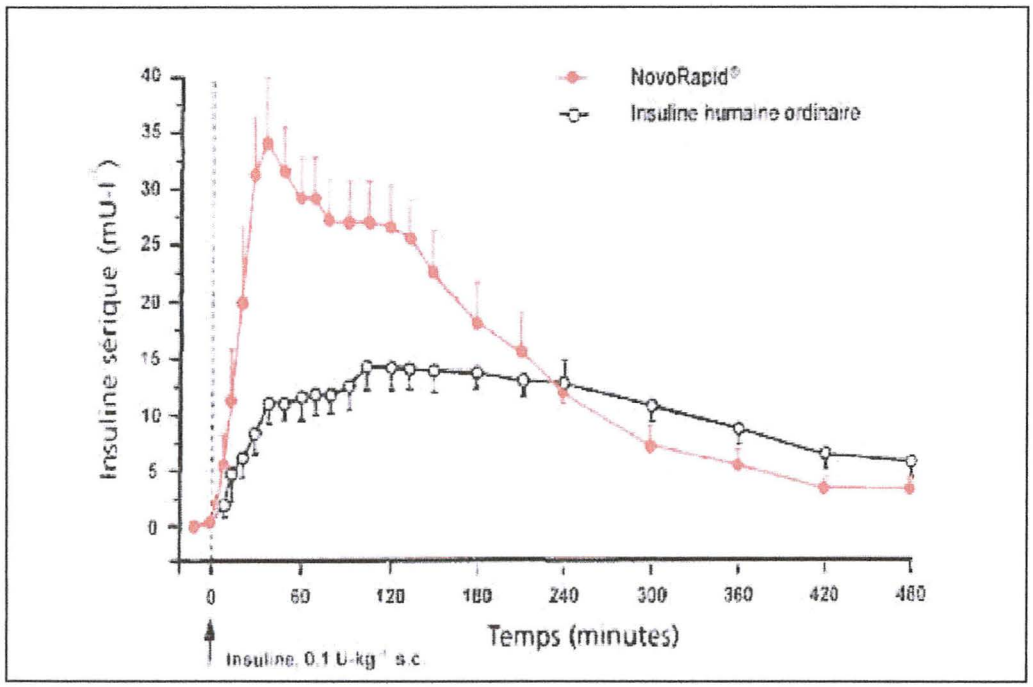
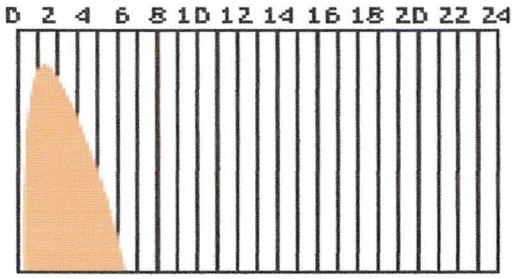


Figure 25: profil insulinique chez le volontaire sain, après administration sous-cutanée d'une dose unique de 0.1 U/kg de NovoRapid® ou d'insuline humaine.



Début d'action : 10-20 minutes
Effet maximum : 1-3 heures
Durée d'action : 3-5 heures

- Délai d'action bref

NovoRapid® agit plus rapidement que l'insuline humaine soluble, et sa durée d'action est plus brève, d'après les études de clamp euglycémique réalisées chez les sujets sains. (124, 126,127)

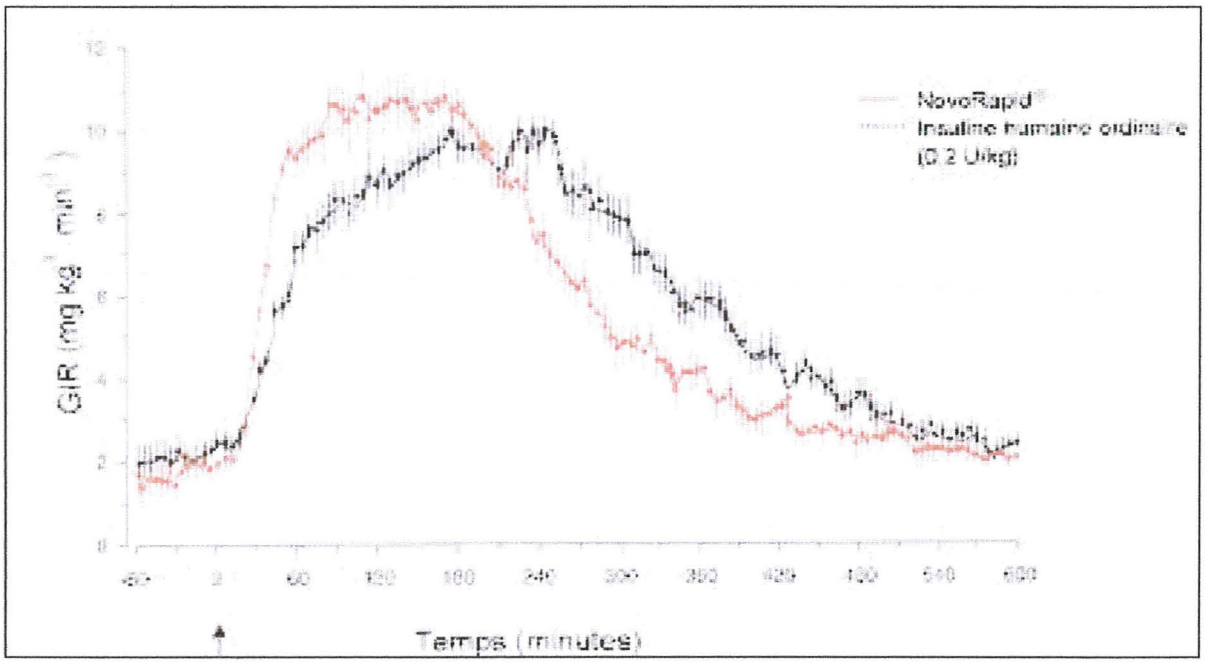


Figure 26: taux de perfusion de glucose après injection sous-cutanée d'une dose unique de 0.2 U/kg de NovoRapid® ou d'insuline humaine ordinaire.

- Variabilité intra- et inter-individuelle (128)

NovoRapid® est caractérisé par une moindre grande variabilité de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, par rapport à l'insuline humaine. La meilleure prédictibilité de réponse de l'insuline aspart permet d'ajuster la posologie et rythme des injections de façon plus précise, afin d'améliorer le contrôle glycémique post-prandiale.

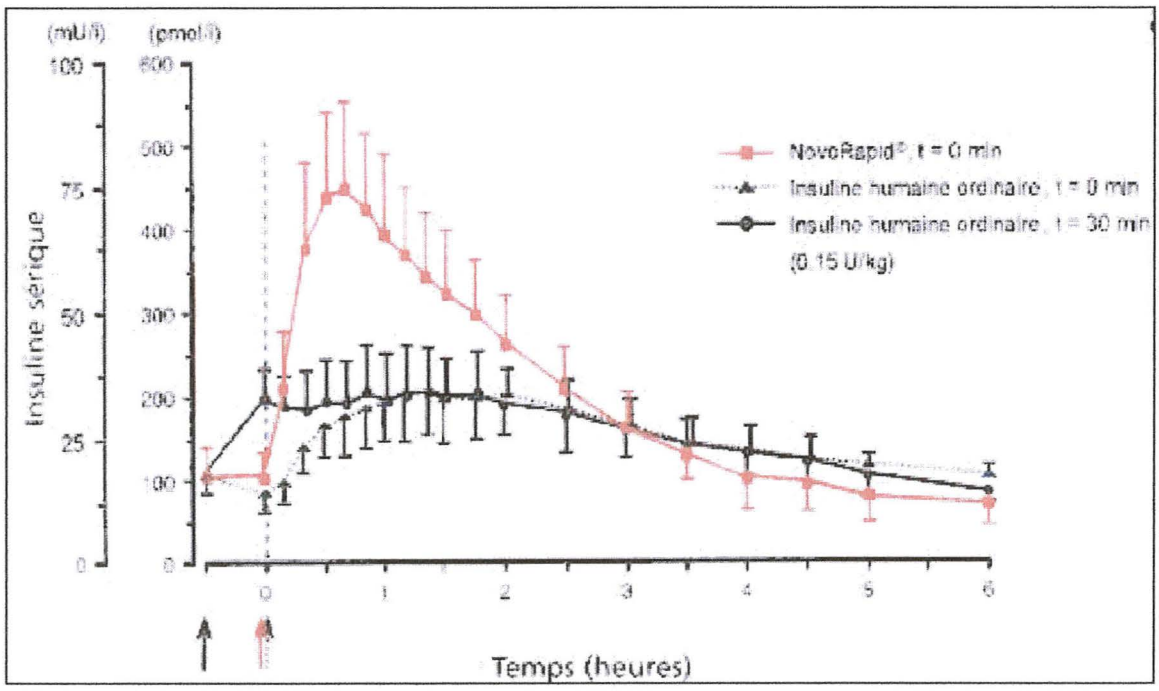
- Influence du site d'injection (126)

Quel que soit le site d'injection, l'absorption de NovoRapid® reste plus rapide que celle de l'insuline humaine soluble, et le pic insulinique plus élevée.
L'injection abdominale de NovoRapid® entraîne un effet hypoglycémiant significativement plus bref, donc l'absorption est plus rapide après une injection dans la paroi abdominale, comparativement à une injection dans la cuisse ou dans le deltoïde.

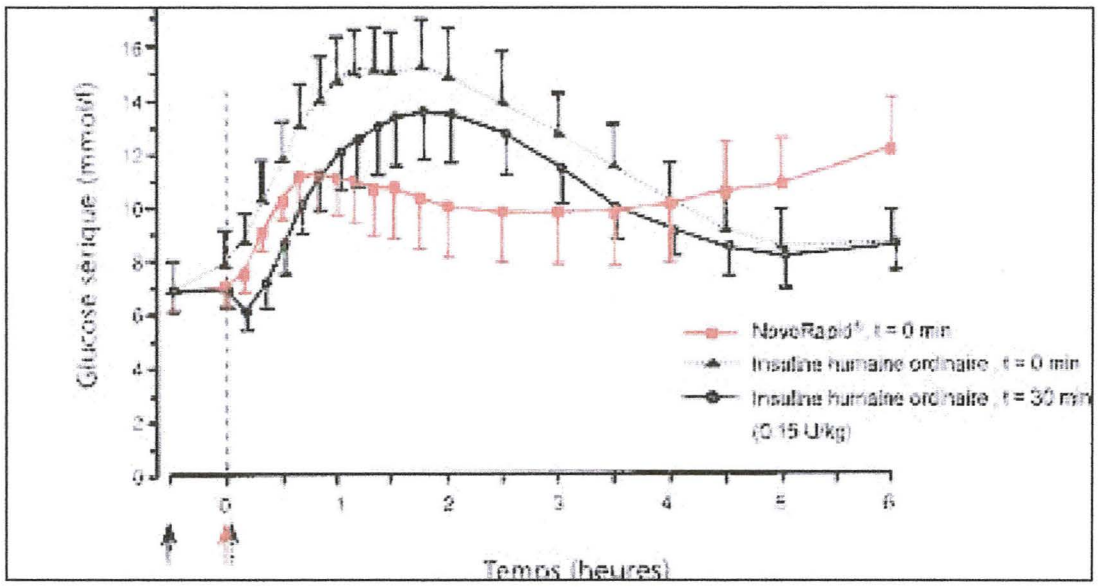
Chez le diabétique de type 1 :(129)
Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de NovoRapid® chez le diabétique de type 1 sont similaires à celles obtenues chez le sujet sain.

Les résultats de l'étude de Lindholm sont les suivants :

- ✓ Absorption deux fois plus rapide et deux fois plus importante de l'insuline aspart par rapport à l'insuline humaine soluble
- ✓ Contrôle de la glycémie post-prandiale significativement meilleur sous NovoRapid®.
- ✓ L'aire sous la courbe de NovoRapid® est significativement plus importante pendant les 6 premières heures (AUC 0-6h) en raison de son absorption plus rapide. Cependant la biodisponibilité totale et l'AUC 0-∞ sont identiques à celles observées avec l'insuline humaine.



Figures 27: profils insuliniques post-prandiaux moyens après administration sous-cutanée de NovoRapid® juste avant un repas standard, ou d'insuline humaine juste avant ou 30 minutes avant le repas.



Figures 28 : profils glycémiques post-prandiaux moyens après administration sous-cutanée de NovoRapid® juste avant un repas standard, ou d'insuline humaine juste avant ou 30 minutes avant le repas.

	NovoRapid®	Insuline humaine soluble 0 min	Insuline humaine soluble -30 min
EXC_{glu} (mmol l^{-1} min^{-1})	891	1311**	1106§
$C_{max\ glu}$ (mmol/l)	13,5	16,4§§	14,5
$t_{max\ glu}$ (min)	60	105	105
$t_{max\ ins}$ (min)	40,0	97,5**	80,0*
$C_{max\ ins}$ (pmol/l)	493	215**	239**
AUC_{0-t} (nmol l^{-1} min^{-1})	71,0	52,9**	56,6**
AUC_{∞} (nmol l^{-1} min^{-1})	86,0	111,3	97,8
MRT (min)	122	162**	153**

Tableau 8: paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de NovoRapid® et de l'insuline humaine soluble chez le diabétique de type 1.

L'administration de NovoRapid® en per-prandial est aussi efficace pour contrôler la glycémie, que l'insuline humaine injectée 15 minutes avant le repas, et supérieure à l'insuline humaine administrée juste avant le repas. (130)

Traitement *(moment d'administration par rapport au repas)*	EXC_{glu} (mmol.l^{-1}.h)	$C_{max\ glu}$ (mmol/l)
NovoRapid® (t_0)	11,2	11,9
NovoRapid® ($t_{+15\ min}$)	13,2	14,2
Insuline humaine soluble ($t_{15\ min}$)	13,3	13,6
Insuline humaine soluble (t_0)	14,1	17,9

Tableau 9: excursions glycémiques et glycémies maximales chez 20 diabétiques de type 1, durant les 4 heures suivant l'administration de NovoRapid® juste avant ou 15 minutes après le début du repas, ou d'insuline humaine soluble juste avant ou 15 minutes avant le repas.

Chez le diabétique de type 2 :(131)
Le profil pharmacocinétique de NovoRapid® est sensiblement différent chez les diabétiques de type 2 :

- Le temps maximal est plus long
- La concentration maximale est moins élevée

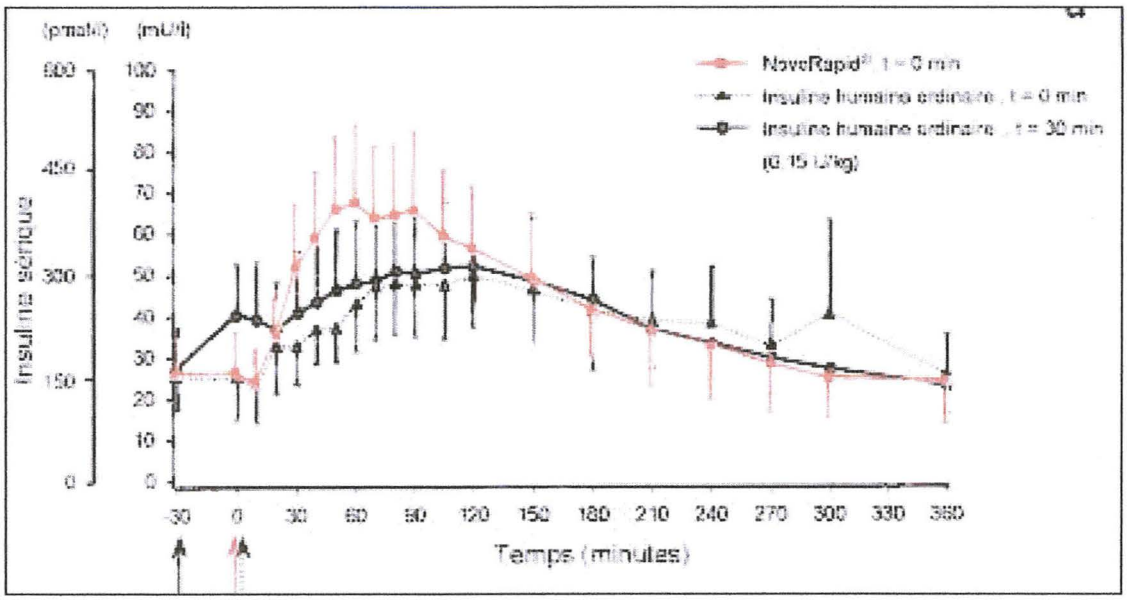
Les résultats de l'étude de Rosenfalk sont les suivants :

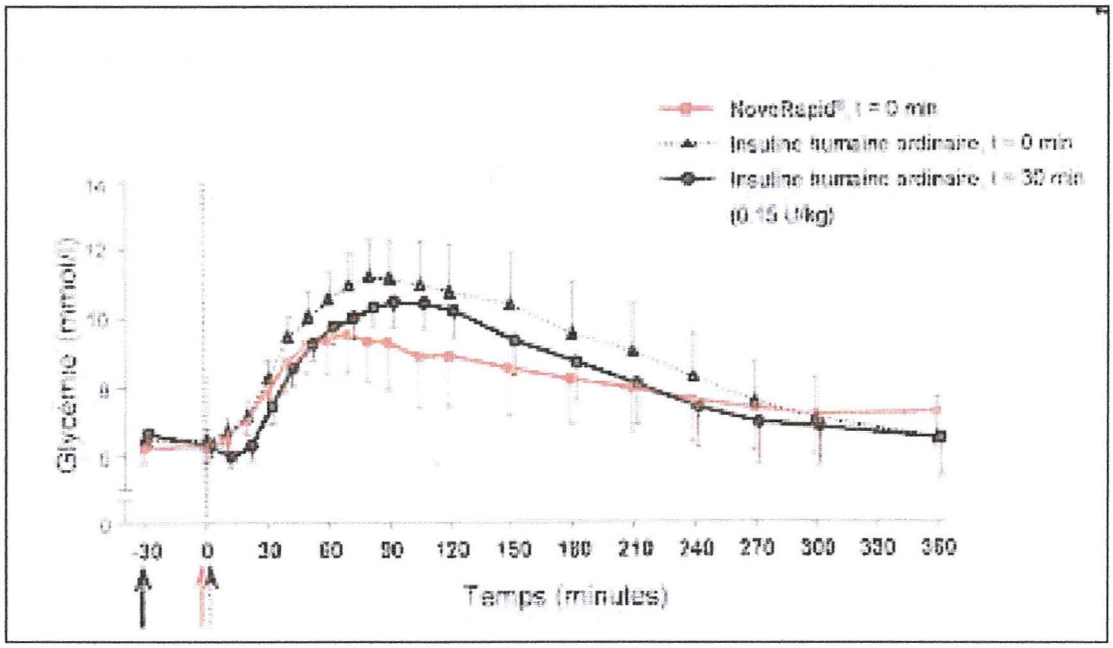
Cas d'une administration d'insuline juste avant le repas :

- ✓ Temps maximal est de 62 min pour NovoRapid® contre 90 minutes pour l'insuline soluble.
- ✓ Concentration maximale est de 74.8 mU/l pour NovoRapid® et de 56.6 mU/l pour l'insuline humaine soluble
- ✓ Le contrôle glycémique post-prandiale est meilleure avec NovoRapid® et les excursions glycémiques moins importantes

Cas d'une administration de NovoRapid® juste avant le repas et de l'insuline humaine soluble 30 minutes avant :

- ✓ Pour ce qui est du profil insulinique les différences entre NovoRapid® et insuline humaine restent significatives.
- ✓ Pour ce qui est du profil glycémique les différences entre les deux traitements ne sont plus significatives.

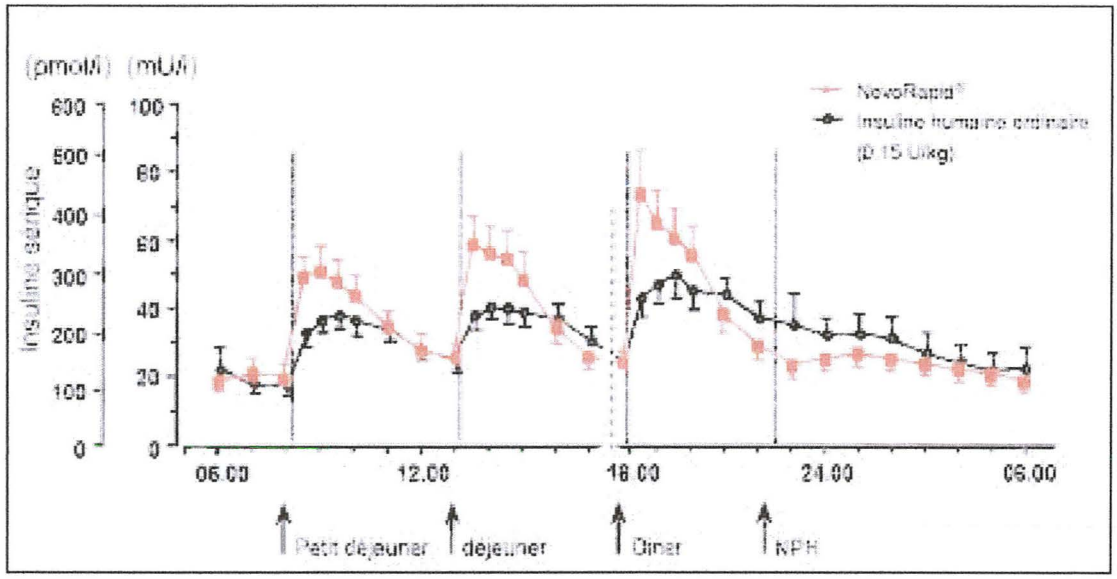


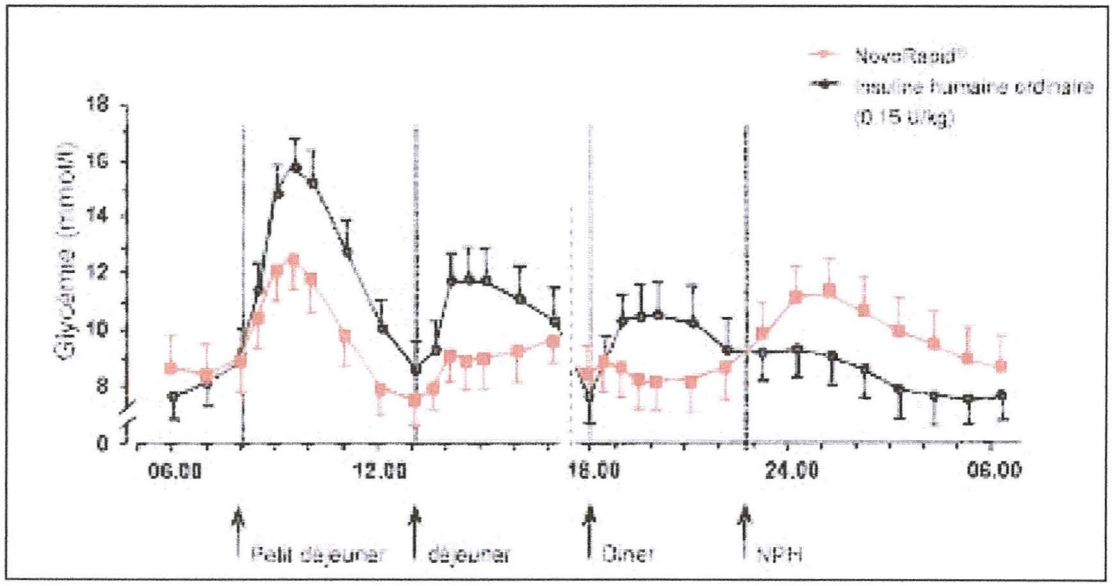


Figures 29 et 30 : profils insuliniques et glycémiques post-prandiaux moyens après administration sous-cutanée de NovoRapid® juste avant un repas standard ou d'insuline humaine soluble juste avant ou 30 minutes avant le repas.

1.2.4. Contrôle glycémique post-prandial, sur 24 heures et à long terme

Chez le diabétique de type 1 :
NovoRapid® permet un meilleur contrôle des pics d'hyperglycémies prandiaux diurnes, avec un risque moindre d'hypoglycémie nocturne.
Ceci a clairement été démontré dans l'étude de Home et al. (132)





Figures 31 et 32: profils insuliniques et glycémique chez 90 hommes diabétiques de type I, traités par NovoRapid ou insuline humaine soluble, avant les trois principaux repas et par une dose unique quotidienne de NPH à 22H30.

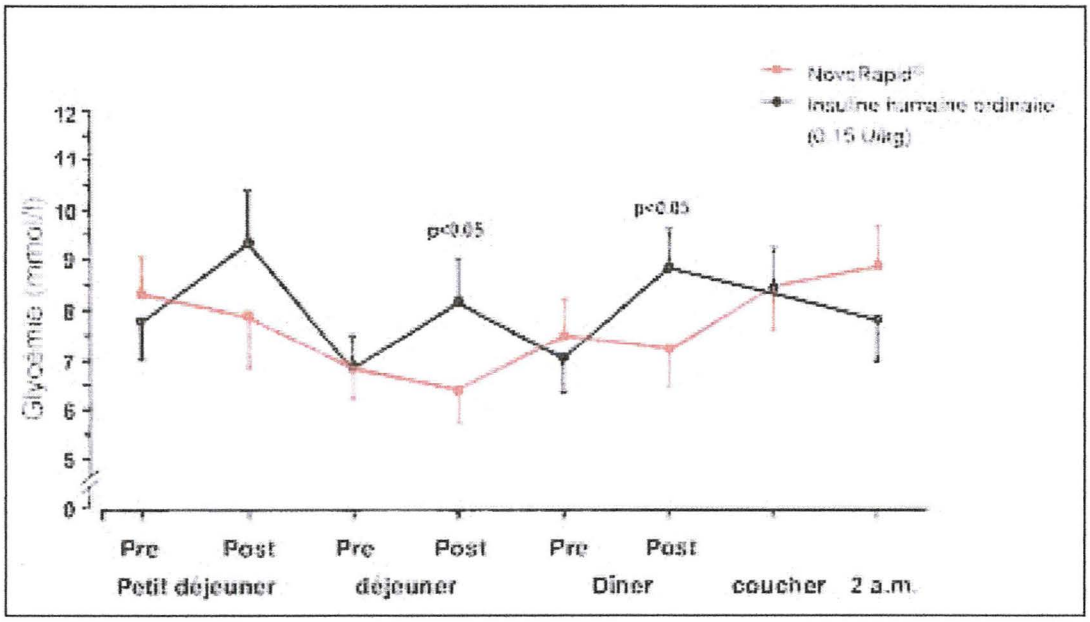


Figure 33: profil glycémique en 8 points

Les profils glycémiques en huit points montrent que l'insuline aspart assure un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale du déjeuner et du dîner, par rapport à l'insuline humaine soluble.

