



UNIVERSITÉ
DE NAMUR

University of Namur

Institutional Repository - Research Portal Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche

researchportal.unamur.be

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Les nouvelles insulines, les analogues ultra-rapides et à longue durée d'action, un progrès dans le traitement du diabète ?

Dewez, Eve

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Download date: 07. May. 2024

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

**Les nouvelles insulines, les
analogues ultra-rapides et à longue
durée d'action, un progrès dans le
traitement du diabète ?**

Dewez Eve
Professeur Julian Donckier
Année académique 2021-2022
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Je soussignée Eve Dewez, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire intitulé : « Les nouvelles insulines, les analogues ultra-rapides et à très longue durée d'action, un progrès dans le traitement du diabète ? »

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Bois-de-Villers, le 26/01/22.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eve Dewez', written in a cursive style.

Remerciements

Je remercie sincèrement toutes les personnes qui ont participé à la réussite de mon parcours universitaire et également celles qui m'ont aidée dans la rédaction de mon travail de fin d'études.

En particulier je remercie mon promoteur, le Professeur Donckier, pour sa disponibilité, son aide précieuse, ses conseils, son professionnalisme ainsi que sa supervision tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Merci à l'Université de Namur, au corps professoral, aux assistants, ainsi qu'aux différents intervenants, pour leur enseignement de qualité et leur bienveillance. Je pense tout spécialement à Monsieur Siriez pour sa disponibilité et ses réponses toujours rapides aux questions.

Je suis également très reconnaissante du soutien que m'ont apporté mes proches et particulièrement mes parents tout au long de mon parcours à l'Université de Namur. Merci à eux, pour leur soutien émotionnel, pour leurs conseils et pour leurs encouragements.

Finalement, je remercie mes amis, futurs pharmaciens ou non, sans qui ces 5 années n'auraient pas été les mêmes.

Tables des matières

LISTE DES ABREVIATIONS

I. INTRODUCTION	1
1. L'INSULINE ET SON MECANISME D'ACTION	1
2. LE DIABETE	4
2.1. Physiopathologie	4
2.2. Les différents diabètes	5
2.3. Épidémiologie	7
2.4. Éducation Thérapeutique du Patient	9
II. L'INSULINOTHERAPIE	10
III. LES INSULINES « CLASSIQUES »	12
1. LES INSULINES RAPIDES HUMAINES ET ANALOGUES ULTRA-RAPIDES	12
1.1. Les insulines rapides humaines	12
1.2. Les analogues insuliniques ultra-rapides	14
2. LES INSULINES BASALES HUMAINES À DUREE D'ACTION INTERMEDIAIRE	16
3. LES INSULINES PRE-MELANGEES HUMAINES ET ANALOGUES	18
IV. LES NOUVEAUX ANALOGUES ULTRA-RAPIDES	19
V. LES ANALOGUES RETARD EN TANT QU'INSULINES BASALES A LONGUE DUREE D'ACTION	23
1. LES ANALOGUES DE 1 ^{ERE} GENERATION.....	23
2. LES ANALOGUES DE 2 ^{EME} GENERATION	24
3. ASSOCIATIONS D'ANALOGUE À LONGUE DUREE D'ACTION ET D'AGONISTE DU GLP-1	26
VI. RESUME DES DIFFERENTES INSULINES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ BELGE	28
VII. LES NOUVELLES VOIES D'ADMINISTRATION ET LES INSULINES BIOCHAPERONES	29
1. LES NOUVELLES VOIES D'ADMINISTRATION	29
1.1. La voie orale	29
1.2. La voie nasale	30
1.3. La voie pulmonaire	31
1.4. La voie transdermique	32
2. LES INSULINES BIOCHAPERONES	33
VIII. LE PASSAGE VERS DE NOUVELLES INSULINES : AVANTAGES, INCONVENIENTS ET ATTENTES	34
IX. CONCLUSION	37
X. METHODOLOGIE	39
XI. BIBLIOGRAPHIE	40
XII. ANNEXES : FICHES RÉSUMÉES DES DIFFÉRENTES INSULINES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ BELGE	45