Chez le diabétique de type 1, l'insuline aspart en association avec l'insuline basale NPH, améliore et à long terme le contrôle métabolique (objectivé par l'HbA1c) par rapport à l'insuline humaine. (133, 134)
Toutefois cette amélioration n'est que de 0.12% dans l'étude Européenne et 0.15% dans l'étude Américaine.

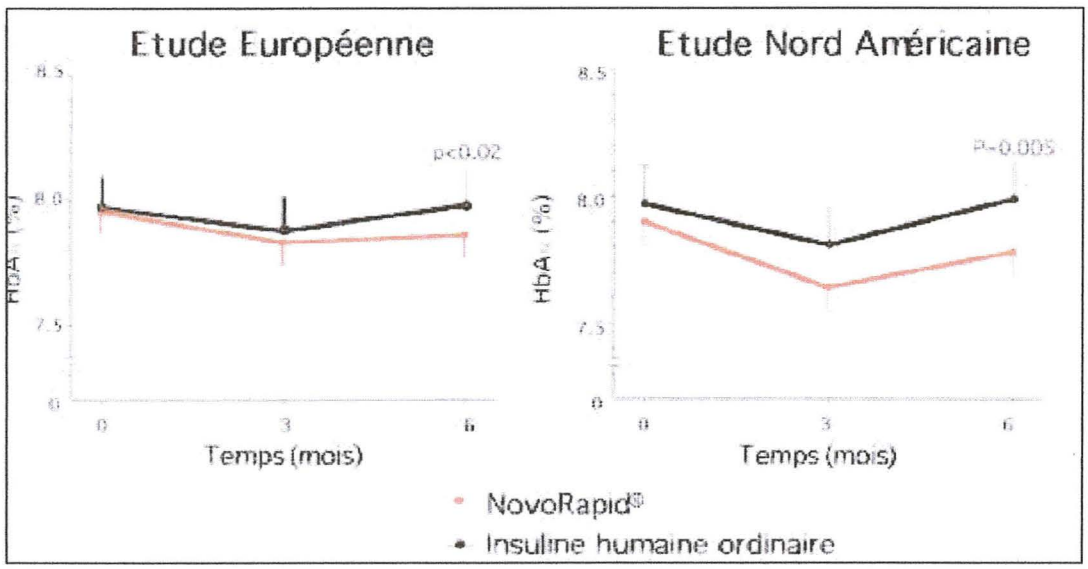


Figure 34: Taux d'HbA1c chez des diabétiques de type 1 traités par NovoRapid®/insuline basale NPH ou insuline humaine/insuline basale NPH.

Mais, pour cela, il fallait que l'aspart, comme on avait également pu le constater pour la lispro, soit associée à des injections d'insuline d'action intermédiaire comme la NPH. (133)

En effet, les glycémies pré-prandiales du matin et du midi sont identiques à l'insuline humaine mais plus hautes le soir car la durée d'action de l'aspart est plus courte, d'où la nécessité d'associer une NPH.

De plus, on s'est aperçu que les patients avaient de meilleurs résultats d'HbA1c avec 2 injections de NPH par jour au lieu d'une seule. (133)

Chez le diabétique de type 2 :
L'insuline aspart améliore significativement le contrôle de la glycémie post-prandiale par rapport à l'insuline humaine, lorsque les deux insulines sont administrées juste avant le repas.
L'avantage de l'aspart est donc toujours la possibilité qu'elle offre de faire l'injection juste avant le repas.

1.2.5. Insuline aspart et risque d'hypoglycémie

L'administration pré-prandial de NovoRapid® n'augmente pas le risque d'hypoglycémie majeure durant la journée, et réduit significativement celui d'hypoglycémie nocturne.

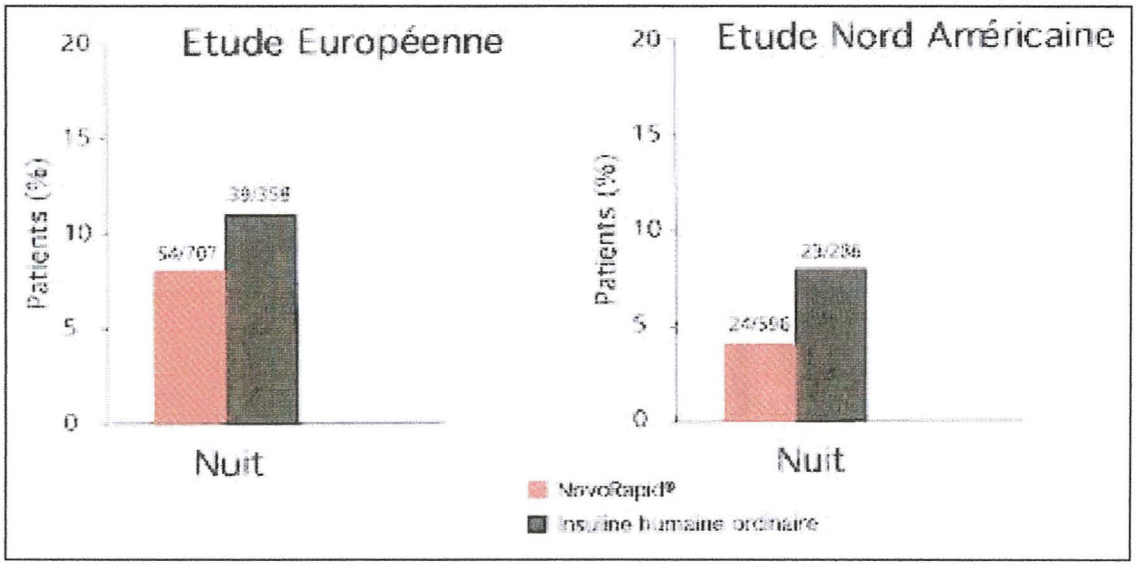


Figure 35: incidence des hypoglycémies nocturnes, chez des patients diabétiques de type 1, traités par NovoRapid®/insuline basale NPH ou par insuline humaine/insuline basale NPH. (133, 134)

1.2.6. Qualité de vie

Après 6 mois de traitement, le degré de satisfaction (analysé au moyen du questionnaire DTSQ) est significativement plus élevé chez les patients du groupe NovoRapid®. Les différences les plus fortes concernent la flexibilité, le confort et le souhait de poursuivre le traitement en cours. (134)

1.2.7. Utilisation en perfusion continue sous-cutanée

NovoRapid® utilisé avec une pompe à insuline permet d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant, avec une légère réduction de l'HbA1C comparé avec l'insuline humaine soluble. (135)

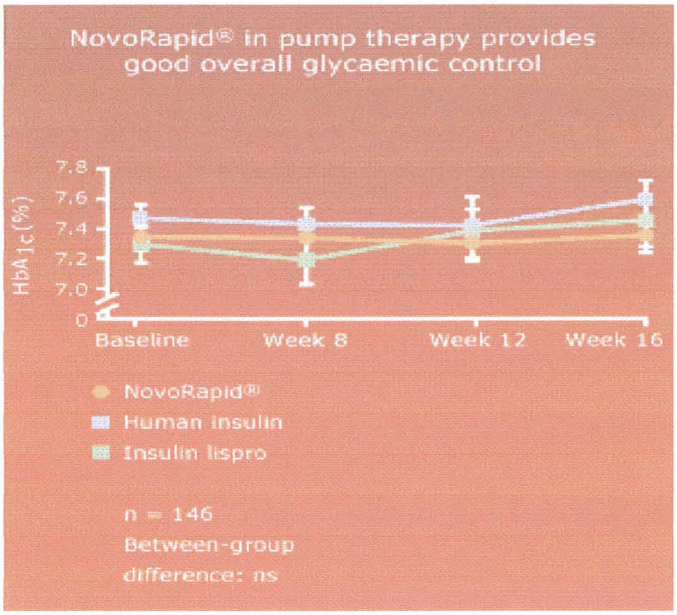


Figure 36 : HbA1c en fonction de l'insuline utilisée en perfusion sous-cutanée.

En perfusion sous-cutanée continue, NovoRapid® permet de maintenir un bon contrôle glycémique comparable à l'insuline humaine et à l'insuline lispro. L'insuline aspart en perfusion continue sous-cutanée permet de réduire le risque d'hypoglycémie chez le diabétique de type 1.

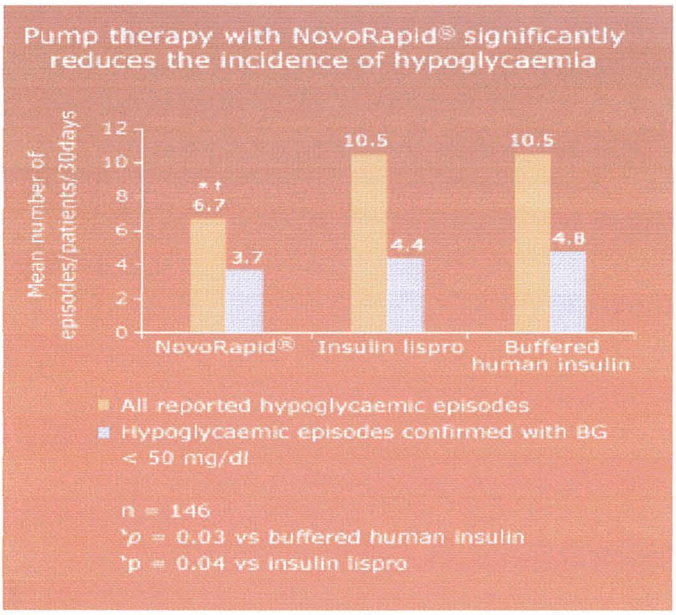


Figure 37 : nombre d'épisodes hypoglycémiques en fonction du type d'insuline utilisé.

Elle permet aussi de réduire légèrement le risque d'hypoglycémie nocturne chez le diabétique de type 1.

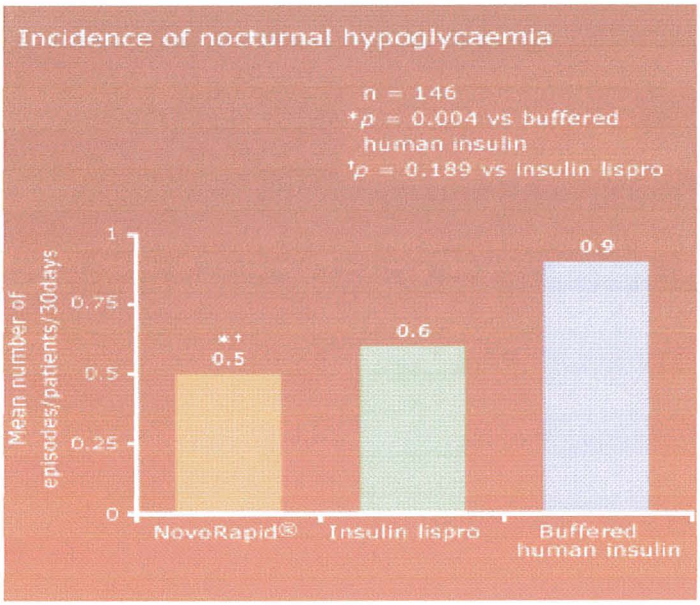


Figure 38 : incidence des hypoglycémies nocturne

NovoRapid® est compatible avec le système de pompe pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline.

Une étude comparant l'insuline aspart et l'insuline humaine a révélé la possibilité avec cet analogue d'avoir quelques obstructions ou fuites, mais le nombre était légèrement moins important qu'avec l'insuline humaine. (136)

1.2.8. Les nouvelles formulations à base d'insuline aspart

NovoMix® 30 est une préparation d'insuline aspart biphasique.

Elle contient 30% d'insuline aspart soluble à action rapide, et 70% d'insuline aspart protaminée à action intermédiaire.

Son AMM lui a été octroyée en août 2000.

Sa fraction soluble est rapidement libérée à partir du site d'injection, mais sa fraction protaminée se caractérise par une libération prolongée de durée d'action équivalente à celle de la fraction intermédiaire de l'insuline biphasique humaine.

Administrée par voie sous-cutanée, elle commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection, son effet maximum est atteint en 1 à 4 heures et son action peut durer jusque 24 heures.

- Pharmacocinétique et pharmacodynamie de NovoMix® 30

➢ *chez le sujet sain*

Dans une étude comparant NovoMix®30 au mélange biphasique d'insuline humaine 30/70 (IHB30), la fraction soluble de NovoMix®30 est absorbée approximativement deux fois plus rapidement que la fraction soluble de l'IHB30. Les fractions intermédiaires des deux insulines ont une absorption similaire.

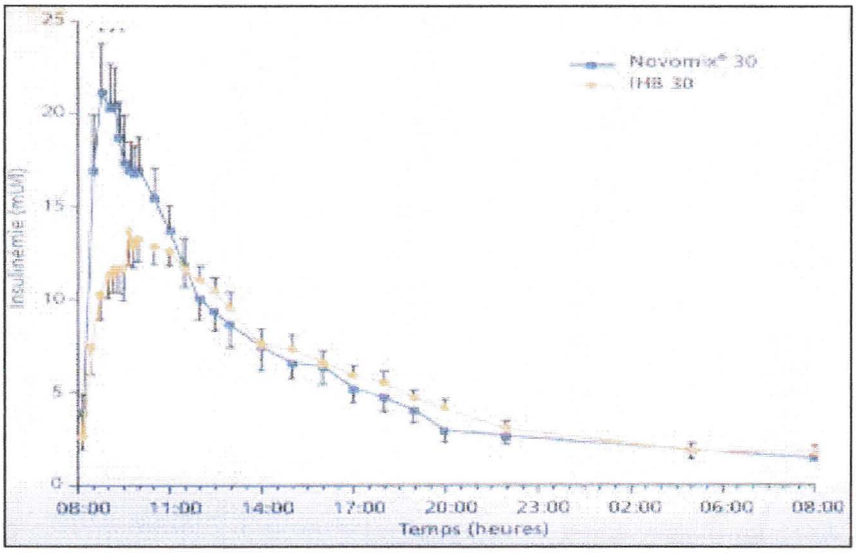


Figure 39: profil insulinique chez le volontaire sain après injection de NovoMix®30 ou d'IBH30. (137)

D'après l'étude de Weyer et al. , NovoMix®3O comparativement à l'IBH30, agit plus rapidement, et son activité hypoglycémiante est supérieure sur les 5 premières heures. (138)

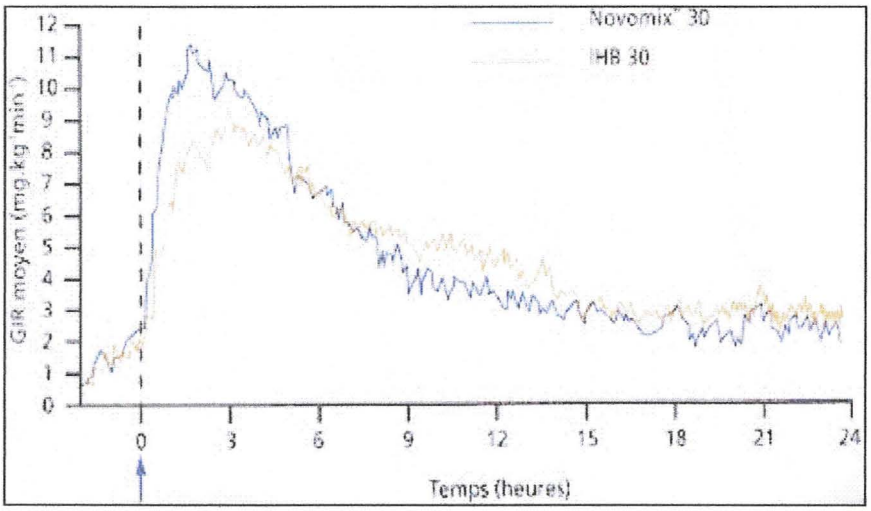


Figure 40: taux de perfusion en glucose nécessaire au maintien de l'euglycémie chez le volontaire sain, après injection de NovoMix®30 ou d'IBH30.

➢ *Chez le diabétique de type 1 et 2*

Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de NovoMix®30 chez les diabétiques de type 1 sont similaires à celles obtenues chez le sujet sain.

	NovoMix® 30	IHB 0 min	IHB - 30 min
Pharmacocinétique			
$t_{max\,ins}$ (min)	98,1 ± 36,31	139,8 ± 52,94***	127,6 ± 71,62*
$C_{max\,ins}$ (pmol/l)	409,2 ± 235,2	298,8 ± 198,1***	333,6 ± 176,2*
$AUC_{0-4\,h\,ins}$ (pmol l^{-1} h^{-1})	1114,1 ± 693,5	916,8 ± 644,8***	960,8 ± 606,5*
Pharmacodynamique			
$t_{max\,glu}$ (min)	71,1 ± 24,68	90,8 ± 29,48***	91,4 ± 32,89***
$C_{max\,glu}$ (mmol/l)	14,0 ± 2,42	16,5 ± 2,81***	14,3 ± 3,41
$AUC_{0-4h\,glu}$ (pmol l^{-1} h^{-1})	38,01 ± 9,50	48,24 ± 10,98***	42,13 ± 12,20**

Tableau 10: *paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de NovoMix®30 et de l'IHB30 chez le diabétique de type1.* (139)

- NovoMix®30 et équilibre glycémique

NovoMix®30 améliore le contrôle glycémique post-prandiale chez le diabétique de type 1 comparativement à l'IBH30.

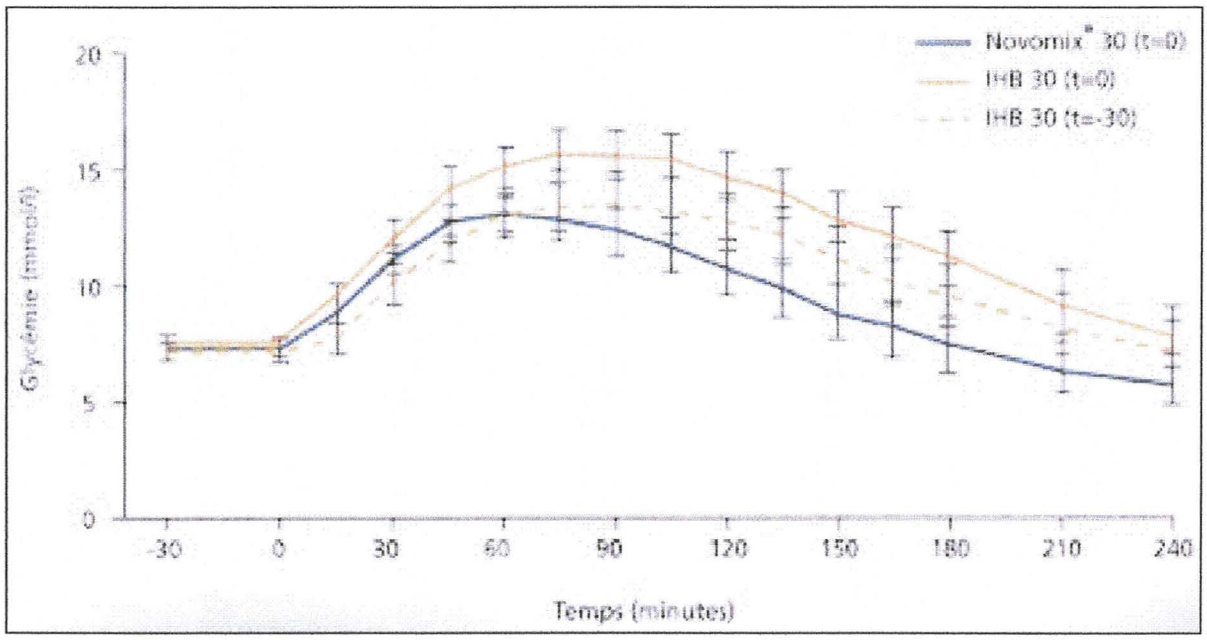


Figure 41: *profil glycémique post-prandial moyen chez des diabétiques de type1.* (139)

Le contrôle de l'HbA1c est similaire avec NovoMix®30 et avec l'IHB30. (140)

NovoMix®30 confère un profil plus physiologique que les autres insulines. (137, 138, 140, 142)

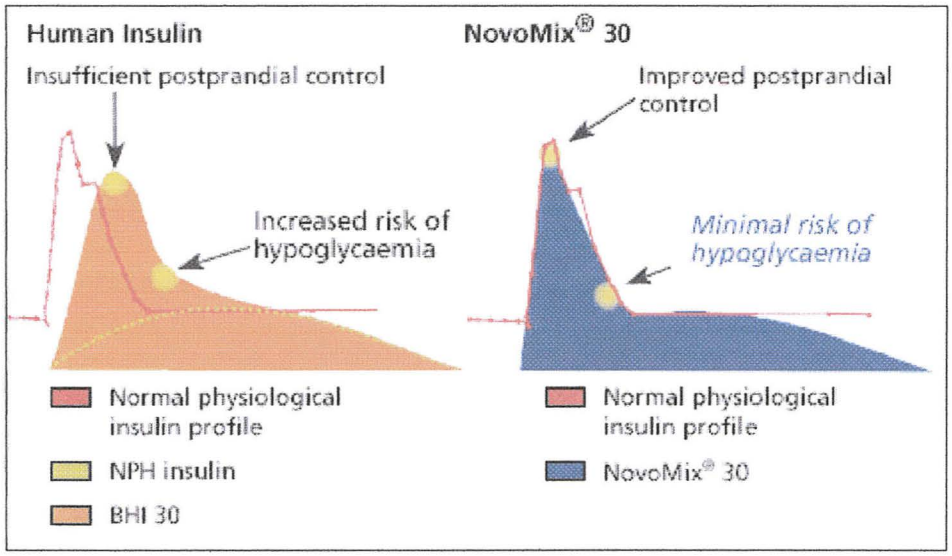


Figure 42 : profils insuliniques de l'insuline humaine et NovoMix®30

- NovoMix®30 et hypoglycémie

NovoMix®30 est associé à un meilleur contrôle glycémique post-prandiale que l'IHB30, mais également à une réduction du risque d'hypoglycémie.

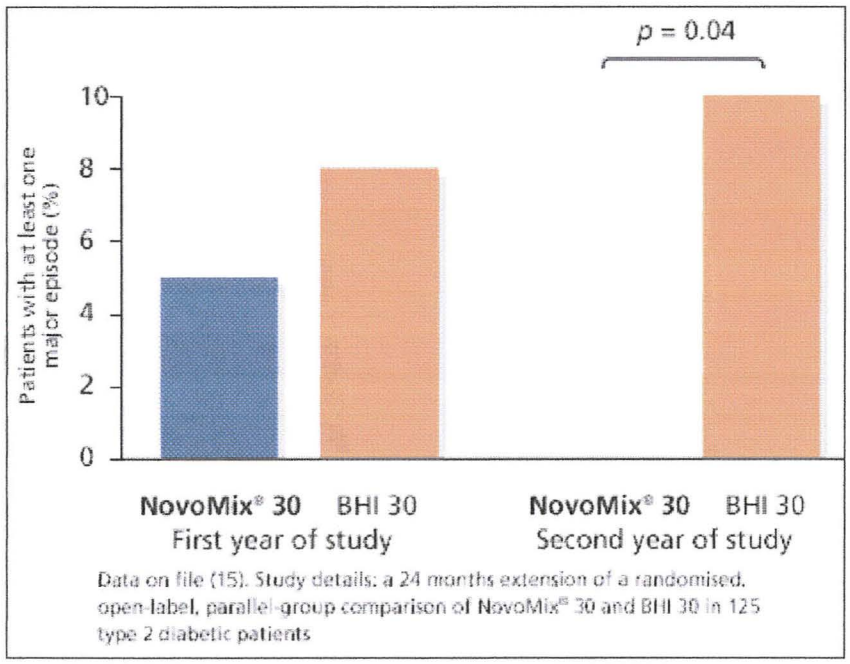


Figure 43: nombre d'évènement hypoglycémiques majeurs chez 125 diabétiques de type 2 traités par NovoMix®30 ou par l'IHB30. (143)

1.3. L'insuline glulisine

L'insuline glulisine a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en avril 2004 et commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Apidra®.
Apidra® a été soumis pour l'enregistrement dans l'union Européenne en juin 2003. (225)
Il a reçu une opinion positive de l'agence Européenne des médicaments (EMEA) le 3 juin 2004 (226) et l'obtention de l'AMM en 09/04.
Elle devrait être bientôt disponible en France. (227)

1.3.1 Structure et pharmacologie clinique

L'insuline glulisine est produite par les laboratoires Aventis, à partir d'une souche non pathogène d'Escherichia Coli modifiée génétiquement.

L'insuline glulisine diffère de l'insuline humaine par le remplacement
- ✓ en B3 de l'asparagine par de la lysine
- ✓ en B29 de la lysine par l'acide glutamique

Sa formule est $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$, pour une masse moléculaire de 5823.

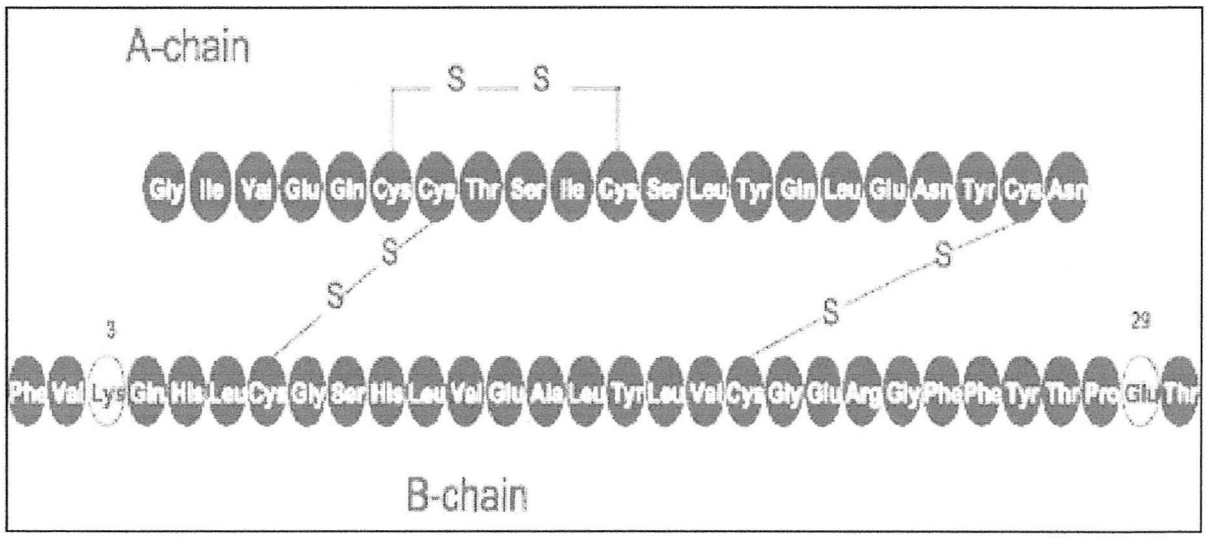


Figure 44 : schéma de l'insuline glulisine

L'inuline glulisine se présente sous la forme d'une solution stérile, aqueuse, claire et sans couleur.

On la retrouve en flacon de 10mL contenant 100 unités de glulisine par millilitres.
Après injection intraveineuse, l'activité hypoglycémiante de l'insuline glulisine est équivalente à celle de l'insuline humaine.

Après injection sous-cutanée, Apidra® a un début d'action plus rapide et durée d'action plus courte que l'insuline humaine.

1.3.2. Propriétés pharmacocinétiques (162)

Trois différences apparaissent au niveau de la pharmacocinétique de l'insuline glulisine par rapport à l'insuline rapide chez le diabétique de type 1 et 2 :

- son action commence plus vite.
- son pic de concentration apparaît plus rapidement.
- sa durée d'action est plus courte.

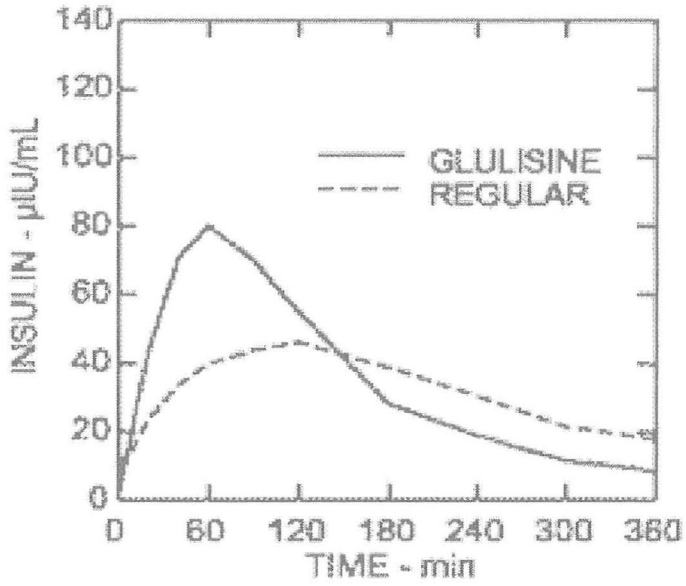


Figure 45: *insulinémies obtenues après injection de l'insuline glulisine et d'insuline rapide chez des diabétiques de type 1.* (163)

1.3.3. Contrôle glycémique

L'insuline glulisine injectée immédiatement avant le repas ou 15 minutes après le début du repas permet d'assurer un meilleur contrôle glycémique post-prandial qu'avec l'insuline rapide.

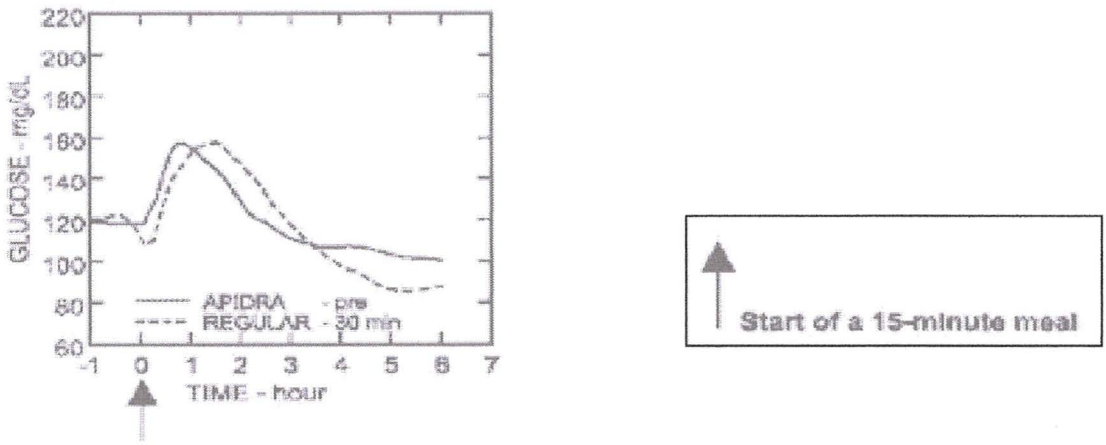


Figure 46: glycémies obtenues après injection d'Apidra® immédiatement avant le repas et injection d'insuline rapide 30 minutes avant le repas.

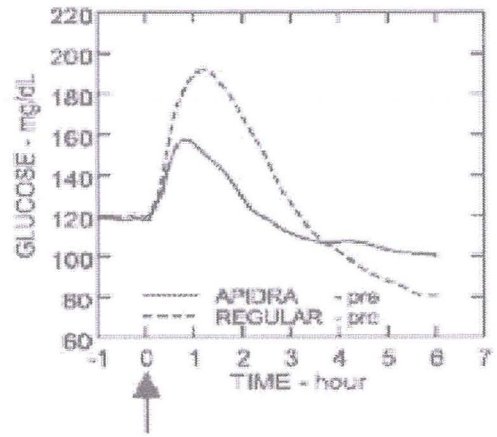


Figure 47 : glycémies obtenues après injection d'Apidra® et d'insuline rapide immédiatement avant le repas.

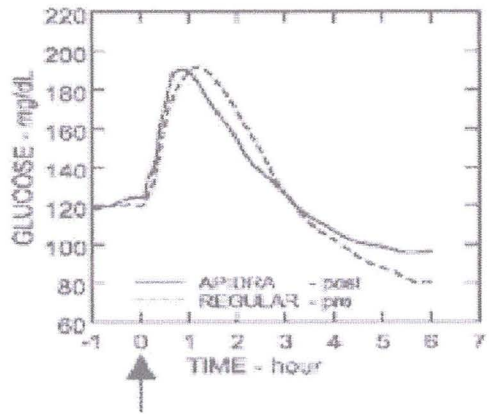


Figure 48 : glycémies obtenues après injection d'Apidra® 15 minutes après le début du repas et d'insuline rapide immédiatement avant le repas. (163)

L'insuline glulisine peut être utilisée efficacement avant ou après le repas en association toujours avec une insuline de longue durée d'action comme Lantus®. L'administration d'Apidra® avant le repas permettra une meilleure réduction de l'HbA1c, toujours en association avec Lantus®.
Son administration après le début du repas donnera des résultats similaires à l'injection d'insuline rapide 30 minutes avant le repas.

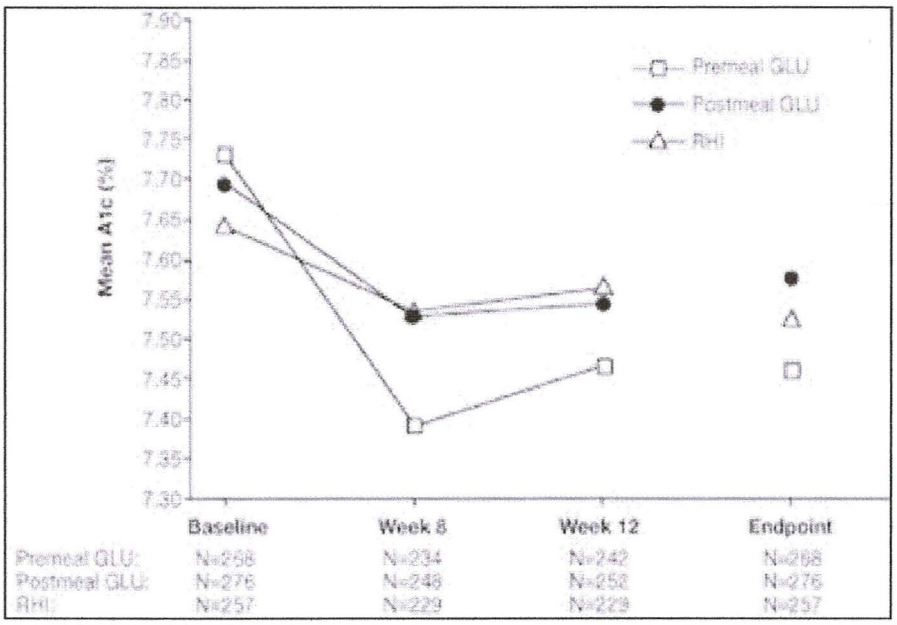


Figure 49: HbA1c en fonction du moment de l'injection de l'insuline glulisine et rapide chez des diabétiques de type 1. (164)

Chez le diabétique de type 2, l'injection deux fois par jour de glulisine associée à deux injections de NPH permet une légère amélioration du contrôle glycémique à court et long terme.

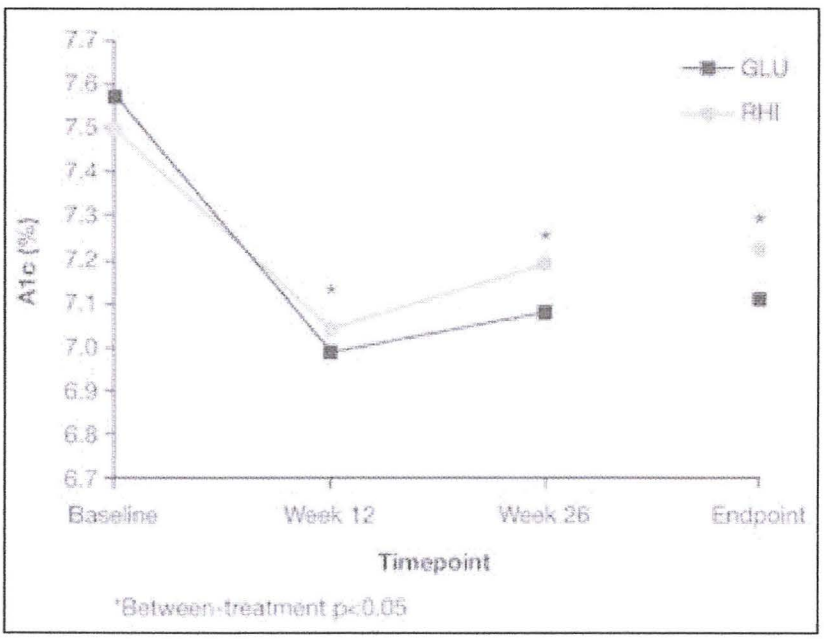


Figure 50 : HbA1c en fonction de l'insuline injectée chez le diabétique de type 2. (165)

Le début d'action rapide et la courte durée d'action de l'insuline glulisine ont été conservés chez la population obèse non diabétique.

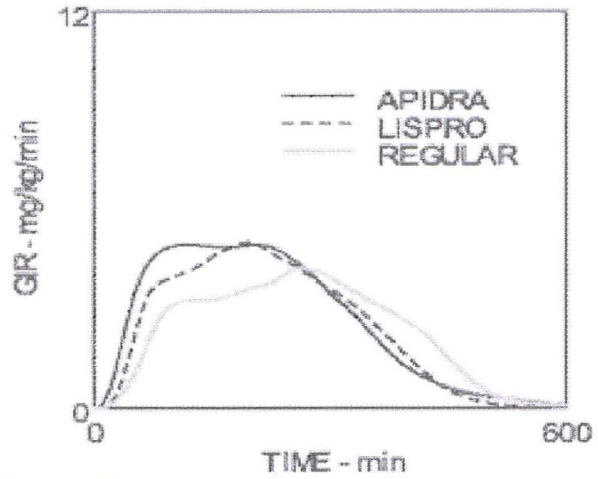


Figure 51: taux d'infusion de glucose après injection sous cutanée d'Apidra®, d'insuline lispro et d'insuline rapide (technique clamp euglycémique). (166)

Chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1, Apidra® est bien toléré et entraîne moins d'hyperglycémie postprandial que l'insuline rapide. (167)

1.3.4. Apidra® et pompe

Apidra peut être administré par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (CSII) à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline avec des cathéters et des réservoirs adaptés. Elle n'augmente pas le nombre d'occlusion de la pompe ou de réaction au site d'infusion par rapport à l'insuline aspart.

	Apidra®	Insuline aspart
Occlusion du cathéter par mois	0.08	0.15
Réaction au site d'injection	10.3% (3/29)	13.3% (4/30)

Tableau 11: occlusion du cathéter et réaction au site d'infusion en fonction de l'insuline utilisée. (168)

D'autre part, cette insuline induirait une activation prédominante d'IRS-2, impliqué dans la promotion de la survie de la cellule bêta, par sa propriété d'induire sa phosphorylation préférentielle sans stimulation significative d'IRS-1.

L'apoptose induite par les cytokines ou les acides gras est ainsi inhibée à 55-60 % par la glulisine contre 15% avec l'insuline classique.

L'activité anti-apoptotique de ce nouvel analogue pourrait ainsi permettre de contrecarrer la destruction de la cellule bêta induite par les mécanismes auto-immuns et lipotoxiques. (169)

Apidra® devrait être indiqué dans le diabète de type 1 et 2 en complément de la Lantus®.

Chapitre 2 : les analogues lents

Alors que les analogues d'action rapide rencontrent un vif succès et un intérêt thérapeutique reconnu par les patients eux-mêmes, l'idée de développer des analogues d'action lente qui remplaceraient les insulines basales actuelles est apparue.
Ces analogues auraient les mêmes avantages thérapeutiques que les insulines basales sans leurs inconvénients.
Elles présenteraient une courbe d'effet en plateau, sans pic de concentration.
Elles présenteraient moins de prise de poids qu'avec la NPH, mais aussi moins d'hypoglycémies nocturnes.
Une des premières idées fut d'ajouter des acides aminés basiques ou des charges positifs pour augmenter la valeur du point isoélectrique de 5.4 au pH neutre.
On obtiendrait une solution limpide acide qui, lors de son injection dans le tissu sous-cutanée à pH neutre, cristalliserait retardant ainsi l'absorption de l'analogue dans la circulation.
Un des premiers analogues développés fut la Novo Sol Basal pas les laboratoires Novo Nordisk.
Il fut abandonnée à cause d'une biodisponibilité réduite et des doses deux fois plus importantes.
Par contre le laboratoire Aventis, selon le même principe ont développé la HOE 901 ou Lantus®.

2.1. L'insuline glargine

Le laboratoire Aventis commercialise Lantus®, le 1er analogue de l'insuline humaine à durée d'action prolongée.
Elle a obtenu l'AMM en juin 2000.

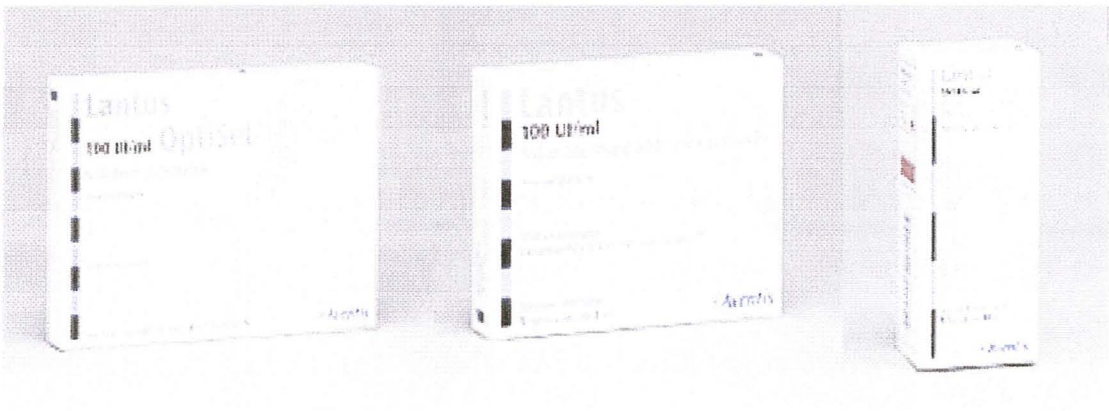


Photo 3: différentes présentations de Lantus®

2.1.1. Description

Lantus® est une solution stérile d'insuline glargine destinée à être injecté.

L'insuline glargine est un analogue recombinant biosynthétique à action prolongée, obtenu par recombinaison de l'ADN à la suite de deux modifications apportées à la séquence des acides aminés de l'insuline humaine. (144, 145, 146, 147, 148, 15')

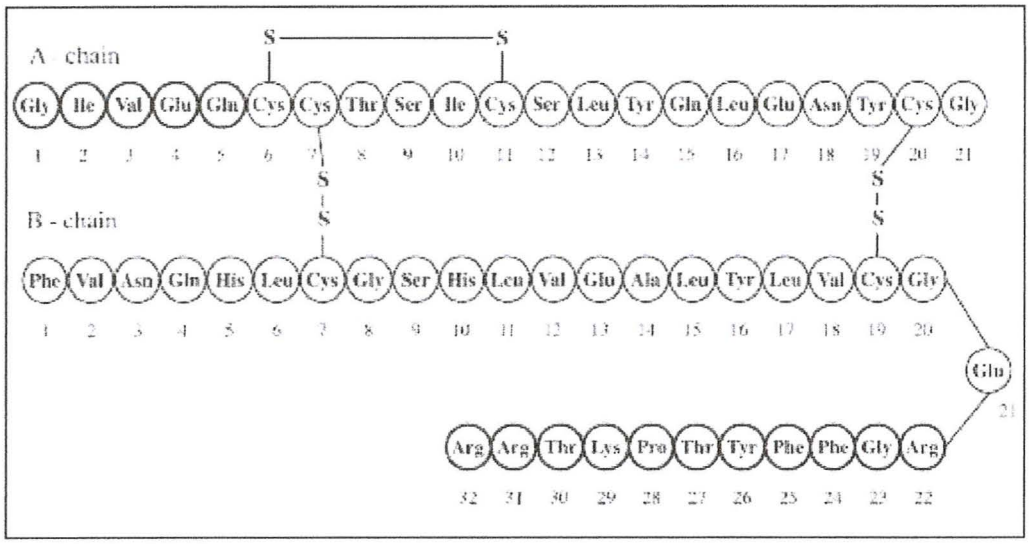


Figure 52: structure de l'insuline glargine

La 1ère modification consiste à remplacer sur la chaîne A, l 'asparagine en position 21 par la glycine.

La 2ème modification consiste en l'addition de deux arginines au niveau C-terminal de la chaîne B.

Ces modifications entraînent un changement du point isoélectrique (ce qui diminue la solubilité de l'insuline glargine au pH physiologique) et stabilisent les hexamères (ce qui en retarde la transformation en monomère).

Lantus est une solution limpide.

Chaque millilitre de Lantus® contient :

- 100UI d'insuline glargine
- 30 µg de zinc
- 2.7 mg m-cresol
- 20mg glycerol 85%
- eau pour injection

Le pH est ajusté par addition d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium.

Lantus a un pH de 4.

Le fait que l'insuline glargine se présente sous la forme d'une solution limpide présente des avantages et des inconvénients :

- ✓ pas besoin de la remettre en suspension avant l'administration
- ✓ risque de confusion avec les deux analogues rapides

Deux formulations d'insuline glargine ont été évaluées, contenant respectivement 15 et 80 µg/mL de chlorure de zinc, afin de voir l'influence éventuelle de celui-ci sur le délai d'absorption.

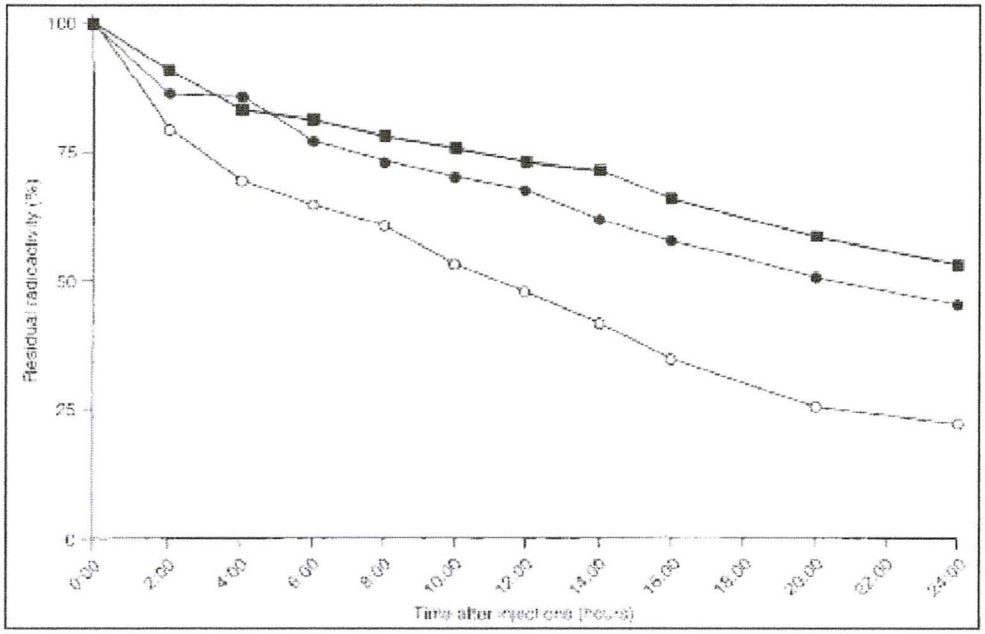


Figure 53 : absorption de la NPH ○, de la glargine avec 15µg/ml de chlorure de zinc ● et de la glargine avec 80µg/ml de chlorure de zinc ■. (149)

L'absorption de glargine à 15 µg/mL est plus rapide que celle à 80 µg/mL.

Cependant, cette différence est plus importante chez l'animal que chez l'homme pour qui, les profils glycémiques obtenus lors des études n'ont pas montré de différences significatives.

2.1.2. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

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

Au pH 4 elle est complètement soluble.

Après injection sous-cutanée, la solution acide est neutralisée, ce qui favorise la formation de microprécipités qui libèrent lentement de petites quantités d'insuline glargine, assurant des sécrétions d'insuline basale relativement constantes pendant 24 heures, sans pic d'action élevée. (145, 146, 221, 222)

La formation d'hexamères est à la base de cette action ralentie et donc de l'action prolongée de l'insuline glargine, qui permet une seule injection par jour.

- *Absorption et biodisponibilité*

Le début d'action de cette insuline administrée par voie sous cutanée est très lent (entre 2 et 4 heures), son absorption est plus lente et sa durée d'action est

relativement constante, sans pic élevé pendant plus de 24 heures en comparaison à l'insuline NPH. (150, 221, 223, 151, 152)

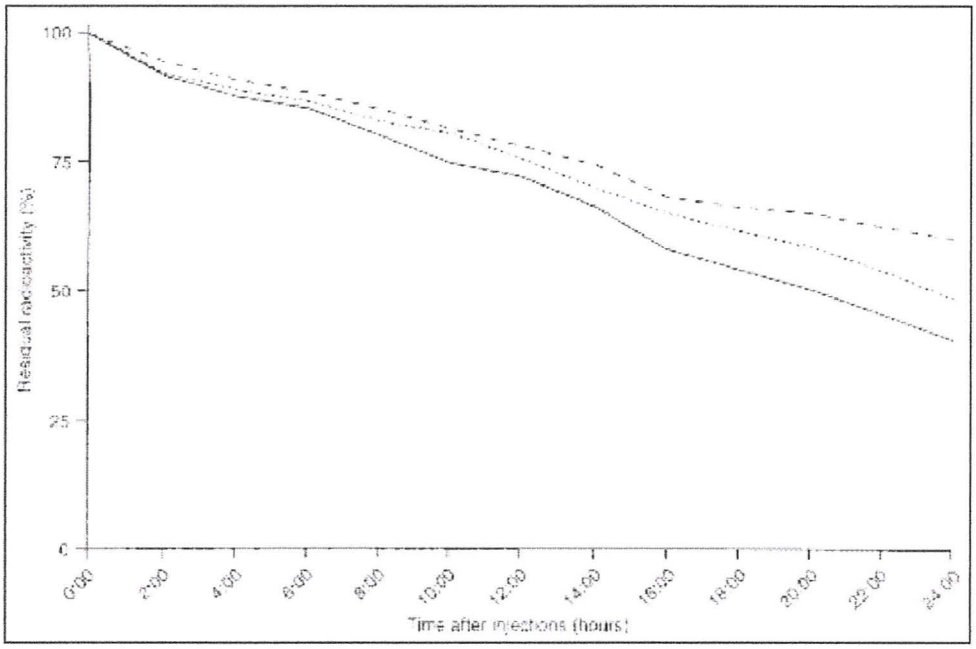


Figure 54: absorption de la glargine après injection dans l'abdomen (- -), le bras (__), et la jambe (....).

La durée d'action après administration dans l'abdomen, le deltoïde, la cuisse ou la fesse, reste similaire. (149, 221, 153)

- *Métabolisme*

L'insuline glargine est partiellement transformée au niveau de la partie terminale C de la chaîne B du dépôt sous cutanée en deux métabolites actifs :

- M1 (21^{A}-gly-insuline)
- M2 (21^{A}-gly-des-30^{B}-thr-insuline)

L'activité de ces métabolites est semblable in vitro à celle de l'insuline.
On retrouve aussi le médicament sous forme inchangée et ses produits de dégradation dans la circulation.