Liste des abréviations

AA	Acide aminé
CPAg	Cellules présentatrices d'antigènes
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HLA	Human leukocyte antigen
IH	Insuffisance hépatique
IL-1 β	Interleukine-1 β
IM	Intramusculaire
INF- γ	Interféron γ
IR	Insuffisance rénale
IV	Intraveineuse
NO	Oxyde nitrique
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SC	Sous-cutané
TNF- α	Facteur de nécrose tumorale α
UI	Unité internationale
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study

I. Introduction

1. L'insuline et son mécanisme d'action

Vers la fin du 19^{ème} siècle, les premières découvertes au sujet de l'insuline virent le jour. D'abord, il fut constaté que des chiens pancréatectomisés souffraient de symptômes du diabète et en mouraient. Après avoir ciblé les recherches sur les îlots de Langerhans du pancréas, il apparut que dans les cellules des personnes diabétiques, une substance était absente. Elle fut appelée insuline. En 1921, la découverte d'une méthode permettant l'extraction de l'insuline a révolutionné la prise en charge du diabète. Auparavant la seule chose qui pouvait être proposée aux patients diabétiques était un régime strict et très pauvre en glucides. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019) Par la suite, la structure, le mécanisme d'action et le récepteur de l'insuline ont été étudiés.

L'insuline est une hormone polypeptidique composée de 2 chaînes, une chaîne A de 21 acides aminés (AA) et une chaîne B de 30 AA, reliées par deux ponts disulfures. Au sein de cette structure, on retrouve également un pont disulfure entre deux AA de la chaîne A. (DALENG, 2021)

Figure 1 : Structure de l'insuline

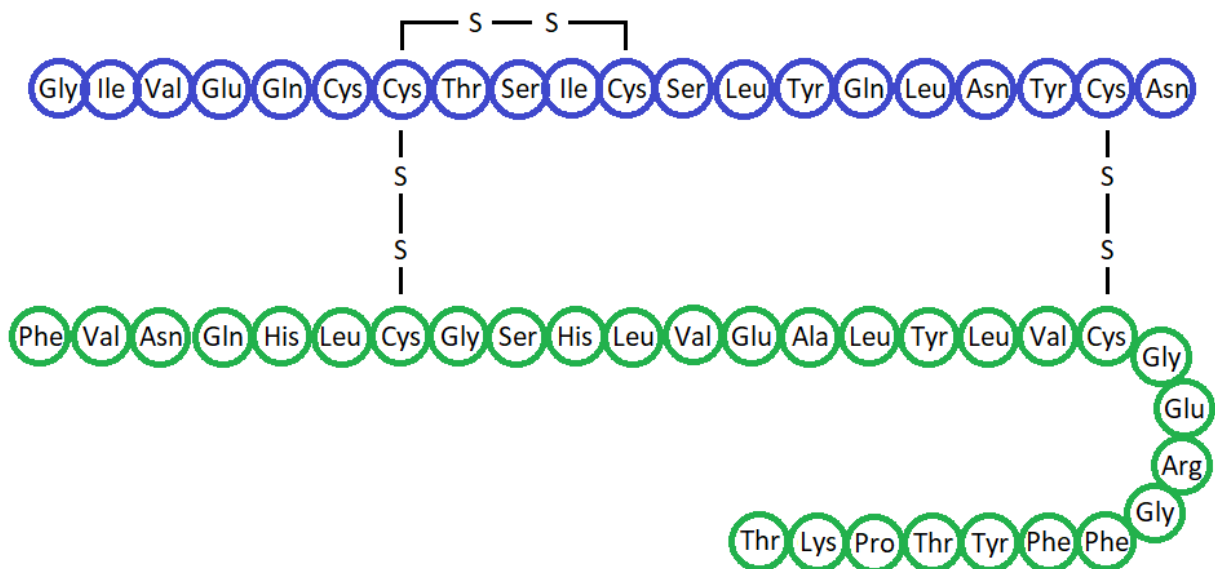


Figure de : Daleng P., (2021). *Development of new ultra-fast-acting insulin analogues for treatment of type-1 diabetes. Norwegian University of Science and Technology, p.6.*

L'insuline est produite, stockée et libérée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine. Son précurseur, la préproinsuline, est synthétisé par les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux. Celle-ci est ensuite transformée en proinsuline. L'insuline est alors produite grâce à l'action de deux endopeptidases qui vont cliver la proinsuline à deux endroits de la chaîne polypeptidique. Ce clivage permet la production de l'insuline ainsi que du peptide C. (BESSAGUET & DESMOULIÈRE, 2021)