- *Un effet reproductible*

L'effet hypoglycémiant de l'insuline glargine est constant sur 24 heures à doses identiques et reproductibles d'un jour à l'autre. (154)

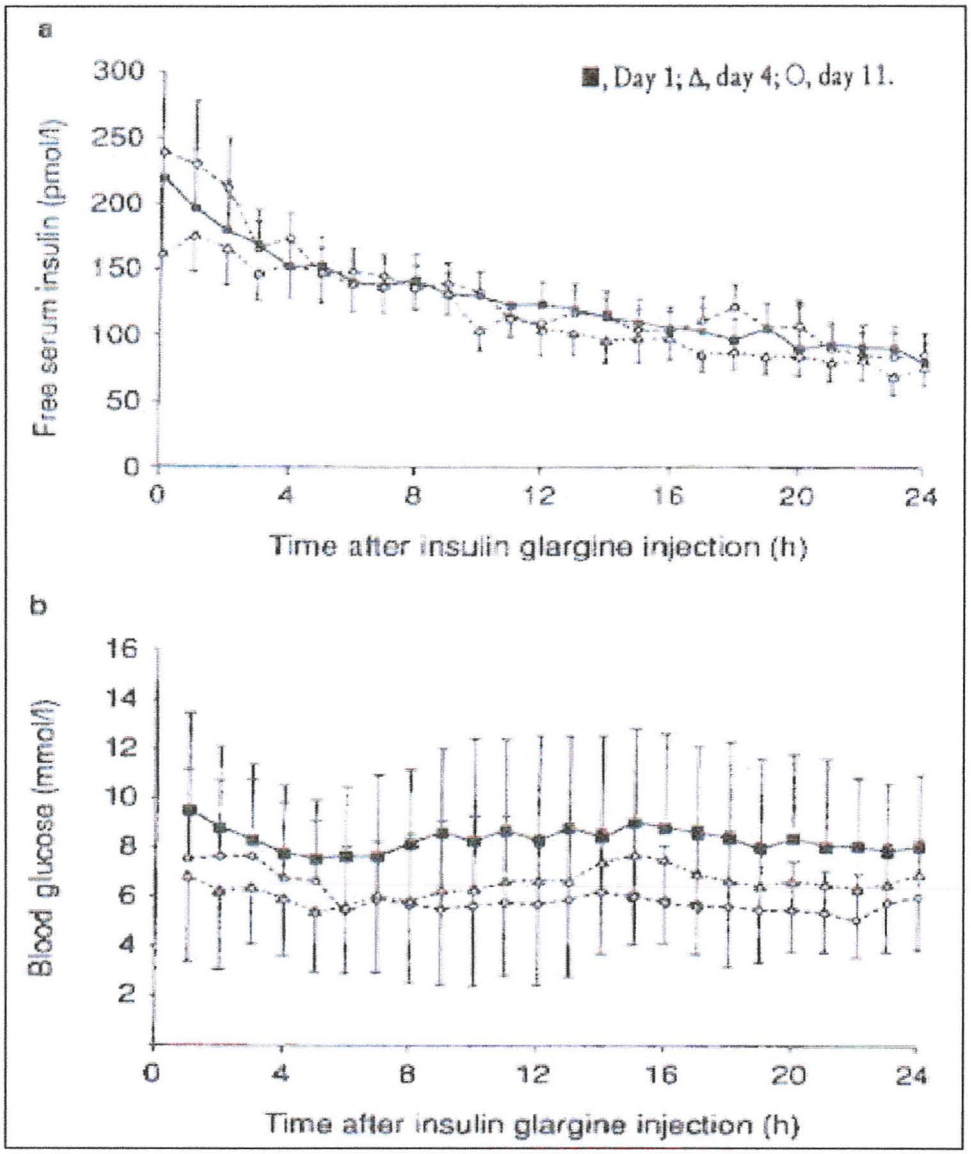


Figure 55: insulinémie (a) et glycémie (b) après le 1^er^, le 4^ème^ et le 11^ème^ jour d'injection d'insuline glargine.

L'état d'équilibre est obtenu dès le 2^ème^ jour de traitement (1 injection par jour) et sans accumulation sur 12 jours.

➢ *Horaires d'administrations*

Deux études de Fritsche et Standl ont essayé de démontrer l'équivalence des schémas sur l'équilibre glycémique chez les diabétique de type 2. (155, 156)

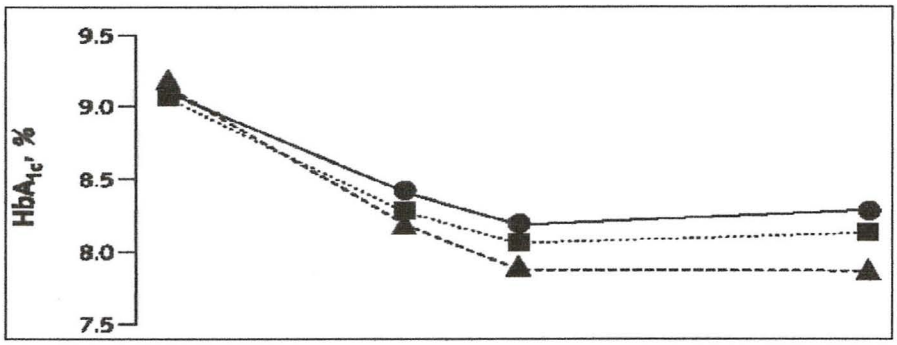


Figure 56: *HbA1C en fonction du moment de l'injection de l'insuline et du type d'insuline*

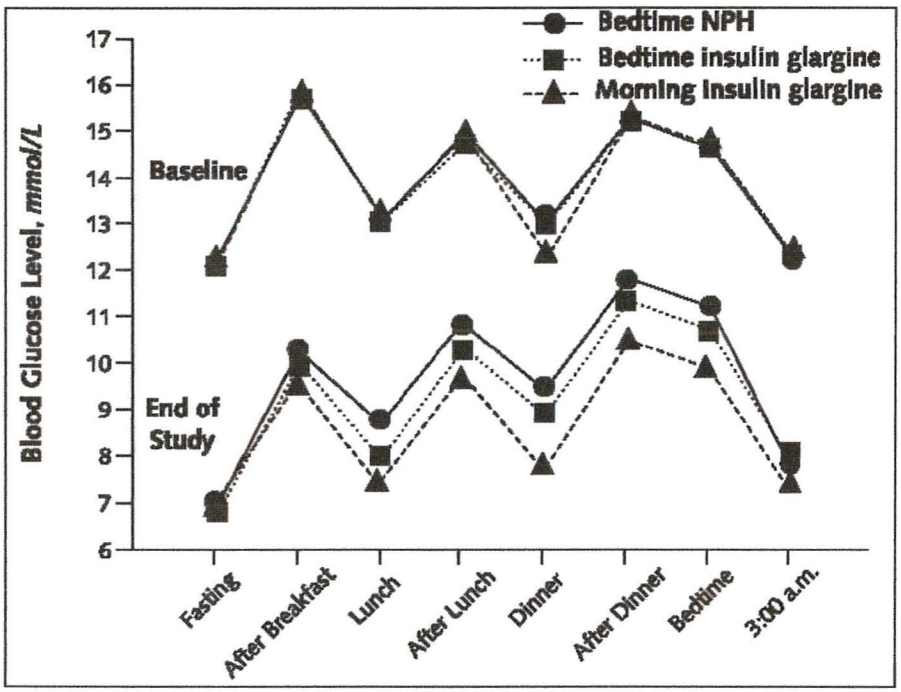


Figure 57: *résultats glycémiques au début et à la 24ème semaines de l'étude en fonction du moment de l'injection et du type d'insuline.*

L'injection d'insuline peut se faire à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour chez l'adulte.

D'après l'étude de Fritsche, l'injection de Lantus le matin permet d'obtenir de meilleurs résultats glycémiques.
Alors que d'après l'étude de Standl, que l'injection de Lantus soit réalisée le matin ou le soir les résultats sont similaires.

2.1.3. Comparaison de l'insuline glargine aux autres insulines

Une étude a comparé la NPH à la glargine, et l'insulinothérapie par pompe portable avec de la lispro à l'ultralente. (157)

- Profils d'insulinémies

La NPH donne un profil présentant une augmentation rapide au bout de 4 heures pour voir ensuite une diminution vers un niveau basal au bout de 13 heures.

La glargine a présenté un plateau obtenu 3 heures après l'injection et maintenu jusqu'à 24 heures après, sans pic.

Pour l'insulinothérapie par pompe, on a également observé un plateau 4 heures après l'injection jusque 24 heures après.

Avec l'ultralente, un pic a été obtenu 10 heures après l'injection et une décroissance jusqu'au niveau basal a été constatée jusque 19 heures après.

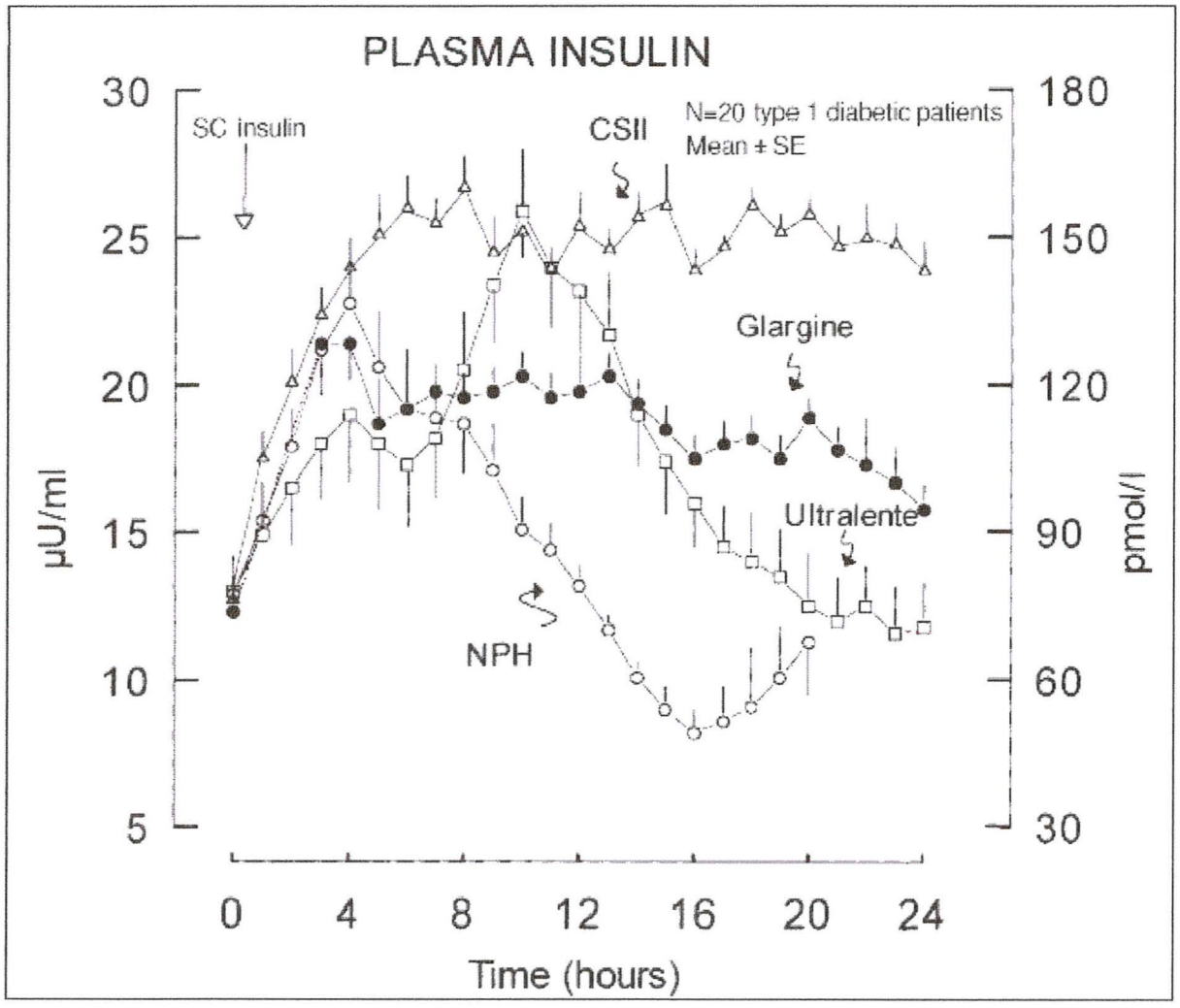


Figure 58: *insulinémies obtenues avec les différentes insulines.*

- Besoins en glucose suite à l'injection des différentes insulines

L'étude se faisait sous la technique du clamp euglycémique, la quantité de glucose perfusée a pu être suivie.

Le besoin en glucose a été le plus rapide avec la NPH (pic hyperglycémique puis diminution) par rapport à la glargine (besoin glucidique constant).

La même conclusion a été obtenue entre l'ultralente (pic hyperglycémique puis diminution) et l'insulinothérapie par pompe (besoin en glucose constant).

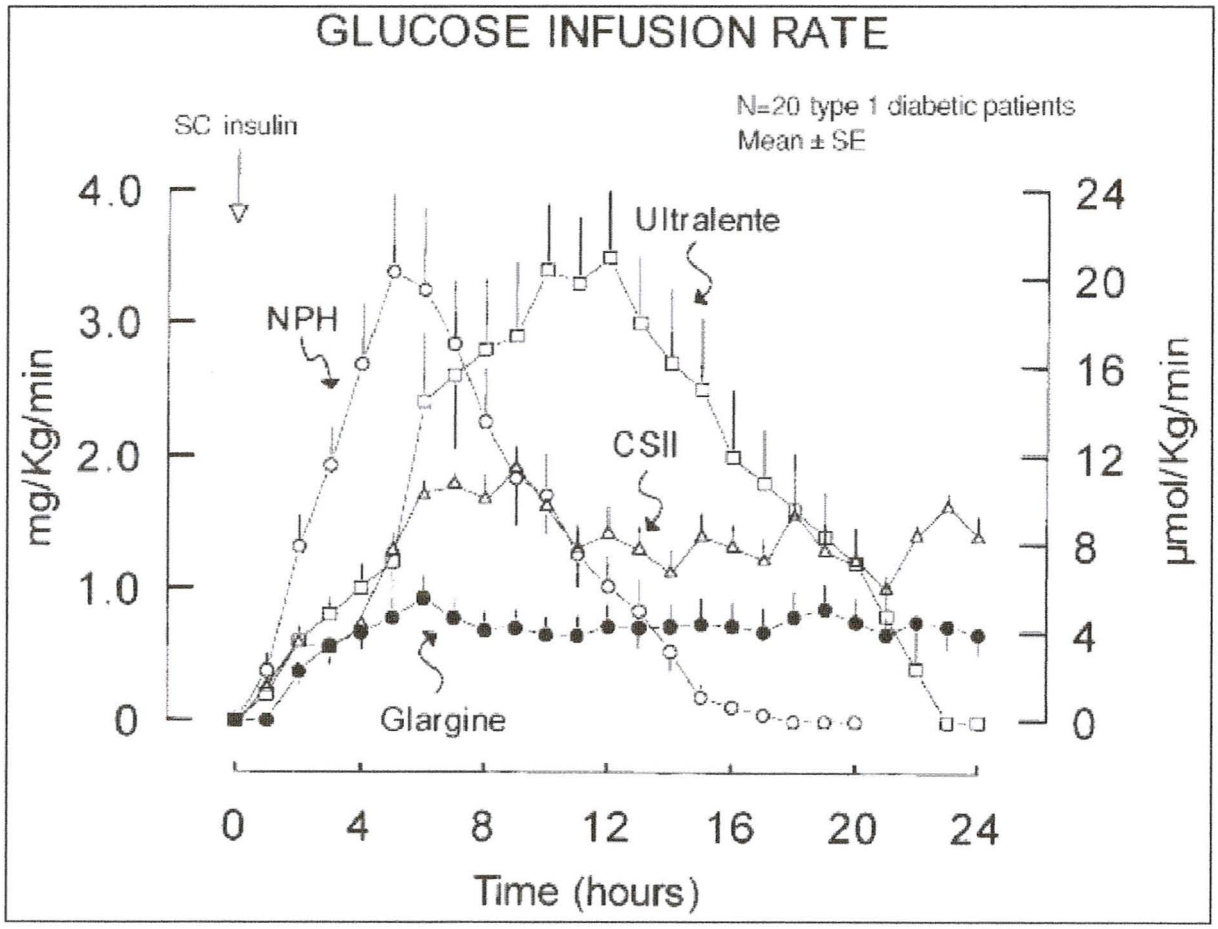


Figure 59: besoins en glucose suite à l'injection des différentes insulines.

- Glycémies obtenues :

Avec la NPH, elle a été maintenu jusque 11 heures après l'injection à 1.3g/L et a ensuite augmenté jusque 1.78g/L +/- 0.17après 20 heures.

Avec la glargine, la glycémie est restée normale jusque 15 heures après l'injection et a ensuite augmenté à 1.41 g/L+/- 0.05 entre la 16ème et la 24ème heures.

Avec la pompe, la glycémie est restée à 1.30 g/L +/- 0.02 pendant les 24 heures.

Avec l'ultralente, la glycémie a augmenté 15 heures après l'injection jusque 1.66 g/L +/- 0.07 24 heures après.

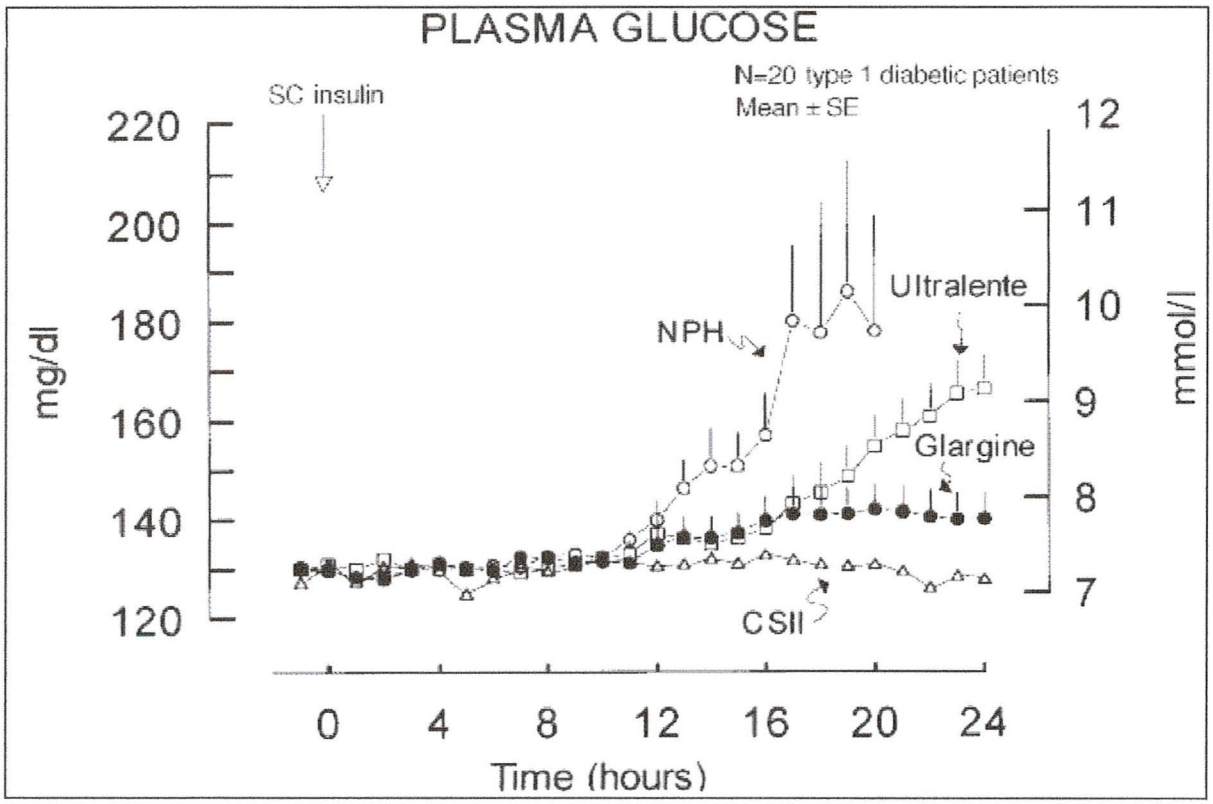


Figure 60: glycémies obtenues avec les différentes insulines.

- Paramètres pharmacodynamiques :

NPH a un délai d'action plus rapide mais malheureusement une fin d'action plus rapide aussi que la glargine.

Avec la pompe, le délai d'action est plus rapide et la durée d'action plus longue que l'ultralente.

- Variations intra-individuelles des glycémies et des insulinémies:

La variation intra-individuelle est plus importante pour la NPH que pour la glargine ainsi que pour l'ultralente par rapport à l'insulinothérapie par pompe sous-cutanée.

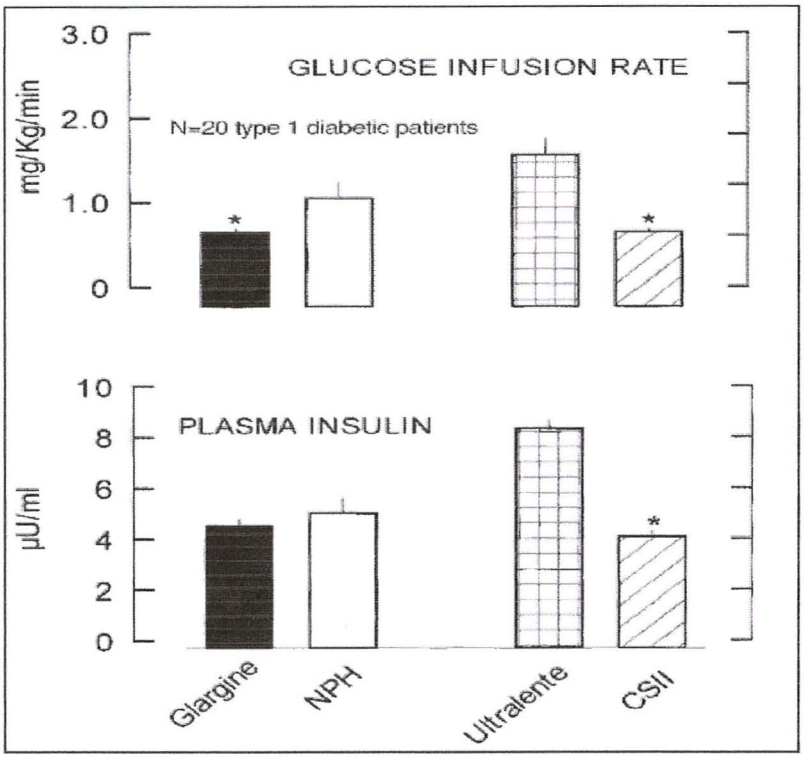


Figure 61: variation intra-individuelle des glycémies et des insulinémies avec les différentes insulines étudiées.

- Caractéristiques de chaque insuline testée :

	Glargine	NPH	CSII	Ultralente
Onset of action (h)	1.5 ± 0.3	0.8 ± 0.2*	0.5 ± 0.1*	1.0 ± 0.2*
End of action (h)	22 ± 4	14 ± 3*	24 ± 0*	20 ± 6
Duration of action (h)	20.5 ± 3.7	13.2 ± 2.8*	23.5 ± 0*	19 ± 5.8

Tableau 12: propriétés pharmacodynamiques de chaque insuline

Les mêmes patients ayant reçu la NPH ou la glargine ont reçu par la suite de l'ultralente ou l'insuline par pompe portable ; la comparaison entre les quatre méthodes a était réalisée.

Ainsi, la Lantus est comparable à une infusion par pompe portable de lispro et représente donc un bon candidat en tant qu'insuline basale.

A coté de cela, un grand nombre d'études, allant d'un mois à 28 semaines, ont été menées pour comparer la glargine à la NPH, chez les diabétiques I et II et chez des sujets sains.

Une conclusion commune à toutes est que la Lantus par son absence de pic permet un meilleur contrôle glycémique.

Les glycémies à jeun sont, en effet, meilleures tout comme la moyenne glycémique. (158)

2.1.4. Insuline glargine et hypoglycémie

Certaines études concluent que la glargine provoque moins d'hypoglycémies, mais il est important de signaler que cela dépend du schéma insulinémique de NPH par rapport à laquelle on la compare. (148, 159, 160)

En effet, alors qu'il a été clairement montré qu'elle diminuait les hypoglycémies nocturnes chez les diabétiques de type I et II, en ce qui concerne les hypoglycémies sévères et mineures, la Lantus semblerait ne montrer un avantage que chez les patients avec une seule injection de NPH.

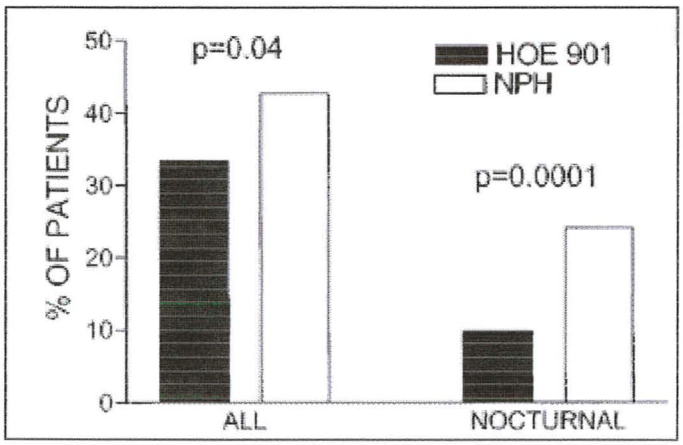


Figure 62: *hypoglycémies globales et nocturnes chez des DNID recevant une injection par jour de glargine ou de NPH.* (161)

Pour ceux avec deux injections par jour de NPH, aucune amélioration par rapport à ces épisodes d'hypoglycémies n'a été montrée.

La glargine se révèle moins immunogène que la NPH.

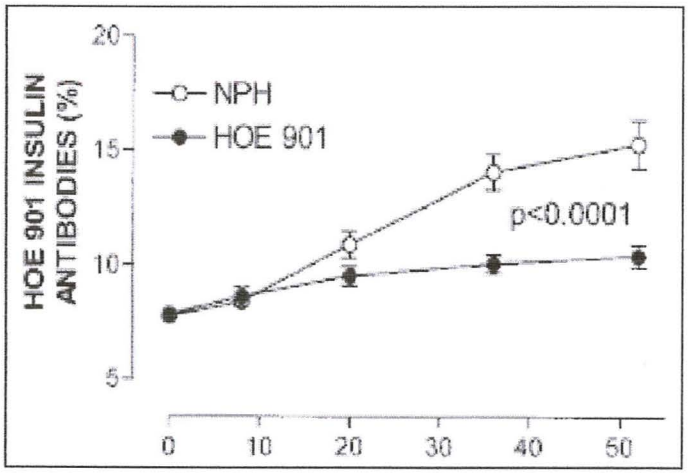


Figure 63: *anticorps anti-glargine et anti-NPH* (161)

2.1.5. Insuline glargine et contrôle glycémique à long terme

Il n'y a eu aucune modification significative de l'HbA1c par rapport à l'insuline NPH. En effet, la plupart des études n'ont pas révélé de différence et les autres une très légère. (161, 159, 160)

Des études concernant son emploi au cours de la grossesse sont encore à faire.

La Lantus semble donc être une solution possible pour le «bedtime» chez les diabétiques de type I et II permettant, ainsi, de ne faire qu'une seule injection d'insuline basale et plusieurs prandiales associées.

2.2. L'insuline detemir

L'insuline detemir connue sous son nom de code NN 304, est un analogue soluble de l'insuline basale développé pour couvrir les besoins basaux en insuline.

Cet analogue est le fruit de la recherche Novo Nordisk et devrait arriver sur le marché courant 2005.

Levemir® a obtenu son autorisation de mise sur le marché en juin 2004 et a été lancé à cette même date au Royaume Uni.

Elle entrerait directement en compétition avec l'insuline NPH.

2.2.1. Structure et pharmacodynamie

L'effet retard d'un analogue d'insuline était jusqu'ici dépendant de sa vitesse d'absorption depuis le tissu adipeux sous-cutané dans le sang.

Contrairement aux autres insulines, Levemir® est rapidement absorbée dans le sang, se fixe à l'albumine d'où elle n'est ensuite que lentement libérée.

On obtient cette fixation à l'albumine par la modification suivante de la molécule de l'insuline :

- ✓ La thréonine en position 30 de la chaîne B a été supprimée
- ✓ La lysine en position 29 a été acétylé

Ces modifications permettent une fixation réversible de l'insuline à l'albumine.

L'affinité maximale de la liaison a été obtenue avec LysB29-tetradecanoyl, des(B30) qui n'est autre que la NN 304 ou detemir.

C'est le carbone 14 de la chaîne d'acide gras qui permet la liaison entre l'insuline et l'albumine.

La suppression d'un résidu C-terminal de la chaîne B-30 va provoquer une augmentation d'affinité pour l'albumine.

La chaîne d'acide gras va contribuer à maintenir l'agrégation en hexamères et à retarder leur dissociation.

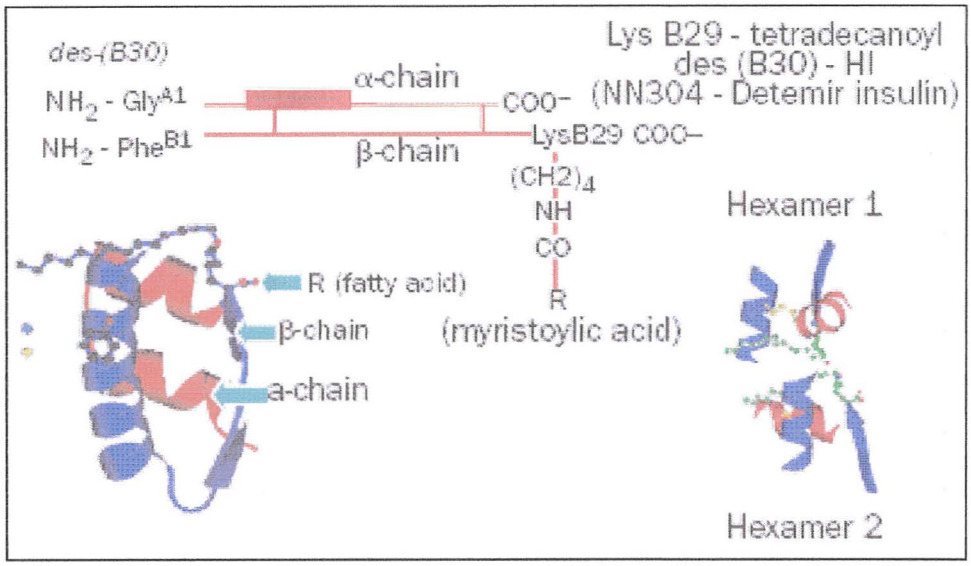


Figure 64: représentation schématique de la detemir.

L'affinité pour le récepteur à l'insuline a diminué ainsi que pour le récepteur de l'IGF-1 et son pouvoir mitogène est plus bas que celui de l'insuline humaine. (170)

L'analogue est lié à plus de 96% du temps à l'albumine permettant ainsi un retard de disparition des tissus suite à une dissociation lente de celle-ci.
Seule la fraction libre de l'insuline est biologiquement active.

Pour ce qui est du transport, un tiers de la detemir est transportée sous forme libre et les deux autres tiers le sont sous forme liée.

Par sa grande taille, le transport trans-endothélial est également diminué. (171)

Par contre, on ne connaît pas le site qui permet la liaison des acides gras à l'albumine. (172)

2.2.2. Le contrôle glycémique

Plusieurs études ont montrées que l'insuline detemir était aussi efficace que la NPH dans le maintien du contrôle glycémique.

Les glycémies à jeun sont plus prédictibles, avec moins de variations intra-individuelles. (173)

Cette diminution de variations intra-individuelles peut être attribuées au fait que la detemir se présente sous forme d'une solution limpide et ne nécessite pas de remise en suspension avant l'injection, permettant une plus grande reproductibilité de l'absorption de l'insuline par rapport aux autres insulines basales. (174)
En effet, un désavantage majeur des insulines NPH est l'absorption individuellement irrégulière depuis le tissu adipeux sous-cutané, cause d'hypoglycémie imprévisible. Ces fluctuations de l'absorption sont presque inexistantes chez Levemir®. (175)

Il a été constaté qu'il fallait une dose de detemir 2.4 fois plus importante que la NPH pour maintenir la glycémie chez l'homme alors qu'un travail mené sur des chiens avait révélé une équivalence de dose. (176)

En effet, detemir a moins d'affinité pour le récepteur à l'insuline et un moins grand potentiel que l'insuline humaine. (177, 178)

Une étude a montré que l'insuline detemir permettait d'obtenir une glycémie plus stable la nuit.
L'effet de la detemir serait plus prononcé durant les premières heures du matin entre 5h00 et 8h00. Cette période coïncide avec le « phénomène de l'aube », période où la glycémie augmente.
Ainsi detemir permettrait d'obtenir des glycémies à jeun meilleur.
Mais la plupart des études ne montrent pas cette différence entre detemir et NPH. (180, 210, 173)

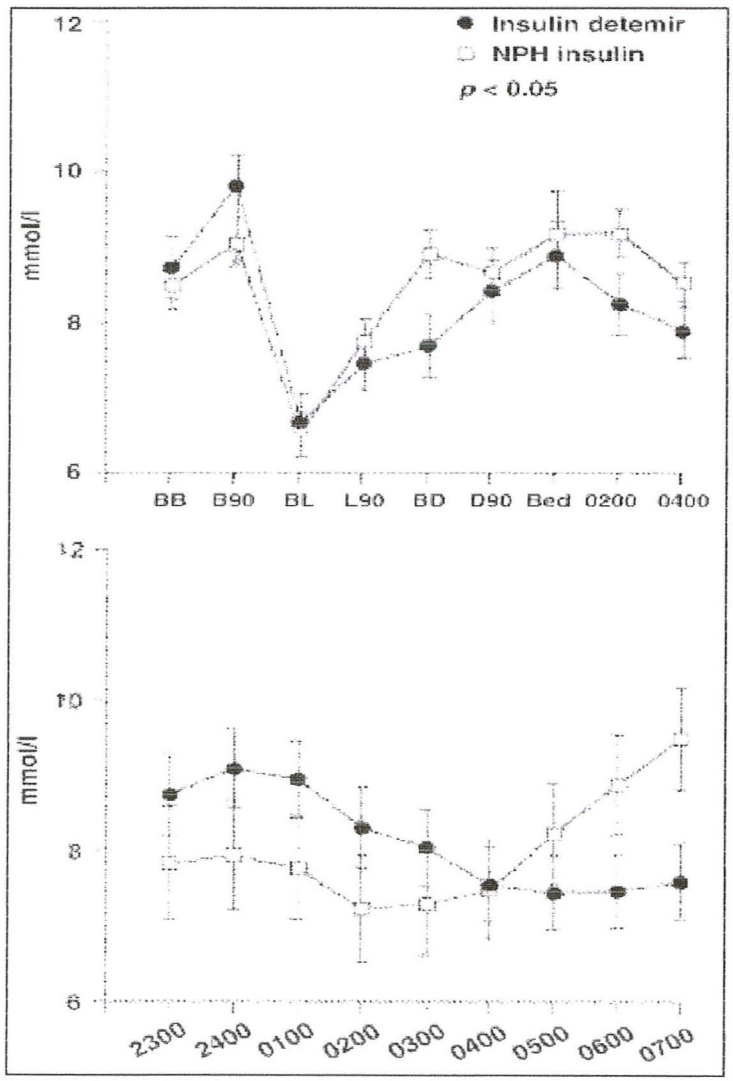


Figure 65: *profils glycémiques de NPH et detemir durant la journée et la nuit* (184)

Quant à l'HbA1c, elle s'est avérée comparable entre les deux insulines NPH et detemir dans la plupart des études. (180, 181)

2.2.3. Pharmacocinétique (182)

Levemir a un début d'action lent par rapport à l'insuline NPH, et sa concentration maximale est atteinte 4 à 6 heures après l'injection.
Son pic d'activité est atteint 90 minutes après celui de NPH.
Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques réalisées chez le volontaire sains, ont montré une réponse métabolique, mesurée par l'infusion de glucose, plus lente et sans pic d'action prononcé, par rapport à l'insuline NPH.

Sa durée d'action n'est pas différente de l'insuline NPH.

2.2.4. Hypoglycémies et gain de poids

Beaucoup d'études comparatives montrent que le risque d'évènement hypoglycémique est similaire entre detemir et NPH. (211, 179, 180, 181)

Cependant, une étude a révélée une diminution de 22% du risque d'hypoglycémie et de 35% du risque d'hypoglycémie nocturne avec la detemir par rapport à la NPH. (184)

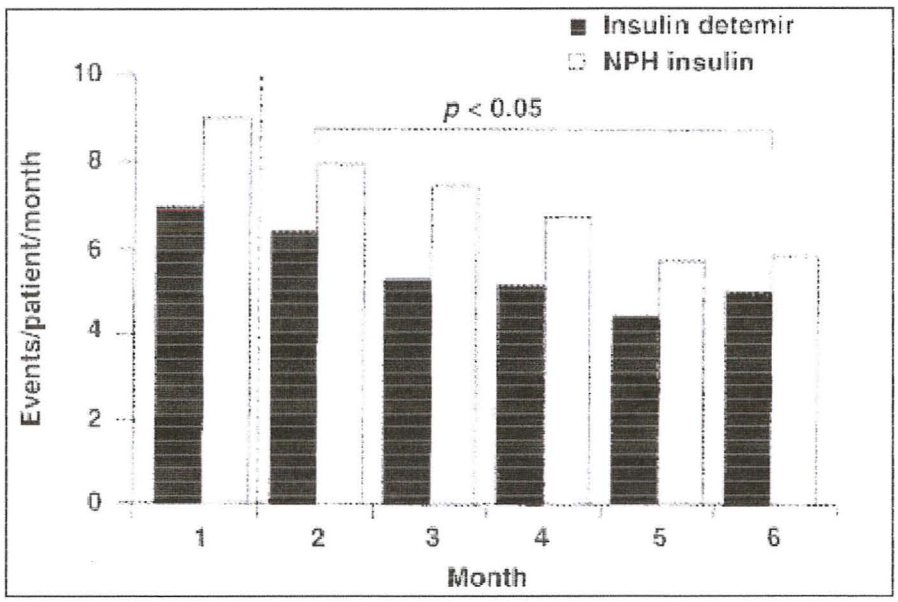


Figure 66: *Nombre d'évènements hypoglycémique par mois.* (184)

Les études récentes montrent qu'avec l'insuline detemir il n'y aurait pas de gain de poids à la différence des insulines basales actuelle. (179, 183, 184)

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'utilité de cet analogue et surtout son activité en présence d'un grand apport d'acides gras libres ou même d'autres médicaments susceptibles d'entrer en compétition au niveau de la fixation à l'albumine. (185).

L'insuline detemir est destinée à être utilisée chez les diabétiques de type 1 et 2, associée ou non une insuline rapide, à raison de une à deux injections par jour.

2.3. La Basulin

Les laboratoires Flamel technologies mettent au point un analogue lent de l'insuline qui devrait avoir une durée d'action de 24 heures. (228)

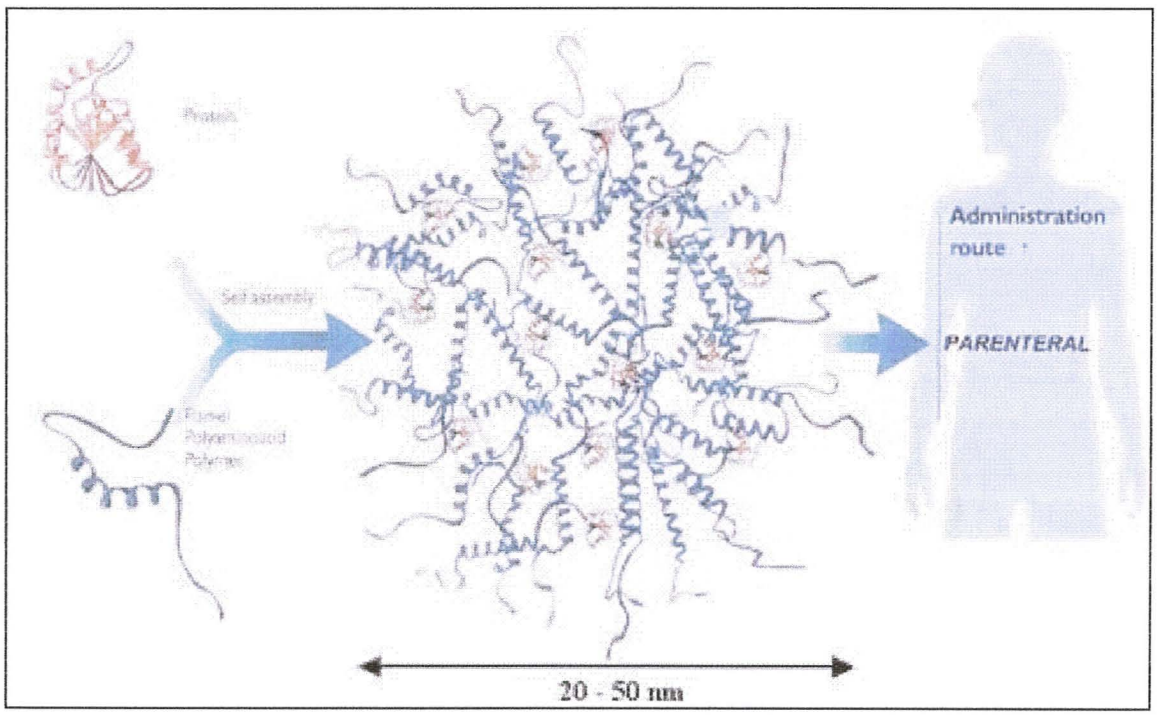
Le principe connu sous le nom de Medusa consiste à lier l'insuline à de minuscules particules (nanoparticules d'un diamètre de 50 à 200 nanomètres) de copolymères de polyaminoacides (amphiphiles formant ainsi dans l'eau une structure « emprisonnante ».

Celles-ci libèrent l'insuline lentement mais à un débit continu, une fois introduites dans la circulation du corps humain sans changer l'activité intrinsèque de l'insuline.

Ce procédé évite toute utilisation de solvant et de surfactants, toute variation de pH ou de température et toute agitation (autant de facteurs susceptibles de conduire à la dénaturation de l'insuline).

Comme les autres analogues d'action lente, la Basulin® faciliterait le contrôle glycémique et métabolique des diabètes de type 1 et 2 le jour comme la nuit. Cette recherche se fait sous l'égide de Novo Nordisk qui en échange des fonds apportés pour le développement du produit, assurera sa distribution et sa commercialisation.

Un essai de phase II a été réalisé durant 14 jours chez 30 patients diabétiques de type 1 qui recevaient ultérieurement une injection d'insuline Lantus® par jour. Basulin® a été très bien toléré pendant les 14 jours de traitement, maintenant un contrôle glycémique adéquate durant 24 heures ainsi qu'un nombre d'évènements hypoglycémiques diminués.



2.4. La B1-T4-Insuline

L'insuline B1-T4-Ins ou $N^{\alpha B1}$L-thyroxyl-insulin est un nouvel analogue qui est en cours de développement. (186)
Ce nouvel analogue de l'insuline est synthétisé par liaison covalente de l'insuline à de la thyroxine.

Il peut ainsi se lier :

- ✓ Au récepteur de l'insuline
- ✓ Aux protéines plasmatiques transporteuses des hormones thyroïdiennes (THBP Thyroxine Hormone Binding Protein) pour former un complexe de haut poids moléculaire.

Ces protéines transporteuses sont l'albumine sérique, la TBG (Thyroxine Binding Globulin), et la TBPA (Thyroxine Binding prealbumine).

La taille du complexe [(B1-T4-Ins) –THBP] confère à cet analogue une hépatosélectivité en empêchant son accès aux tissus et récepteurs périphériques de l'insuline. (186)

En effet, l'insuline chez le sujet sain est sécrétée par le pancréas dans la veine porte pour ensuite aller dans le foie.

Avec les injections sous-cutanées d'insuline chez le diabétique insulinodépendant ce schéma est différent ; le foie est relativement sous-insulinisé alors qu'au niveau périphérique il y a un hyperinsulinisme et une résistance globale à l'insuline.

Ce phénomène pourrait être à l'origine des désordres métaboliques (dyslipidémie, fluctuations glycémiques) et des complications micro- et macro-vasculaire du diabète.

Actuellement, l'insuline peut être apporté dans la veine porte seulement par pompes portables à insuline, la greffe d'îlots de Langherans ou la greffe de pancréas. Aujourd'hui ces méthodes ont toutes des inconvénients significatifs et ne peuvent être envisagées chez la majorité des diabétiques ; c est donc pour cela que les chercheurs travaillent sur une insuline hépatosélective.

L'insuline B1-T4-Ins a été étudiée pour la première fois chez 5 hommes sains et a été comparé à l'insuline NPH.

L'étude a montré que cet analogue est

- ✓ bien toléré
- ✓ bien absorbé
- ✓ a une longue durée d'action
- ✓ semble conférer une hépatosélectivité.

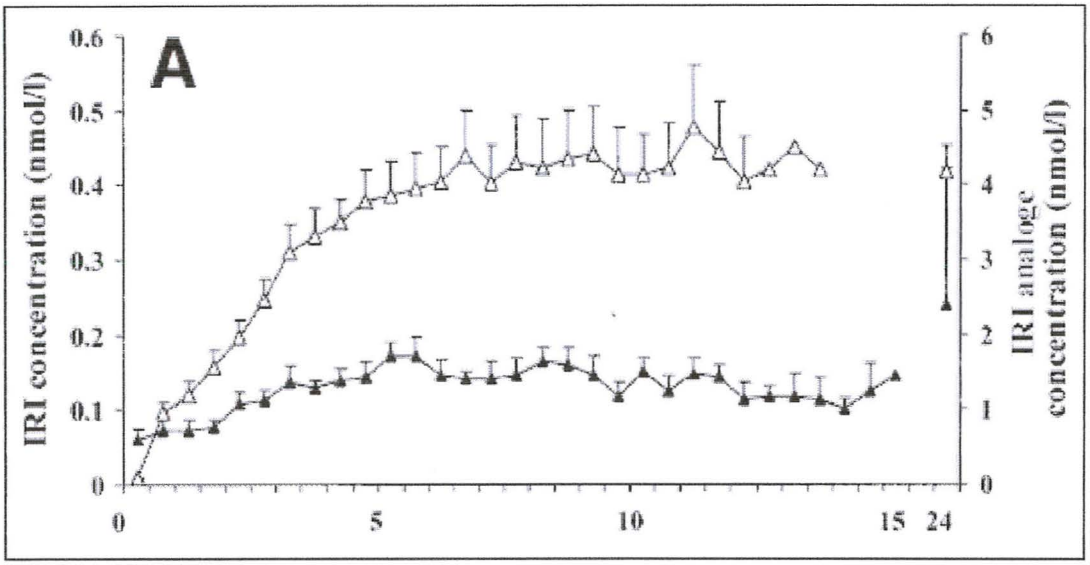


Figure 67 : insulinémies obtenues après injection sous-cutanée de B1-T4-Ins(△), et de NPH(▲).

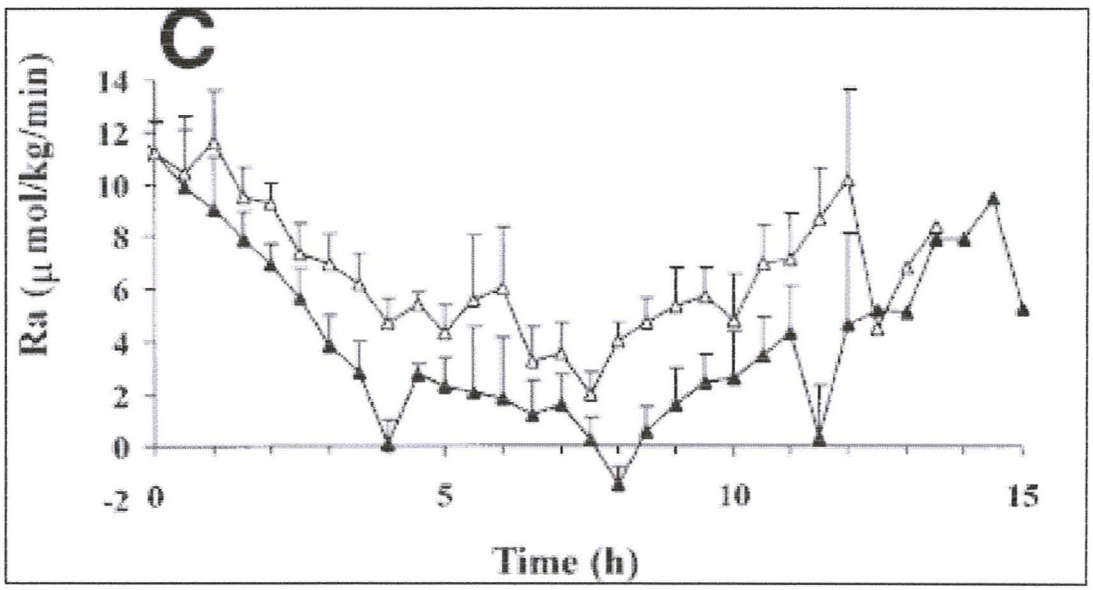


Figure 68 : Production hépatique de glucose (Ra) après injection sous-cutanée de B1-T4-Ins(△), et de NPH(▲).

L'insulinémie de B1-T4-Ins est plus élevée que celle de NPH mais B1-T4 est majoritairement liée aux protéines.

L'insuline NPH et B1-T4-Ins ont des effets similaires sur le foie en inhibant la production hépatique de glucose.

Les effets de cette nouvelle insuline sont plus réduits au niveau périphérique en ce qui concerne le métabolisme du glucose et la concentration en acide gras libre.

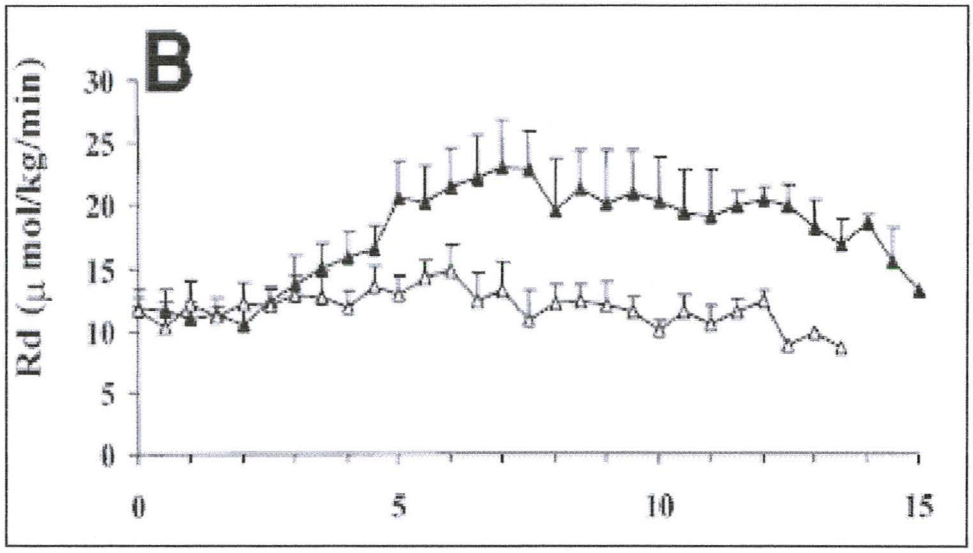


Figure 69 : Mise à disposition du glucose (Rd) après injection sous-cutanée de B1-T4-Ins(△), et de NPH(▲).

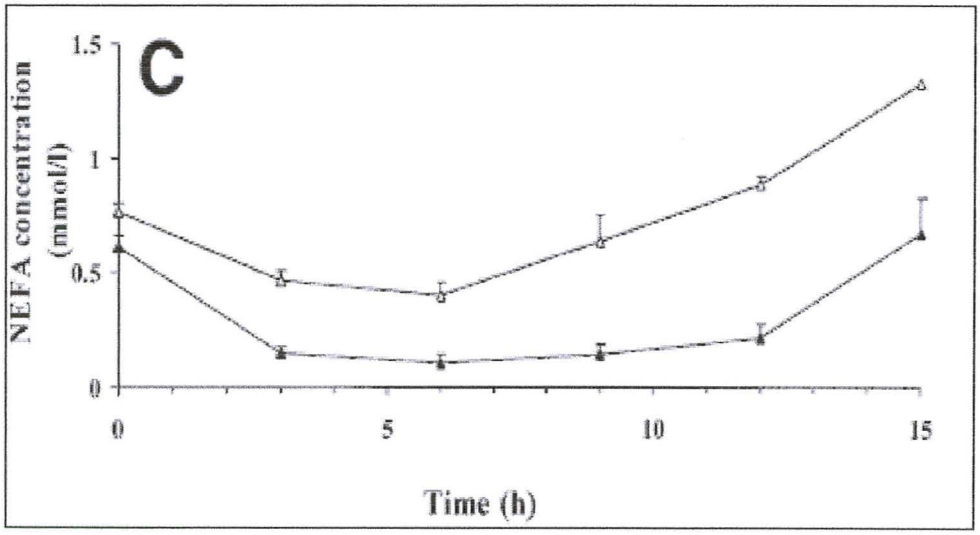


Figure 70 : concentration d'acide gras libre non estérifiés après injection sous-cutanée de B1-T4-Ins(△), et de NPH(▲).

4ème PARTIE: NOUVEAUX DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE

Outre le développement de ces analogues d'action rapide et lente, beaucoup d'autres progrès et de recherches sont en cours.

1. L'injection sans aiguille

Bioject Medical Technologie est une des premières sociétés à avoir mis sur le marché un dispositif permettant tout type d'injection tissulaire sans aiguille. (237)

L'injecteur appelé VITAJET tm3 est commercialisé depuis 1996 aux Etats-Unis mais pas encore en France.

Il permet l'administration d'insuline sans injection.

Principe de fonctionnement : il s'agit d'un nouveau type de seringue sans aiguille basée sur la pénétration sous-cutanée à haute vitesse d'un nuage de gouttelettes formées à partir du médicament liquide.

Le système est composé de trois parties :
- le dispositif d'injection non jetable
- un embout jetable
- une cartouche jetable

Conçu ainsi pour les droitiers et les gauchers et prévu pour plus de 3000 injections.

Description :
Taille : 15 cm
Poids : 158 grammes
Activation : par le biais d'un ressort
Unité de dosage : 2-50 unités d'insulines
Durée d'injection : moins d'une seconde
Type d'insuline : toutes celles disponibles sur le marché

Ce type de système est préféré par les patients aux piqûres traditionnelles.

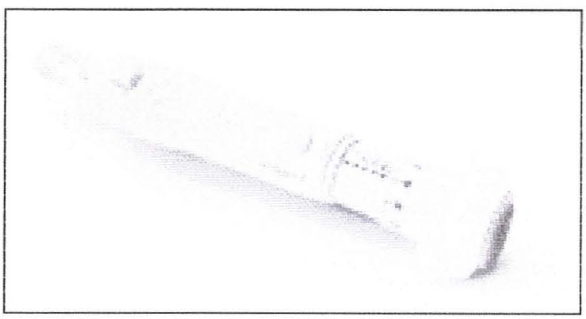


Photo 4 : injecteur VITAJET tm3

2. Spray buccal d'insuline

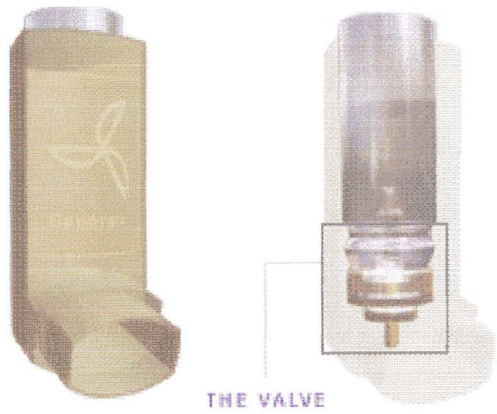


Photo 5 : aérosol Rapidmist

Generex Biotechnology corp. en partenariat avec Lilly développe un spray buccal d'insuline dont le nom est Oralgen aux USA et Oralin dans le reste du monde, au moyen de l'aérosol Rapidmist.

Le principe est un spray buccal qui envoie des particules d'insuline ordinaire (dissoute dans un tampon neutre et avec stabilisateurs et absorbeurs) sur les parois buccale et pharyngée (et sans absorption pulmonaire). La vitesse d'impact permettrait l'absorption à travers ces parois et la préparation de l'insuline lui permettrait d'atteindre les tissus-cibles. On évite ainsi l'effet de premier passage hépatique.

La biodisponibilité est très faible (8%) et il faut plus de 15 bouffées pour obtenir un effet équivalent à 0,1U/kg d'insuline sc. L'effet est par ailleurs très court (<90min).

Les premiers résultats sembleraient montrer que les niveaux d'insuline dans le sang obtenus par ce procédé seraient comparables à ceux obtenus après injection sous-cutanée ainsi que les glycémies chez le diabétique de type 1 et 2. (230)

Il reste cependant à voir si les espoirs suscités par ce produit seront ou non confirmés, étant donné qu'il n'est pour le moment qu'en phase II d'essai clinique, testé chez le diabétique de type 1 et 2, en Angleterre et aux Etats-Unis.

L'efficacité réelle, la fiabilité des doses délivrées, la tolérance voire la toxicité éventuelle est encore à déterminer...

3. Patch d'insuline

Le projet d'Altea Development corp. développe une méthode non invasive de délivrance d'insuline via un patch transdermique.
Ce patch implique un processus en deux étapes comportant deux dispositifs différents :

- Le premier dispositif est chargé d'ouvrir les pores de la peau du patient. C'est un dispositif adhésif, électronique, actionné par une petite batterie et appliquée sur la peau. Celui-ci crée, sans douleurs, des ouvertures microscopiques (quelques de dizaines de µm de diamètre) au niveau cutané, sans la perforer à l'aide d'ultrasons de basse fréquence pouvant augmenter sa perméabilité. En effet, les molécules d'insuline sont bien trop grosses pour passer comme cela à travers la peau.

- Le second se comporte comme un réservoir d'insuline appliqué sur la peau qui peut diffuser le principe actif pendant 12 heures.

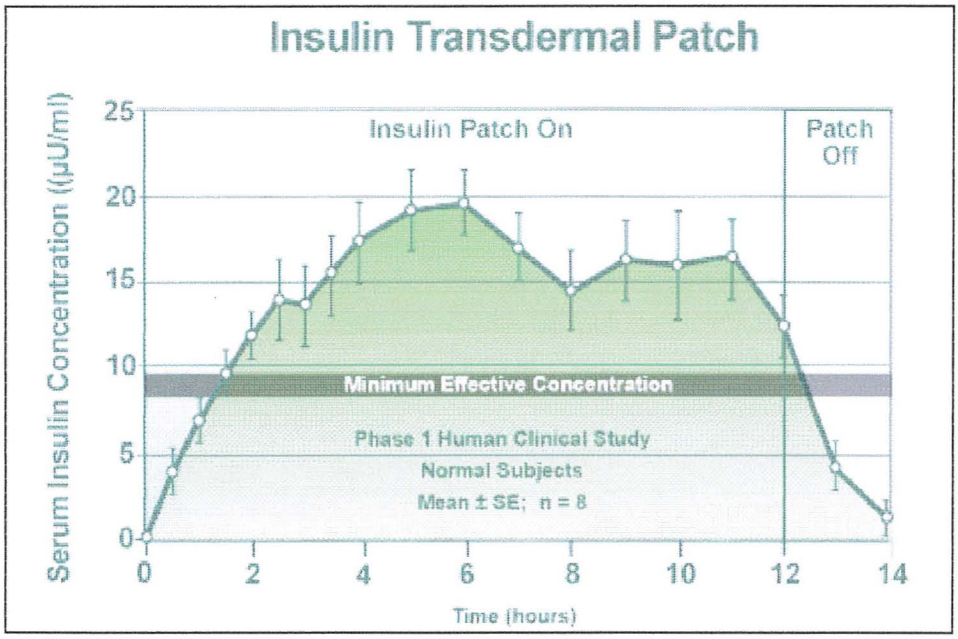


Figure 71 : insulinémie obtenue avec le patch

Cette firme travaille maintenant sur une version 24 heures.
Ce système peut délivrer de l'insuline basale à des taux réguliers mais nécessite un complément d'injection avant les repas. (231)
Ce projet est actuellement en phase I de l'étude clinique et sans résultats très probants.

4. L'insuline par voie orale

La voie orale est encore impossible par suite de la destruction de la molécule par les sucs digestifs. Des travaux sont en cours pour mettre au point des formes orales préservant l'intégrité de la molécule d'insuline au cours du transit digestif et assurant un passage digestif de quantité pharmacologiquement active.

La firme américaine NOBEX en partenariat avec GlaxoSmithKline développe un produit appelé HIM2 (hexyl-insulin-mono-conjugate-2). (232)

La HIM2 résulte de l'attachement de polymère oligomérique sur la lysine B29. Cette modification doit permettre à HIM2 :

- de résister à la dégradation des enzymes de l'estomac et de l'intestin
- d'être absorbé efficacement dans la circulation sanguine

Cette insuline orale suit la même voie que l'insuline secrétée par le pancréas c'est-à-dire libération dans la veine porte puis directement dans le foie ; elle serait donc plus physiologique.

D'après les données rapportées par le laboratoire NOBEX, cette insuline orale :

- diminuerait le risque d'hypoglycémie en évitant les pics d'insulinémies
- aurait une action rapide (Cmax atteinte dans les 30 minutes)
- pourrait être administré 15 minutes avant les repas

Cependant qu'en est-il de sa biodisponibilité est des effets à long terme ?

Une étude réalisée chez des diabétiques de type 1, a montré que HIM2 associée à une insuline basale permettait de contrôler l'hyperglycémie post-prandiale. (187)

Cette étude a aussi montré que HIM2 était sure et bien toléré par les patients.

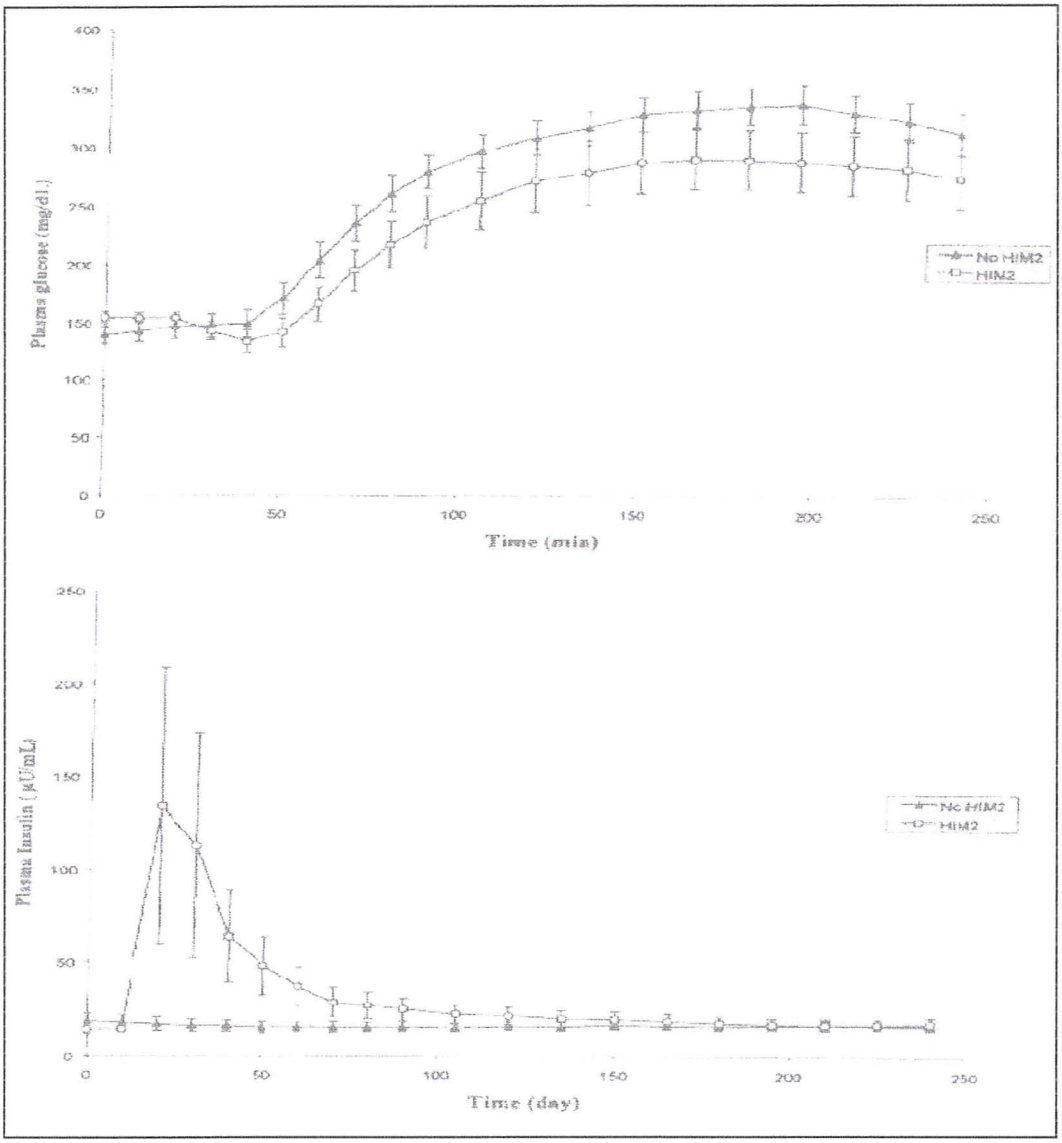


Figure 72: *Glycémies (A) et concentrations sanguines d'insulines (B) postprandiales.* (187)

(A) To est défini par le début du repas
(B) To correspond à l'administration de la dose (HIM2 ou non)

Elle est actuellement en phase 2 de développement.

Une autre approche pour cette insuline orale est développée par Emisphere Technologies avec des aminoacides non acylés qui vont servir de transporteurs pour l'insuline à travers les membranes.
Ce transporteur n'entamerait en rien l'intégrité de la membrane intestinale, ni la structure, ni les effets biologiques de la structure. (233)

Dans une étude récente, l'insuline orale a été combinée avec un transporteur, après administration orale l'insuline a été rapidement absorbée, avec des concentrations sanguines maximales atteintes dans un délai de 25 minutes. Aucun évènement défavorable sérieux n'a été rapporté et toutes les doses ont bien été tolérées. (188)

5. L'insuline par voie inhalée

Intérêt de la voie pulmonaire :

- Large surface d'absorption (140m^2)
- Accès facile à la circulation sanguine et lymphatique
- Permet d'administrer des peptides trop sensibles à l'acidité ou aux enzymes protéolytiques pour être absorbé par voie orale
- Facile d'utilisation, moins contraignante que l'injection sous-cutanée d'insuline
- C'est une voie d'absorption rapide car elle évite l'effet de premier passage hépatique

5.1. EXUBERA

Par un accord de collaboration, la compagnie Nektar est responsable de la fabrication des poudres fines et des inhalateurs employés par Pfitzer et Aventis dans le développement de leur dispositif appelé Exubera. (234)

Ce projet est actuellement le plus avancé. Il utilise une technique de poudre sèche permettant d'obtenir plus d'insuline par inhalation, une bonne stabilité à température ambiante et un moindre risque de contamination bactérienne.
La formulation contient des excipients notamment du mannitol qui stabilise l'insuline pendant l'aérosolisation et le stockage dans une chambre d'inhalation propre à l'appareil.
L'inhalation se fait par inspiration profonde au moment où le patient le décide.
Il existe des capsules de 1 et 3mg correspondant à 27.5 et 82.5 unités et équivalent à 3 et 9 unités d'insulines sous-cutanées. (189)

L'insuline humaine recombinante contenue dans ces capsules est combinée à 5mg de poudre d'excipients composée de mannitol, glycine, citrate de sodium. Ces capsules, à usage unique, sont insérées dans une fente (prévue à cet effet) du dispositif qui va libérer la poudre sèche sous la forme d'un nébulisât capturé par la chambre d'inhalation.

Une ou deux inhalations sont administrées avant les repas correspondant à 1mg (= 3 unités SC), ou 2mg (= 6 unités SC), ou 3 mg (= 9 unités SC), ou 4 mg (=12 unités SC), ou 6 mg (=18 unités SC). (190)
L'inhalateur est conçu pour un usage à long terme.
Utilisable aussi bien par les enfants que les adultes.

Résultat des études cliniques :

Cette poudre sèche a un début d'action plus rapide que l'insuline humaine en sous-cutanée. Elle a aussi une durée d'action plus longue (5 à 10 heures). Sa capacité à réduire les hyperglycémies post-prandiales est comparable aux injections sous-cutanées. (191)
L'utilisation du système Exubera a été testée en phase II dans une étude réalisée pendant douze semaines avec 73 patients diabétiques de type I. (190)

Deux groupes de diabétiques de type I (hommes et femmes confondus, d'une tranche d'âge entre 18 et 55 ans) ont été comparés.
Le premier groupe a reçu un traitement classique de 2 ou 3 injections par jour, le second groupe à quant à lui reçu de l'insuline inhaler en pré-prandial associé à une injection vespérale d'une insuline ultralente.
Les deux groupes ont surveillé leur glycémie 4 fois par jour.

Après 12 semaines :

- Les modifications de l'HbA1c étaient identiques dans les 2 groupes
- Les variations de la glycémie à jeun, de la glycémie post-prandiale ainsi que la fréquence et la gravité des épisodes d'hypoglycémies étaient identiques dans les 2 groupes.
- La fonction pulmonaire n'a pas été altérée par l'insuline à inhaler.
- L'insuline à inhaler a été nettement préférée par les patients et 82% des sujets du groupe insuline à inhaler ont décidé de poursuivre cet essai.

Cette étude montre que l'insuline inhaler pourrait remplacer les injections sous-cutanées post-prandiales chez les patients de type I.

Une deuxième étude menée par le même groupe de chercheurs que précédemment a montré des résultats semblables en utilisant le même protocole mais cette fois chez des diabétiques de type 2. (192)

L'administration d'Exubera chez les patients diabétiques de type 2 a amélioré le contrôle glycémique, a été bien toléré et n'a démontré aucun effet pulmonaire défavorable.

Une étude a été réalisée chez les diabétiques de type 2 afin d'évaluer le degré de satisfaction des patients en fonction de leur traitement. Elle a été réalisée entre un groupe de malades recevant Exubera et un autre auquel il a été administré de l'insuline en sous-cutanée. (193)

Au début et à la fin des douze semaines d'étude, les patients ont du remplir un questionnaire sur leur degré de satisfaction.
L'amélioration moyenne de satisfaction globale était plus grande avec l'insuline à inhaler qu'avec l'autre traitement.

L'association insuline à inhaler + injection vespérale sous-cutanée d'insuline est apparue offrir un confort, une facilité d'utilisation et une plus grande satisfaction globale que les 2 ou 3 injections quotidiennes d'insuline. Ceci permettrait aux patients de mieux accepter et suivre leur traitement.

Des résultats semblables on été obtenus avec un protocole similaire, un an plus tôt avec la même équipe de chercheurs mais cette fois avec des diabétiques de type I. (194)

Les essais cliniques pour le projet Exubera sont à l'heure actuelle en phase III. A ce stade, différentes études sont mises en œuvres apportant de nouveaux résultats. L'une d'elle a été effectuée durant 6 mois sur des patients présentant un diabète de type I.
Un groupe de patient a reçu Exubera avant les repas associée à deux injections d'insuline (une le matin et une le soir) et l'autre groupe a reçu 4 injections journalières sous-cutanée d'insuline. (195)

Résultat de l'étude:

- Diminution de l'HbA1c similaire dans les deux groupes
- Les patients ont préférés prendre Exubera dans un questionnaire sur leur niveau de satisfaction.
- La fréquence et nature des hypoglycémies étaient comparables.
- Les patients traités par Exubera ont développé des anticorps anti-insuline sans manifestations cliniques attribuables.
- Une toux modérée a été rencontrée plus fréquemment chez les patients traités par Exubera (25% contre 5%) mais cette dernière aurait diminué au cours de l'étude.
- De petites diminutions relatives dans un des essais sur la fonction pulmonaire (capacité de diffusion de l'oxyde de carbone) ont été rapportées dans le groupe traité par l'insuline à inhaler mais aucune conséquence clinique significative n'a été retrouvée pour le moment.

Les avantages à long terme d'un meilleur contrôle glycémique ont déjà été démontrés chez les diabétiques de type 2. Pourtant l'instauration du traitement à l'insuline est souvent trop tardive.

L'étude suivante établit une comparaison entre les patients traités avec de l'insuline à inhaler seule (1er groupe), des patients traités avec de l'insuline à inhaler + des antidiabétiques oraux (2ème groupe) et des sujets avec seulement des antidiabétiques oraux (3ème groupe). (196)
Cette étude a duré trois mois avec des patients présentant un diabète de type 2 et précédemment traités par des antidiabétiques oraux. Cependant malgré leur traitement ces patients n'ont pas un bon contrôle glycémique (HbA1C : 8%).

Résultats de l'étude :

- Diminution plus marquée de l'HbA1c dans le 1er groupe.
- Diminution de la glycémie post-prandiale significativement plus importante dans le 1er groupe.
- Davantage d'hypoglycémies dans le deuxième groupe.
- Des prises de poids chez les sujets du 1er et 2ème groupe.
- Des anticorps anti-insuline dans le groupe Exubera seule mais sans manifestations cliniques attribuables.
- Des résultas similaires sur les essais pulmonaires dans les trois groupes.
- Un niveau de satisfaction supérieur pour les personnes ayant pris l'insuline à inhaler.

Ainsi, chez les diabétiques de type 2 mal équilibré, Exubera seule ou en association a fourni un contrôle glycémique sensiblement meilleur comparativement aux patients traités avec des antidiabétiques seuls.

Une autre étude clinique de phase III a démontré qu'une thérapie associant Exubera (avant les repas) et une injection vespérale d'insuline à longue durée d'action peut fournir un contrôle glycémique semblable à un traitement conventionnel d'injections sous-cutanées d'insuline chez les diabétiques de type II. (197)

Comme dans les autres études, les patients sous Exubera ont développé des anticorps anti-insuline sans manifestations cliniques attribuables, une toux modérée qui a diminué progressivement au cours de l'étude, de petites diminutions relatives de la fonction pulmonaire (diminution de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone) mais une satisfaction en terme de traitement comparativement aux injections d'insuline.

5.2. AERx

Le projet Novo Nordisk Aradigm développe le principe d'une aérosolisation liquide délivrée grâce à un appareil dénommé AERx comportant un système électronique, qui ne permet l'inhalation que lors d'une inspiration adéquate. Celle-ci est facilitée par le dispositif qui ne va délivrer l'insuline que lorsque le volume et le débit inspiratoire du patient sont détectés par l'appareil comme étant dans les normes acceptables. (198, 199)

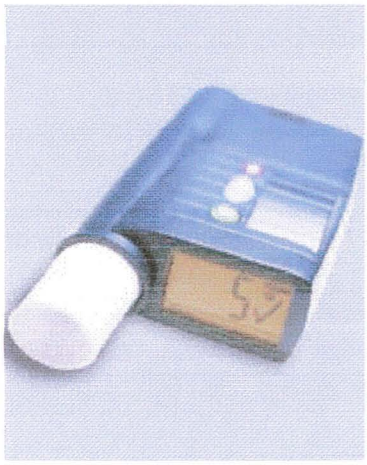


Photo 6 : Inhalateur AERx (200)

Le dispositif AERx permet un niveau élevé de précision de dose et la possibilité pour le patient de choisir la quantité d'insuline qu'il souhaite. Il garde aussi en mémoire la dose fournie précédemment. Les formulations sont empaquetées dans des blisters d'une capacité de 50µl à utiliser en une seule fois.

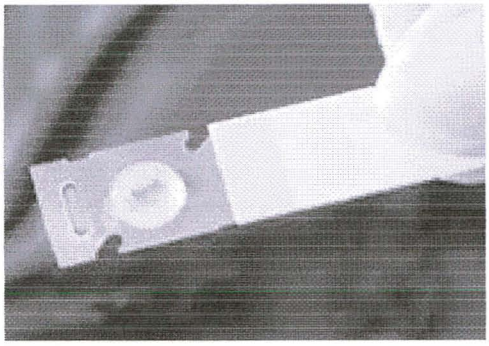


Photo 7: Capsule d'insuline AERx

Un piston perce le blister afin de permettre la libération d'insuline sous forme d'aérosol au moment de l'inspiration. (235)

Les études chez les sujets sains montrent que l'insuline est absorbée beaucoup plus rapidement avec le système AERx comparé aux injections sous-cutanées. Les concentrations maximales sont atteintes en 7-20 minutes avec le système AERx et en 100-120 minutes après injection sous-cutanée.

Chez le diabétique de type 1, l'efficacité hypoglycémiante reste équivalente que l'administration soit faite en voie inhalée juste avant le repas ou 30 minutes avant en sous-cutanée. (201)
D'autre part, l'insuline à inhaler est absorbée plus rapidement et en plus grande quantité chez les fumeurs. (202, 203)
Tandis que chez l'asthmatique elle est moins absorbée que chez les sujets sains.

5.3. Aerodose

Aerogen, un groupe pharmaceutique récent qui développe des dispositifs basés sur la technologie des générateurs d'aérosols, en collaboration avec la firme Medical System Distronic, développe un inhalateur d'insuline appelé Aerodose.
Ce dernier est un dispositif de la taille d'un téléphone portable conçu pour permettre au patient un confort d'utilisation.

Photo 8 : Inhalateur Aerodose (200)

Il faut incorporer dans le système des cartouches titrées pour l'ajustement de la dose en fonction des besoins de l'utilisateur (principe semblable aux cartouches utilisées pour les stylos à insuline).
Aerodose fonctionne sous un mode mécanique qui est synchronisé avec l'inspiration du patient. L'aérosol contient une plaque voûtée avec des trous préformés, entourée par un élément vibratoire. La vibration de cette plaque a comme conséquence la formation d'un nébulisât de gouttes fines.
L'aérosol est délivré durant les 4 premières secondes d'inhalation pour un flux inspiratoire supérieure à 10l/min, avec des particules de tailles comprises entre 3,6 et 3,8µm.

Plusieurs études ont comparé l'insuline à inhaler avec les injections sous-cutanées d'insulines. (200, 204)

- La pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'insuline à inhaler sont prédictibles et similaires aux injections sous-cutanées.
- Le temps pour atteindre le pic de concentration d'insuline est plus court avec Aerodose.
- La biodisponibilité relative de l'insuline à inhaler dans cette étude est de 21% (c'est la quantité d'insuline trouvée dans la circulation sanguine reflétant l'efficacité de l'inhalateur Aerodose et définissant la quantité d'insuline nécessaire pour obtenir une réponse clinique équivalente à celle de l'injection sous-cutanée).
- La biodisponibilité relative était constante indiquant qu'Aerodose délivre l'insuline de manière reproductible.
- Il n'y a pas eu d'effet notable sur la fonction pulmonaire.

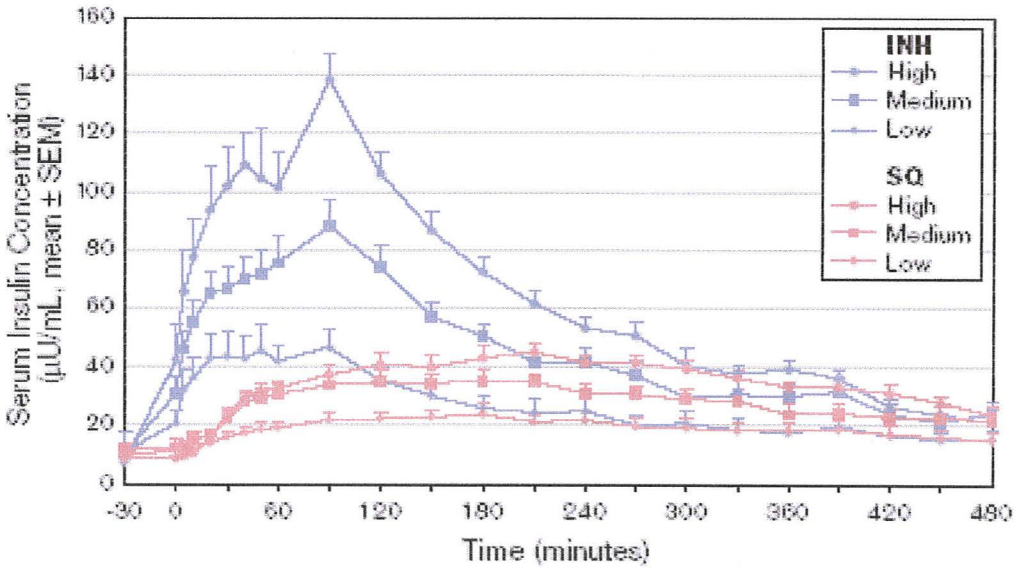


Figure 73: Pharmacocinétiques de l'insuline à inhaler et à injecter à différentes doses.

INH : Humulin® insuline délivrée par l'Aerodose.
SQ : Humulin® insuline délivrée par injection sous-cutanée.

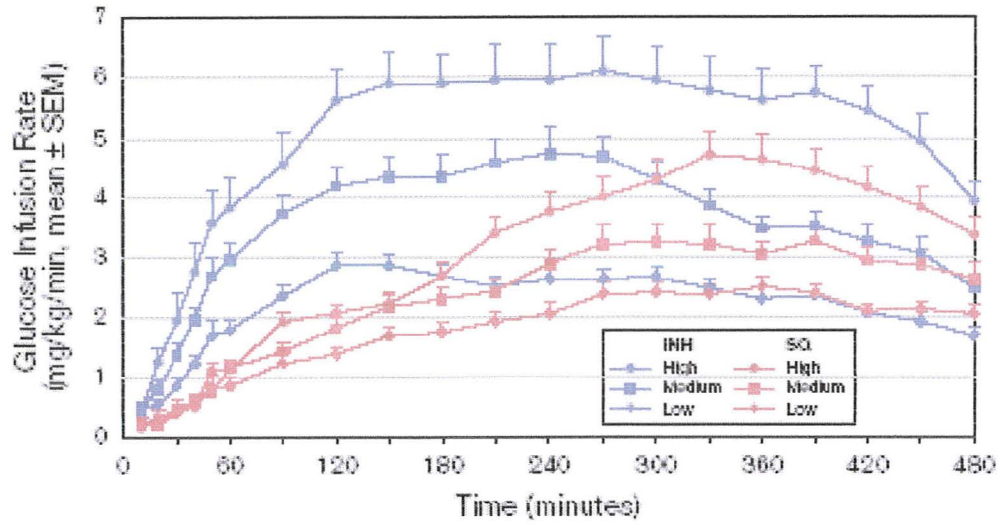


Figure 74: *Pharmacodynamiques de l'insuline à inhaler et à injecter à différentes doses.*(205)

5.4. Microdose Dry Powder Inhaler (MicroDose DPI)

Micodose technologies développe un inhalateur électronique de poudre sèche en collaboration avec les compagnies Elan Drug delivery et Qdose. Ces dernières sont chargées de la formulation d'insuline utilisée dans le dispositif. C'est le premier inhalateur complètement électronique. (206, 236)

Le système fonctionne sur le principe de piézo-électricité car l'inhalateur utilise la haute fréquence d'un vibrateur afin de disperser la poudre de principe actif à partir du blister.

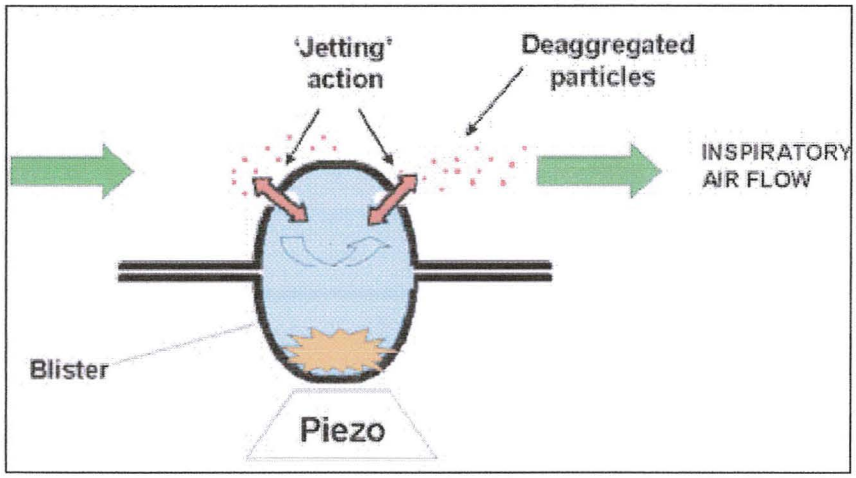


Figure 75: *Principe de fonctionnement de MicroDose* (236)

Les particules ainsi dispersées seront inhalées au moment de l'inspiration du patient mais uniquement quand celle-ci sera reconnue comme optimale par le système.

L'inhalateur est de petite taille (format de poche), léger, économique, facile d'utilisation et avec une reproductibilité dans la dose délivrée. Il délivrerait près de 85% de la dose d'insuline.

Figure 76: *Inhalateur MicroDose* (236)

Une étude clinique de phase I a été réalisée chez 18 volontaires sains de sexe masculin.
Les taux d'insuline sanguins et de glycémie ont été relevés après inhalation d'insuline pure ou d'une formulation d'insuline-trehalose et comparée à ceux obtenus après injection d'insuline en sous-cutanée.
L'absorption de l'insuline inhalée a été plus rapide avec un Tmax entre 37-39 minutes (selon la formulation) comparé à un Tmax de 102 minutes recueilli avec les injections d'insuline en sous-cutanée.

Ainsi, comme les autres insulines inhalées, ce dispositif semblerait adapté pour les administrations pré-prandiales d'insuline.

5.5. Air System

Dispositif co-développé par Alkermes et Lilly, utilise de la poudre sèche et délivre une dose fixe d'insuline.

Le projet utilise des particules poreuses d'une taille géométrique de 5 à 30 µm et avec une taille aérodynamique de 1 à 5 µm, ceci permettant une meilleure absorption.
L'insuline est associée à de la phosphatidylcholine, excipient dont les caractéristiques vont permettre malgré la grande taille géométrique des particules d'accéder aux alvéoles pulmonaires.

La grande taille géométrique et la petite taille aérodynamique des particules d'AIR system fournissent de nombreux avantages par rapport à d'autres formulations pulmonaires car les grandes particules exigent beaucoup moins de puissance pour la dispersion que de petites particules de la même masse.

Avec ce système, jusqu'à 50 mg de poudre peut être administré à chaque inhalation, ce qui est considérable comparé à des inhalateurs classiques existant sur le marché et utilisés dans le traitement de l'asthme comme les inhalateurs de poudres sèches DPIs (Dry Powder Inhaler) et les aérosols doseurs pMDIs (pressurized Metered Dose Inhaler).

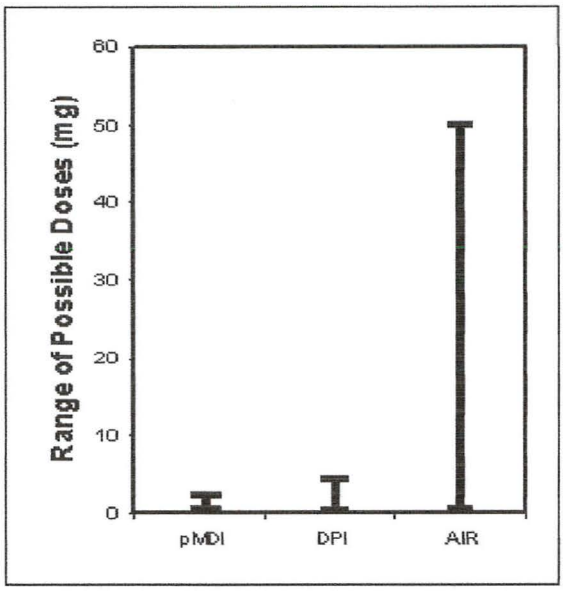


Figure 77: performance de délivrance de doses (mg) du dispositif AIR System comparativement à d'autres dispositifs d'inhalation.

La formulation AIR délivre jusqu'à 96% de la dose contenue dans les capsules (en raison de basses forces de cohésion des particules).

De plus, un pourcentage élevé de particules émises sont déposées dans le poumon profond puisqu'elles sont également aérodynamiquement petites.

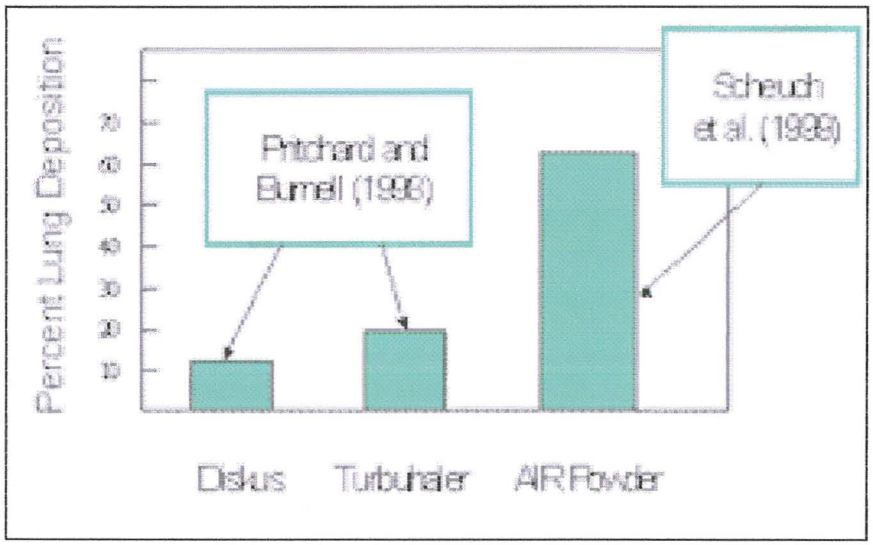


Figure 78: histogramme comparant le dépôt de particules permis par le procédé AIR System à d'autres systèmes inhalateurs.

Les avantages de ce système combinent :

- Une petite dimension (taille d'un stylo à insuline
- Une facilité d'utilisation
- Un coût relativement faible

Chaque dispositif comporte une chambre de dispersion et un système de perforation de la capsule. L'inhalateur est réutilisable et comprend deux versions (capsules faiblement/fortement dosées).

Une étude a été réalisée sur des rats avec deux formulations de poudres sèches d'insuline :

- ✓ Une rapide = Air fast acting, dont la durée d'action serait de trois heures.
- ✓ Une lente = Air slow acting dont la durée d'action serait de 18 heures.

Une scintigraphie pulmonaire a montré que 60 à 70% de la dose se déposait dans les poumons et ceci indépendamment de la manière dont respirait l'animal.

La pharmacocinétique de Air fast acting se rapprocherait de l'analogue lispro avec un début d'action en moins de 10 minutes, un pic à 60 minutes et une durée d'action d'environ 3 heures. Les essais réalisés chez l'homme ont montré une efficacité comparable à celle de l'insuline rapide, sans incident sur le risque hypoglycémique et avec une bonne tolérance pulmonaire.

Duration of action		Duration of action	
AIR fast-acting	3.0 hours	AIR slow-acting	18 hours
Human R	1.0 hours	Human L	4.6 hours

Tableau 13: Insulines inhalées AIR fast acting et Air slow acting

Les essais cliniques de phase I sont attendus. (207)

5.6. Technosphere-insulin

La Pharmaceutical Discovery Corporation a développé une formulation de poudre sèche appelée Technosphère-insulin comprenant une hormone humaine recombinante associée à un dérivé de la diketopiperazine servant d'excipient.

L'assemblage de la formulation est réalisé à un pH bas pour permettre une dissolution et un relargage rapide de l'insuline au niveau de la surface alvéolaire (pH neutre).

Technosphère-insulin est utilisé avec un inhalateur portant le nom de Medtone.

En 2000, une étude préliminaire a été réalisée avec technosphère chez des volontaires sains.
Steiner et al, ont comparé l'inhalation de 100 UI de Technosphère insuline par rapport à l'injection sous cutanée de 10 UI d'insuline et par rapport à l'injection IV de 5 UI d'insuline régulière chez 5 volontaires non-fumeurs de sexe masculins. (208)

L'activité hypoglycémiante de Technosphère se situerait entre l'activité de l'insuline administrée en IV et l'activité de l'insuline administrée en sous-cutanée.

Le début d'action du dispositif se rapprocherait de celui de l'insuline administrée en IV avec un Tmax de 13 minutes. Ce qui laisse suggérer une utilisation possible pour remplacer les administrations pré-prandiales d'insuline rapide (SC).

Une autre étude comparative entre l'action de Technosphère et celle de l'insuline humaine a été réalisée chez des diabétiques de type 2.
Technosphère insuline aurait eu un début d'action plus rapide et une plus courte durée d'action. (209)

5.7. Bio Air

Le système Bio Air du laboratoire Bio Santé est basé sur le principe d'ajout aux formulations médicamenteuses de nanoparticules de phosphate de calcium (PAC : composé normalement présent dans les os et les dents) qui améliorerait la délivrance des peptides tels que l'insuline en raison de leur taille microscopique. De plus, le PAC est non toxique et biodégradable. Ce système aurait l'avantage de potentialiser l'effet biologique de l'insuline, sans que pour le moment ce mécanisme soit expliqué. (229)

Nom	Type d'insuline	Fabriquant	Phase de l'étude clinique
AERx	Inhalée	Aradigm Corp. et Novo Nordisk	III
Aerodose	Inhalée	Aerogen Inc. et Disetronic Medical Systems	II
Air System	Inhalée	Alkermes et Eli Lilly	I
Bio-Air	Inhalée	BioSante	Pré-clinique
Exubera	Inhalée	Pfizer, Aventis, Nektar	III
MicroDose DPI	Inhalée	MicroDose Technologies, Elan Drug Delivery, QDose	I
Technosphère	Inhalée	Pharmaceutical Discovery	II
Oralin	Orale	Generex Biotechnology, Eli Lilly	II
Patch	Patch	Altea Development Corporation	I

Tableau 14 : Récapitulatifs des différents nouveaux dispositifs d'administrations de l'insuline.

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive en rapport avec une insulinorésistance qui reste stable dans le temps et un déficit de l'insulinosécrétion qui s'aggrave au fil des années.

Le diabète de type 2 mal ou insuffisamment traité, est responsable de complications graves, dont les conséquences humaines et financières sont dramatiques.

L'incidence de ces complications est fonction notamment de la durée et de l'importance de l'hyperglycémie chronique. Il a été clairement démontré que le risque de survenue de complications vasculaires est corrélé avec le taux d'HbA1c.

L'insuline fait partie de l'arsenal thérapeutique du diabète et doit être utilisée plus précocement . Elle doit être présentée au patient, et ce dès le début du diabète, comme une arme thérapeutique qui pourra être un jour utilisée afin de contenir l'HbA1C dans la zone de sécurité.

Lorsque sous traitement antidiabétique oral, comportant une bithérapie à posologie maximale, l'hémoglobine A1c dépasse constamment 8%, il faut absolument recourir à l'insulinothérapie.

L'administration d'insuline constitue un aspect important du traitement, elle ne devrait pas être perçue comme attestant un diabète plus grave mais bien comme un pas vers un meilleur contrôle.

Les insulines maintenant disponibles permettent d'approcher un profil insulinémique plus physiologique permettant la mise en place d'une insulinothérapie où le traitement s'adapte au mode de vie du patient et non pas l'inverse.

Ces nouvelles insulines permettent d'obtenir un meilleur contrôle glycémique, moins d'hypoglycémies et de prise de poids.
Cependant, nous avons peu de recul, seulement une dizaine d'années par rapport aux insulines traditionnelles, et leur coût est plus élevé.

Le marché du traitement de cette pathologie est et sera porteur et intéresse les laboratoires pharmaceutiques qui se spécialisent dans la conception de nouveaux dispositifs d'administration de l'insuline.

L'insuline par voie inhalée, projet le plus avancé, pourrait être utilisé pour les besoins prandiaux, de part son profil cinétique, ne nécessitant plus alors qu'une injection quotidienne d'insuline prolongée.
Ce qui serait un énorme progrès en matière de qualité de vie pour de nombreux patients.

Ces nouveaux dispositifs d'administration de l'insuline devront être toujours plus performants afin d'améliorer l'acceptabilité du traitement insulinique.

Ces nouveaux dispositifs d'administration de l'insuline devront être toujours plus performants afin d'améliorer l'acceptabilité du traitement insulinique, par une simplification de la thérapeutique et une amélioration de la qualité de vie du patient.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 4 avril 2005

LE DOYEN

P. DEMENGE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R.
DE
PHARMACIE
GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DU MEMOIRE

DOCTEUR P. FAURE

BIBLIOGRAPHIE

1. Perlemuter G, Livre endocrinologie, diabétologie, nutrition, collection Med-line, édition 2001-2002, p237-238.
2. Buysschaert M, livre diabétologie clinique, De Boeck université édition.
3. Le moniteur des pharmacies : diabète de type 2
4. Recommandation pour la pratique clinique de l'ANAES, texte des recommandations, janvier 1999
5. F.Gimenez, M. Brazier, J .Calop, T.Dine, L.Tchiakpe. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson, 2ème édition. P387-397.
6. Documentation des laboratoires de actos et avandia
7. Tchobroutsy G., Slama G., Assan R., Freychet P. Traité de diabétologie, édition Pradel 1990.
8. Ganong W. Physiologie médicale, traduction de la 19ème éditions américaine, De Boeck université édition, 2001, section IV, chapitre 19 p318-324.
9. Lautier C., Génétique moléculaire de la résistance à l'insuline et des maladies associées en pathologie humaine cf dossier
10. Communiqué de presse conjoint OMS/fédération internationale du diabète, « il faut agir contre le diabète ». Genève 5 mai 2004.
11. BEH n°20-21/2002. Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. D.Simon Service de diabétologie hôpital de la Pitié Paris Inserm U-258 Villejuif-E.Eschwege, Inserm U-258 Villejuif.
12. Sarah Wild. Et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 200. Diabetes Care. 2004; 27: 1047-53
13. Congrès de la Fédération internationale du Diabète, août 2003.
14. Enseignement intégré de la faculté de Grenoble.
15. « insulin ». In : "martindale The complete Drug Reference" 33rd ed. The pharmaceutical Press, London2002; 324-332
16. L. Perlemuter , J.L. Selam,G. Collin de l'Hortet. Diabète et maladies métaboliques. Masson 4ème éditions. P95.
17. Documentation laboratoire Novo Nordisk. 2004.
18. G.M. Lidouren-Merle, S. Galina, P. Gard, V. Ratsimbazafy: « Diabète de type I, les aspects pratiques de son traitement « . Actualités pharmaceutiques, n°38, mars 2000.
19. A.Grimaldi. Comment je conseille aux diabétiques insulinodépendants d'adapter leurs doses d'insulines. EQUILIBRE- N°210, juin 1999, p19-21
20. A.Grimaldi, A. Hartemann-heurtier. Diabète insulinodépendant. La revue du Praticien.- vol50, N°13, 1er septembre 2000, p1473-1484.
21. G. Tchobroutsky, G. Slama, R. Asson, P. Freychet. Les échecs des traitements par antidiabétiques oraux. Traité de diabétologie. Edition Pradel, 1990 : 737-40.
22. M.P.Hermans. Louvain Med.118;S2-S8, 1998.
23. David R.Owens. New horizons – Alternative routes for insulin therapy. Nat Rev Drug Discov, 2002. 1 (7): p53O
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.

25. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al.Comparison ofinsulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992;327:1426-1433.
26. Johnson JL,Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A metaanalysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 1996;156:259-264.
27. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin,and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med.*1998;128:165-175.
28. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-396.
29. Rosenfalck AM,Thorsby P, Kjems L, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol.* 2000;37:41-46
30. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1997;157:1249-1255.
31. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue.*Clin Ther.* 1997;19:62-72.
32. B. Charbonnel, l'insulinothérapie pour un meilleur équilibre glycémique, Impact médecine, octobre 2003, p4-6
33. Bolli GB-Owens Dr, Insulin glargine. The Lancet 2000 ;356 : 443-445
34. P. Chanson, J.Timsit, B.Charbonnel, données actualisées de l'UKPDS: implications pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2, Médecine thérapeutique/Endocrinologie et reproduction. Volume 2, Numéro 3 ; 207-16, Mai-juin 2000, revue : traitement du diabète de type 2.
35. Stratton IM and al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000 Aug 12; 321(7258):405-12.
36. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352, 837-853 (1998).
37. Turner R, Holman R, Lessons from UKPDS. Diabetes research and clinical practice 1995;28:28 (suppl):s151-s157
38. Effects of intensive blood-glucose control with metformine on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)Lancet 352, 854-865 (1998)
39. Sulfonylurea Inadequacy: Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in UKPDS study (UKPDS 57) Diabetes Care. 2002 Feb; 25: 330-336
40. Weill A, Ricordeau P, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. Modalities of follow-up on non-insulin treated diabetics treated in metropolitan France in 1998. Diabetes Metab. 2000;26 Suppl 6:39-48

41. Vauzelle-Kervroedan F, Cherou-Debregeas S, Forhan A, Fender P, Eschwege E. Totally reimbursed care for type 2 diabetes in 1994: characteristics and follow-up. Diabetes Metab. 2000; 26 Suppl 6:55-62
42. Caisse Nationale d'assurance Maladie. Programme de santé publique : Diabète de type 2 (Rapport sur la prise en charge des diabétiques exclusivement traités par hypoglycémiants oraux en 1998). 1999 13 Octobre 1999.
43. B.Detournay et coll. Managing type 2 diabetes in France : the Ecodia Survey. Diabetes and metabolism, 2000,26, 363-369.
44. Ciszak E, Beals JM, Frank BH, et al. Role of C-terminal B-chain residues in insulin assembly : the structure of hexameric LysB28ProB29-human insulin. Structure 1995; 3: 615-22
45. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulinlispro. N Eng J Med 1997 ; 337 : 176-83
46. Johnson MD, White JR, Campbell RK. Insulin therapy in the era of insulin analogs. U.S. Pharmacist 1996; 21:HS35-HS44
47. Noble SL, Johnston E, Walton B. Insulin lispro: a fast-acting insulin analog. Am Fam Physician. 1998 Jan 15; 57(2):279-86, 289-92.
48. lilly documentation.
49. Physicians' desk reference. Montvale, N.J.: Medical Economics, 1997:1488-90,1846-7.
50. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. Diabetes 199 Mar; 43: 396-402
51. Woodworth J., Howey D, Bowsher R, et al. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin (K): dose-ranging vs humulin R (H). Diabetes 1993 May; 42 Suppl. 1: 54 A
52. Trautmann ME. Effect of the insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] on blood glucose control. Horm Metab Res 1994 Dec; 26: 588-90
53. Anderson Jr JH, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of post-prandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Diabetes 1997 Feb; 46: 265-70
54. Anderson Jr JH, Brunelle RL, Keohane P, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia i patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1997 Jun; 157: 1249-55
55. Anderson Jr JH, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Clin Ther 1997; 19 (1): 62-72
56. Pfützner A, Küstner E, Forst T, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996; 104 (1): 25-30
57. Vignati L, Brunelle RL. Treatment of 722 patients with type II diabetes with insulin lispro in a 6 month crossover study. Diabetes 1995 May; 44 Suppl. 1: 229 A
58. Vignati L, Anderson JH, Brunelle RL, et al. Improvement of glycemic control with the rapidly absorbed lispro insulin analog in type I diabetes. Diabetologia 1994 Aug; 37 Suppl. 1: A78

59. Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus : importance of aprpriate repllacement of basal insulin ans time-interval injection-meal. Diabet Med 1998; 15: 592-600.
60. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337:176–83.
61. Anderson JH Jr, Brumelle RL, Kovisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycaemia and frequency of hypoglycaemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Diabetes 1997; 46:265–70.
62. Lalli C, Ciofetta C, del Sindaco P, et al. Long term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog Lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 468–77.
63. Colombel A, Murat A, Krempf M, Kuchly-Anton B, Charbonnel B. Improvement of blood glucose control in type 1 diabetic patients treated with lispro and multiple NPH injections. *Diabet Med* 1999; 16:319–24.
64. Raskin P, Riis A, Guthrie RA, Jovanovic L, Leiter L. Use of insulin aspart, a fast acting insulin analog, as the meal time insulin in the management of patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23:583–88.
65. W. Berger, J.J. Grimm : Insulinothérapie : comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline, Masson, 1999.
66. H. Hanaire-Broutin, V. Melki, S. Bessières-Lacombe, J-P. Tauber : « Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type I diabetic patients on intensified treatment », Diabetes care, volume 23, n°9, septembre 2000
67. Ciofetta M., Lalli C, Del Sindaco P et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood gluose to HbA1c in type 1 dabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. Diabetes Care 1999; 22:795-800
68. Physicians' desk reference. Montvale, N.J.: Medical Economics, 1997:1488-90,1846-7
69. Eli Lilly and company. Humalog®. Insulin lispro injection (rDNA origin). Indianapolis, 1996
70. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. Diabetes 1999 Mar; 43: 396-402
71. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] in IDDM. Diabetologia 1994 Jul; 37: 713-20
72. Jacobs MAJM , Kanc K, Keulen E, et al. The metabolic efficacy of lispro insulin analogue in a multiple injection (MIT) regimen. Neth J Med 1995 Dec; 46: A37-8
73. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al. [Lys(B28), Pro(B29)] – human insulin : effect of injection time on postprandial glycemia. Clin Pharmacol Ther 1995 Oct; 58: 459-69
74. Trautmann ME. Effect of the insulin analogue [LYS(B28),PRO(B29)] on blood glucose control. Horm Metab Res 1994; 26:588-90.
75. Bignati L, Anderson J, Brunelle R, Jefferson F, Richardson M. Improvement of glycemic control with the rapidly absorbed lispro analog

in type 1 diabetes. In: Abstracts of the 30th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 1994;37(Suppl 1):A78.
76. Eli Lilly and company. Humalog®. Insulin lispro injection (rDNA origin). Indianapolis, 1996
77. Antsiferov M, Woodworth JR, Mayorov A, et al. Lower within patient variabiliy in postprandial glucose excursion with lispro insulin analog compared with regular insulin. Diabetes 1995; (suppl 1) : 214A
78. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. Diabetes 199 Mar; 43: 396-402
79. R.L. Brunelle, J. Llewelyn, J.H. Anderson, E.A.M. Gale , A. Koivisto : « Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes », Diabetes care, volume 21, n°10, octobre 1998.
80. Peragallo-Dittko V, Godley K, Meyer J. A core curriculum for diabetes education. 2d ed. Chicago: American Association of Diabetes Educators, 1993:351-72.
81. Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH, et al. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycaemia patients with type 1 diabetes. Diabet Care 1998; 21: 1726–31.
82. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycaemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1607–11.
83. Brunelle RL, Llewelyn J, Vignati L, e al. Humalog reduces the incidence of severe hypoglycemia in IDDM patients. Diabetologia 1997; 40 Suppl. 1: 61 A
84. Brunelle RL, Symanowski S, Anderson Jr JH, et al. Less nocturnal hypoglycemia with insulin lispro in comparison tu human regular. Diabetes 1995 May ; 44 Suppl.1 : 111A
85. Holcombe J, Zalani S, Arora V, et al. Insulin lispro results in less nocturnal hypoglycemia compared with regular human insulin in adolesents with type 1 dbetes. Diabetes 1997; 46 Suppl. : 103A
86. Tuominen JA, Karonen SL, Melamie, et al. Exercise-induced hypoglyceamia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analog. *Diabetologia* 1995; **38:** 106–11.
87. W. Berger, J.J. Grimm : insulinothérapie : comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline, Masson, 1999
88. Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. Diabetologia 1995; 38:106-11
89. Lassmann-Vague, A. Basdevant, G. Cathelineau, P.Fenichel, D. Laborde, D. Mouroux, M. Pinget, C. Tchobroutsky, D. Unal, A. Vambergue. Grossesse et contraception chez la femme diabétique. Diabète gestationnel. Recommandation de l'Alfediam.1996.
90. Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S: Immunologic effects of insulin lispro [Lys(B28), Pro (B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. Diabetes 45: 1750–1754, 1996

91. Balsells M, Corcoy R, Mauricio D, Morales J, Garcia-Patterson A, Carreras G, Puig-Domingo M, de Leiva A: Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 20:1172–1175, 1997
92. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22:1422-1427
93. A. Bhattacharyya, S. Brown, S. Hughes and P.A. Vice . Insulin lispro and regular insulin in pregnancy.Q J Med 2001; 94: 255-260
94. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C, ed. Handbook of Psychology and Diabetes. London, Gordon & Breach, 1994:111–32
95. W.D. Lougheed, B. Zinman, T.R. Strack, B.H. Frank: "chemical stability of insulin lispro in insulin infusion system", Diabetes, Abstract book: 56th Annual meeting, volume 45, supplement 2, A 198, 730, 1996
96. W.D. Lougheed, B. Zinman, T.R. Strack, L.J. Janis, A.B. Weymouth, E.A. Bernstein, A.M. Korbas, B.H. Frank: " stability of insulin lispro in insulin Infusion System", Diabetes Care, volume 20, n°7, juillet 1997.
97. R. Renner, A. Pfutzner, M. Trautmann, O. Harzer, K. Sauter, R. Landgraf: „ Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment", Diabetes care, volume 22, n°5, mai 1999.
98. Radziuk JR, Bradley B, Welsh L, et al. Neutral protamine lispro : activity profile of s.c. administration with and without admixture of soluble lispro. Diabetologia 1996; 39 (1 suppl. 1): A224
99. Rave K, Heinemann L, Puhl L, et al. Premixed formulations of insulin lispro: activity profiles in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22 (5): 865-6
100. Heise T, Weyer C, Serwas A, et al. Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin. Diabetes Care 1998; 21 (5): 800-3
101. Rave K, Heinemann L, Puhl L, et al. Premixed formulations of insulin lispro: activity profiles in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22 (5): 865-6
102. Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 1999 ;22 (3) : 459-62
103. Malone JK, Arora V, Woodwarth JR, et al. Improved glycemic control with Humalog® Mix75/25 after a standart test meal in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2000; 22: 222-30
104. Malone J, Yang H, Woodworth JR, et al. Humalog®Mix25 offers better and more consistent mealtime control in patients with type 1 and type 2 diabetes than human insulin 30/70. Diabetes Metab 2000; 26: 481-7
105. Roach P, Trautmann M, Arora V, et al. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro Mix25 and insulin lisproMix50. Clin Ther 1999; 21(3): 523-34
106. Brash PD, Shaw K, UK Humalog Mix25 Study Group. Reduced nocturnal hypoglycemia with twice daily insulin lispro low mixture compared to human insulin 30/70 in patients with type 2 diabetes; Diabet Med 2001; 18 (2 Suppl.): 15

107. Pein M, Deibler J, Roach P, et al. Improved glucose control following administration of a 75% insulin lispro/25% NPL mixture in patients with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2000; 50 (1 Suppl.) : S220
108. Dr Nathalie Chastang. La macroangiopathie. Impact médecin. N°565. 1er février 2002. p12-15
109. L. Perlemuter, JL. Selam, et al. Diabète et maladies métaboliques. Masson 4ème édition. P261-270
110. Dr Sophie Jacqueminet. La rétinopathie diabétique. Impact médecin n° 565. 1er février 2002 ; p4-5.
111. Dr Nathalie Chastang. La néphropathie. Impact médecin. N°565. 1er février 2002. p5-6
112. L. Perlemuter, JL. Selam, et al. Diabète et maladies métaboliques. Masson 4ème édition. P225-228
113. Dr Sophie Jacqueminet. La neuropathie diabétique. Impact médecin n° 565. 1er février 2002 ; p7-9
114. L. Perlemuter, JL. Selam, et al. Diabète et maladies métaboliques. Masson 4ème édition. P233-244
115. Dr Sophie Jacqueminet. Le pied diabétique. Impact médecin n° 565. 1er février 2002 ; p9-12
116. L. Perlemuter, JL. Selam, et al. Diabète et maladies métaboliques. Masson 4ème édition. P247-253
117. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P *et al.* Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 795–800.
118. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C *et al.* Effects of the short-acting insulin analog [LYS (B28),PRO (B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 945–52 .
119. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P *et al.* Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 795–800.
120. Geremia B. Bolli. Insulin treatment and its complications. Textbook of diabetes. Third editions. Chapter 43.
121. Brange J, Owens DR et al. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. Diabetes Care 1990 ; 13 : 923-54
122. Kurtzhals P, Schäffer L et al. Correlations of Receptor Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes 2000 ; 49 : 999-1005.
123. Home PD, Barriocanal L et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 199-203.
124. Heinemann L, Kapitza C et al. Time-action profile of the insulin analohue B28Asp. Diabetic Med 1996; 13: 683-4.
125. Kang S, Brange J et al. Absorption kinetics and action profiles of subcutaneously administered insulin analogues (AspB29, GluB27, AspB10, AspB28) in healthy subjects. Diabetes Care 1991; 14: 1057-65.
126. Mudaliar SR et al. Insulin aspart : a fast acting analog of human insulin. Diabetes Care 1999; 22: 1501-6.

127. Heinemann L, Weyer C et al. Comparison of the time action profiles oh U40- and U100-regular human insulin and the rapid acting insulin analog B28Asp. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105: 140-4.
128. Heinemann L, Rauhaus M et al. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapiding acting insulin analog Insulin Aspart. Diabetes Care 1998; 21: 1910-4.
129. Lindholm A, McEwen J et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 641-59.
130. Brunner GA, Hirschberger S et al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetic Med 2000 ; 17 :371-5.
131. Rosenfalck AM, Thorsby P et al. Improved post prandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. Acta Diabetol 2000; 37: 41-6.
132. Home PD, Lindholm A et al. Improved glycemic control with insulin aspart. A multicenter randomized double-bind crossover trial in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1998; 21: 1904-9.
133. Raskin P, Guthrie R et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 583-8.
134. Home PD, Lindohlm A et al. Insulin aspart versus human insulin in the management of long term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Diabetic Med 2000; 17: 762-70.
135. Bode B *et al.* Comparison of insulin aspart to buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care 2002; 25: 439-44.
136. Bode B *et al.* Efficacy, safety and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24:69-72
137. Jacobsen LV, Sogaard B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56:399-403.
138. Weyer C, Heise T et al. Insulin aspart in a 30 /70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. Diabetes Care 1997; 20: 1612-4.
139. Hermansen K, Vaaler S et al. Biphasic insulin aspart 30 improves postprandial glycemic control. Diabetes 2001, 50(2):A95.
140. Boehm B, Home P et al. Biphasic insulin aspart and biphasic human insulin compared in type 2 diabetic subjects. Diabetologia 2001, 44 (suppl 1): A210
141. McSorley PT, Bell PM, Jacobsen LV et al. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind cross-over study in adults with Type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2002; 24(4):530-9.
142. Hermansen K, Vaaler S, Madsbad S et al. Postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart in patients with type 1 diabetes. Metabolism 2002; 51(7): 896-900
143. Boehm B, Home P, Råstam J, Keiding J. Safety and efficacy of long term exposure to biphasic insulin aspart compared with biphasic human

insulin in people with Type 2 diabetes Diabetologia 2003;46(Suppl.2):A269
144. New long-acting insulin available. *Mayo Clin Health Lett* septembre 2001 ; 19 (9) : 4.
145. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM. Insulin glargine. *Drugs* février 2000 : 59 (2) : 253-60 ; discussion 261-2.
146. Rosenstock J, Schwartz SF, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. *Diabetes Care* avril 2001 ; 24 (4) : 631-6.
147. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* novembre 2000 ; 23 (11) : 1666-71
148. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* août 2000 ; 23 (8) : 1137-42.
149. Owens dr et coll. Pharmacokinetics of 125 I-labeled insulin glargine in healthy men. Comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injections sites. Diabetes care 2000; 23: 813-819.
150. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 5 août 2000 ; 356 (9228) : 443-5.
151. Buse J. Insulin glargine (HOE901): first responsibilities: understanding the data and ensuring safety. *Diabetes Care* mai 2000 ; 23 (5) :576-8.
152. Koda-Kimble MA, Carlisle BA. Diabetes mellitus. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 7e éd. Vancouver : Applied Therapeutics, 2001 : 48.
153. McEvoy GK, réd. *American hospital formulary service. Drug information 2001.* Bethesda, MD : American Society of Hospital Pharmacist, 2001: 2988-90.
154. Heise T. et coll. No evidence for accumulation of insulin glargin : a multiple injection study in patients with type 1 diabetes . Diabet. Med 2002; 19:490-495
155. Fritsche A . et coll. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bed time NPH insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomised, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 952-959
156. Standl E. et coll. Morning versus bedtime insulin glargine in combination with glimepiride : no difference in incidence of nocturnal hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. ADA 2003. Diabetes 2003;vol 52, suppl 1:poster n°574
157. Lepore M. et coll. 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 :2142-2148
158. R.E. Ratner, I.B. Hirsch, T.E. Mecca, C.A. Wilson : « efficacy and safety of insulin glargine in subjects with type I diabetes: A 28 week randomised, NPH insulin-controlled trial », Diabetes, Abstract book, volume 48, supplement, 59th Scientific sessions, Tuesday, june 22, 1999, A 123, 0516.

159. T.R. Pieber and al. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type I diabetes. Diabetes Care, volume 23, n°2, février 2000.
160. R.E. Ratner and al. Less Hypoglycemia With Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes. Diabetes Care, volume 23, n°5, mai 2000.
161. H. Yki-Järvinen, A. Dressler, M. Ziemen. 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. Diabetes Care, Volume 23, n° 8, Août 2000, p 1134.
162. R. Becker, A. Frick, C. Kapitza et al. Pharmacodynamics (PD) and Pharmacokinetics (PK) of Insulin Glulisine Compared with Insulin Lispro (IL) and Regular Human Insulin (RHI) in Patients with Type 2 Diabetes. Abstract 503. 64th Annual Scientific Sessions June 4-8, 2004.
163. L. Nosek,R. Becker, A. Frick et al. Prandial Blood Glucose Control with Pre- and Post-Meal Insulin Glulisine Versus Regular Human Insulin. Abstract 588. 64th Annual Scientific Sessions June 4-8, 2004
164. S. Garg, J. Rosenstock, K. Ways. Efficacy and Safety of Post-Meal Insulin Glulisine (GLU) Compared with Pre-Meal Regular Human Insulin (RHI) in a Basal–Bolus Regimen with Insulin Glargine. Abstract 529. 64th Annual Scientific Sessions June 4-8, 2004.
165. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 Oct;27(10):2363-8.
166. A. Frick, F. Burger, H. Scholtz. Time–Action Profile of Insulin Glulisine (GLU) versus Regular Human Insulin (RHI) and Insulin Lispro (IL) in Obese Subjects. Abstract 526. 64th Annual Scientific Sessions June 4-8, 2004.
167. T. Danne, K. Rave, C. Bittner. Pharmacokinetics and Safety of Insulin Glulisine in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Abstract 2538. 64th Annual Scientific Sessions June 4-8, 2004
168. H. Hanaire-Broutin, D.Schumicki et al. Safety of Insulin Glulisine Compared with Insulin Aspart Administered by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII). Abstract 15-OR. 64th Annual Scientific Sessions June 4-8, 2004.
169. Rakatzil, Seipke G, Eckel J. [LysB3,GluB29] insulin : a novel insulin analog with enhanced beta-cell protective action. Biochem Biophys Res Commun 2003; 310 : 852-9.
170. Kurtzhals P, Schäffer L, Søresen A, et al. Correlations of reception binding and metabolic and mitogenic potentials of insulin analogues designed for clinical use. *Diabetes* 2000; **49:** 999–1005.
171. Markussen J, Havelund S, Kurtzhals P, et al. Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted actions in pigs. *Diabetologia* 1996; **39:** 281–88.
172. Kurtzhals P. Havelund S, Jonassen I, Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci* 1997; **86:** 1365–68.
173. **Philippe Vague, MD, PHD, Jean-Louis Selam, MD, Svein Skeie, MD and al.** Insulin Detemir Is Associated With More Predictable Glycemic Control and Reduced Risk of Hypoglycemia Than NPH Insulin in Patients

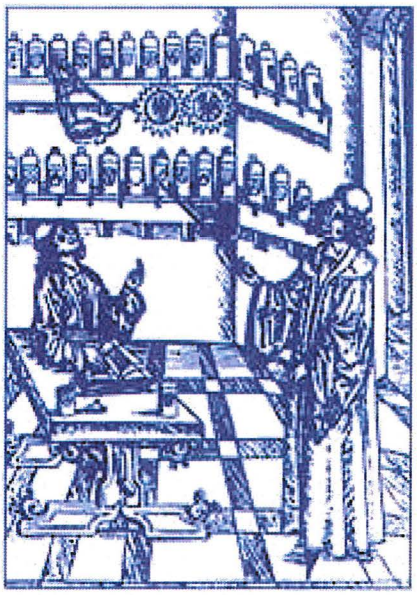
With Type 1 Diabetes on a Basal-Bolus Regimen With Premeal Insulin Aspart. *Diabetes Care* 26:590-596, 2003
174. Strange P, McGill J, Mazzeo M: Reduced pharmacokinetic (PK) variability of a novel, long-acting insulin analog (Abstract). *Diabetes* 48 (Suppl. 1):A103, 1999
175. Konrad D., Steigert M. et J.Schoenle E.. Lantus® et Levemir® deux nouveaux analogues d'insulines à effet prolongé. Paediatrica. Vol 15 n°4. 2004, p50-53
176. Hamilton-Wessler M, Ader M, Dea M, Moore D et al. Mechanism of protracted metabolic effects of fatty acid acylated insulin, NN304, in dogs: retention of NN304 by albumin. Diabetologia 1999; 42: 1254-63.
177. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T: Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulinanalogs designed for clinical use. *Diabetes* 49:999–1005, 2000.
178. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR: Postprandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 17:371–375, 2000
179. Russell-Jones D, Bolinder J, Simpson R. Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with type 1 diabetes. Diabetologia 2002; 45(Suppl 2): A51
180. Roberts A, Bayer T, Munksgaard E, Lang H, Standl E. Efficacy and safety of 6-month treatment with insulin detemir in type 1 diabetic patients on a basal/bolus regimen [abstract]. In: *European Association for the Study of Diabetes 37th Annual Meeting; 2001 Sep 9-13; Glasgow.* Bagsværd (Denmark): NovoNordisk; 2001. Abstract 795
181. Pieber T, Grill V, Kristensen A, Draeger E. Treatment with insulin detemir allows flexible timing of administration in subjects with type 1 diabetes [abstract]. In: *18th International Diabetes Federation Congress; 2003 Aug 24-29; Paris.* Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2003. Abstract 13.
182. Heinemann L, Sinha K, Weyer C, Loftager M, Hirschberger S, Heise T: Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analog NN304. *Diabet Med* 16:332–338, 1999
183. Haak T, Tiengo A,Waldhäusel W et al. Treatment with insulin detemir is associated with predictable fasting blood glucose levels and favourable weight development in subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52(Suppl 1): A120.
184. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal–bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care 2003; 26(3): 590–596
185. K.L. Herbst, I.B. Hirsh : « Insulin strategies for primary care providers », Clinical diabetes, volume 20, 2002, 11-17.
186. Shojaee-Moradie F, Eckey H, Jackson NC, Schüttler A, Brandenburg D, Sönksen PH, Jones RH: Novel hepatoselective insulin analogues: studies with covalently linked thyroxyl insulin complex in humans. *Diabetes Care* 23:1124–1129, 2000.

187. Clement S, Dandona P, Still JG, Kosutic G. Oral modified insulin (HIM2) in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a phase I/II clinical trial. Metabolism. 2004 Jan;53(1):54-8
188. Richat Abbas, Andrea Leone-Bay, Rajesh Agawal, Shingai Majuru, Paul Rolan, Cyril Clarke, Colin Scott, Ehud Arbit and Robert A. Baughman, Jr; Oral Insulin: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Human Insulin Following Oral Administration of an Insulin/Delivery Agent Capsule Healthy Volunteers. Diabetes, *Journal of the American Diabetes Association*, June 2002, Volume 51, A48, S. 2.
189. Vagneur JP, Insuline inhalée : un espoir bien inspiré pour les diabétiques ? info Respiration, 2002 :p21
190. Skyler JS, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus : a randomised proof-of-concept study. Lancet, 2001. 357 (9253): p 331-5
191. Heise T. Time action profile of an inhaled insulin preparation in comparison to insulin lispro and regular insulin. Diabetes, 2000. 39(suppl. 1)(A10)
192. Cefalu W.T., et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med, 2001. 134(3): p203-7.
193. Cappelleri J.C., et al. Treatment satisfaction in type 2 diabetes : a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. Clin Ther, 2002. 24(4): p552-64.
194. Gerber R.A., et al. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type I diabetes : a randomized controlled trial. Diabetes Care 2001. 24(9): p 1556-9.
195. Skyler J. Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin compared to subcutaneous insulin therapy in an intensive insulin regimen in patients with type I diabetes: results of 6 month, randomised, comparative trial in European Association for the Study of Diabetes 38th Annual Meeting. 2002. Budapest 2002.
196. Cefalu W. Exubera Phase III Study Group. Mealtime rapid-acting inhaled insulin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing combination oral agents: a 3 month, randomised, comparative trial in European Association for the Study of Diabetes 38th Annual Meeting. 2002. Budapest 2002.
197. Belanger A. Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin compared to subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6 month, randomised, comparative trial in European Association for the Study of Diabetes 38th Annual Meeting. 2002. Budapest 2002.
198. 80 Farr, S. J. *et al.* Pulmonary insulin administration using the AERx™ system: physiological and physiochemical factors influencing insulin effectiveness in healthy fasting subjects. *Diabetes Technol. Therapeutics* **2**, 185–197 (2000).
199. Farr, S. J. *et al.* Comparison of *in vitro* and *in vivo* efficiencies of a novel unit-dose aerosol generator and a pressurised metered dose inhaler. *Int. J. Pharm.* **198**, 63–70 (2000).
200. David R.Owens. New horizons – Alternative routes fo insulin therapy. Nat Rev Drug Discov, 2002. 1 (7): p529-40

201. Kipnes, M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary insulin delivered via the AERx diabetes management system in type 1 diabetics. *Diabetologia* **43** (Suppl. 1), A201 (2000)
202. Jendle, J. *et al.* Pharmacokinetics of pulmonary insulin in healthy smokers and non-smokers. *Diabetologia* **44** (Suppl. 1), 816 (2001).
203. Henry, R. *et al.* Pulmonary delivery of insulin using the AERx TM insulin diabetes management system in healthy and asthmatic subjects. *Diabetologia* **44** (Suppl. 1), 9 (2001).
204. D r R a j i v Dhand. New nebuliser technology- Aerosol generation by using a vibrating mesh or plate with multiple apertures. Business briefing: long term health care strategies 2003. p1-2
205. Perera A.D., et al. Dose-Response Relationships of Inhaled Insulin Delivered via the Aerodose Insulin Inhaler and Subcutaneously Injected Insulin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26:2842-2847, 2003
206. Whelan .J. Electronic DPI for insulin. Drug Discov Today, 2002. 7(4): p213-4.
207. Hrkach J. AIR insulin : complete diabetes therapy via inhalation of fast-acting and slow-acting dry powder aerosols. Diabetes 2000. 43 (suppl 1): p37.
208. Steiner S. Techosphere insulin : bioavailability and pharmacokinetic properties in healthy volunteers. Diabetologia, 2000. 43 (suppl 1): p771
209. Pfutzner A, Mann AE, Steiner SS. Technosphere/Insulin--a new approach for effective delivery of human insulin via the pulmonary route. Diabetes Technol Ther. 2002;4(5):589-94.
210. Standl E, Roberts A, Lang H. Long-term efficacy and safety of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes. Favorable weight development and risk reduction of nocturnal hypoglycemia [abstract]. In: *American Diabetes Association 62nd Scientific Sessions; 2002 Jun 14-18; San Francisco.* Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2002. Abstract 467.
211. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24(2):296-301.
212. www.pharmacorama.com consulté en 2004.
213. Dr BENHAMOU Pierre-Yves. L'insulinothérapie. http://www-sante.ujf-grenoble.fr consulté en 2004.
214. www.diabsurf.fr consulté en 2004.
215. www.mondiabete.net consulté en 2004.
216. S.Halimi, P.Y Benhamou, la mise à l'insuline du diabétique non-insulinodependant, www.sante.ujf-grenoble.fr/ consulté en 2004.
217. S. Halimi, le diabète de type 2, avril 2003, www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/ consulté en 2004.
218. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications, ANAES, www.anaes.com consulté en 2004.
219. J.M.Brun, G.Cathelineau, B.Charbonnel, P.Drouin, V.Durlach, P.Fontaine, P.J. Guillausseau, S.Halimi,P.Vexiau, B.Vialettes, mise à l'insuline du diabétique non insulino-dependant, www.alfediam.org consulté en 2004.

220. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. www.anaes.com consulté en 2004.
221. Aventis Pharma. 24-hour Lantus® (insulin glargin (r-DNA origin injection). http://www.lantus.com/professional/ consulté en 2004.
222. Johnston C. ESPE: Study compares insulin glargine with NPH insulin in children with type 1 diabetes. Adresse URL : http://www.pslgroup.com/ consulté en 2004.
223. Aventis Pharma. LantusMD. http:// www.aventispharma-us.com consulté en 2004.
224. Lantus (Insulin Glargine). http://www.diabetes123.com. Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 8, août 2002 consulté en 2004.
225. www.fda.gov consulté en 2005.
226. www.emea.eu.int consulté en 2005.
227. www.legeneraliste.fr N° 2316 Vendredi 21 Janvier 2005
228. www.flamel.com consulté en 2005.
229. www.biosantepharma.com consulté en 2005.
230. www.generex.com consulté en 2005.
231. www.alteatherapeutics.com consulté en 2005.
232. www.nobex.com consulté en 2005.
233. www.emisphere.com consulté en 2005.
234. www.nektar.com consulté en 2005.
235. www.aradigm.com consulté en 2005.
236. www.drugdeliverytech.com consulté en 2005.
237. www.bioject.com/vitajet3/html consulté en 2005.

B.U. MÉD. LILLE



Serment

des

Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

MORIN Anne-Laure

LES NOUVELLES INSULINES

Résumé de thèse:

Le diabète de type 2 constitue un problème de santé publique du fait de sa prévalence et en raison de la fréquence et de la gravité de ses complications. Il associe dans des proportions variables une insulinorésistance et un déficit de l'insulinosécrétion.
La stratégie thérapeutique a comme objectif d'atteindre et de maintenir un bon équilibre glycémique, défini par l'HbA1c, afin de prévenir les complications micro et macrovasculaires de la maladie.

Les objectifs de ce travail ont été multiples : d'une part de voir quelle était la place de l'insuline dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 et à quel moment la proposer au patient. D'autre part, de présenter les nouvelles insulines, issues de la technologie de l'ADN recombinant, dont la cinétique est plus proche des besoins physiologiques et qui représente un acquis significatif en termes d'amélioration de l'efficacité du traitement et de qualité de vie du patient. Enfin, cette thèse aboutit à l'énumération des différentes recherches actuellement en cours sur les nouveaux dispositifs d'administration de l'insuline.

Les mots-clés : Diabète de type 2, Insulinothérapie, nouvelles insulines, nouveaux dispositifs d'administration de l'insuline.

Thèse soutenue le 30/05/2005 devant le jury composé de :

Président du jury : Dr FAURE Patrice

Directeur de thèse : Pr WOUESSIDJEWE Denis

Membre : Dr BERNARD Thierry

Adresse personnelle : *[Données personnelles retirées de la version diffusée]*