L'insuline une fois produite peut jouer son rôle d'hormone hypoglycémiante. Elle est sécrétée par le corps en réponse à une augmentation de la concentration en glucose dans le sang. Ceci induit une augmentation de la production d'ATP, ce qui ferme les canaux potassiques voltage-dépendants et ouvre les canaux calciques voltage-dépendants suite à la dépolarisation de la membrane. L'entrée de calcium dans la cellule provoque à son tour l'exocytose des molécules d'insuline. (DALENG, 2021)

Figure 2 : Schéma de la sécrétion d'insuline suite à une élévation du taux de glucose dans le sang.

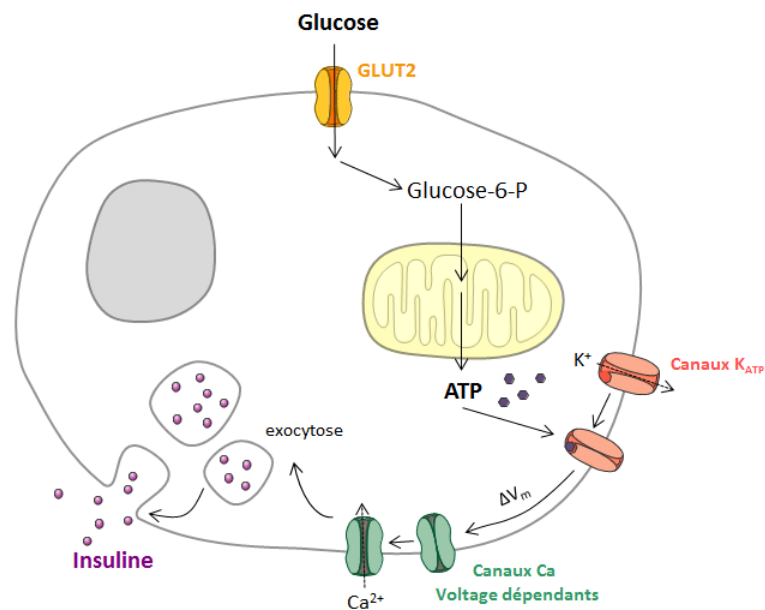


Figure de : Allart C., (2012). Les astrocytes et la détection hypothalamique du glucose : rôle métabolique et implication des connexines astrocytaires. [Thèse] **Université de Bourgogne**, p.44.

Afin de diminuer la glycémie postprandiale, l'insuline va, une fois sécrétée, activer les transporteurs du glucose et favoriser sa pénétration dans différents tissus de l'organisme comme les muscles ou le tissu adipeux. Cette hormone favorise également la synthèse de glycogène par

les organes de stockage (foie et muscles), active la glycolyse, stimule la synthèse d'acides gras et diminue la production de glucose par le foie. Enfin, l'insuline a une activité inhibitrice sur la transformation de glycogène en glucose et ralentit également la formation de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que le pyruvate. (BESSAGUET & DESMOULIÈRE, 2021)

Pour exercer ces différentes actions, cette hormone hypoglycémisante se lie à son récepteur spécifique (le récepteur de l'insuline). Il s'agit d'un récepteur composé de 4 sous-unités : 2 sous-unités β qui possèdent une portion extracellulaire, une portion transmembranaire et une portion intracellulaire et de 2 sous-unités α extracellulaires. Les ponts disulfures assurent la liaison des deux sous-unités α entre elles ainsi que de chaque sous-unité α à une sous-unité β . L'insuline se lie à la sous-unité α de son récepteur, l'active et engendre l'autophosphorylation de la sous-unité β . Ensuite, les tyrosines liées à la sous-unité β sont activées. Il y a donc une action tyrosine kinase sur différents substrats intracellulaires dont notamment l'IRS-1 et l'IRS-2, transmission du signal et, par conséquent, activation de l'insuline qui peut alors jouer ses différents rôles. (CAPEAU, 2003)

L'action de l'insuline est stoppée lorsqu'il y a déphosphorylation du récepteur, recyclage et dégradation de l'hormone. (CAPEAU, 2003)

Figure 3 : Structure du récepteur de l'insuline

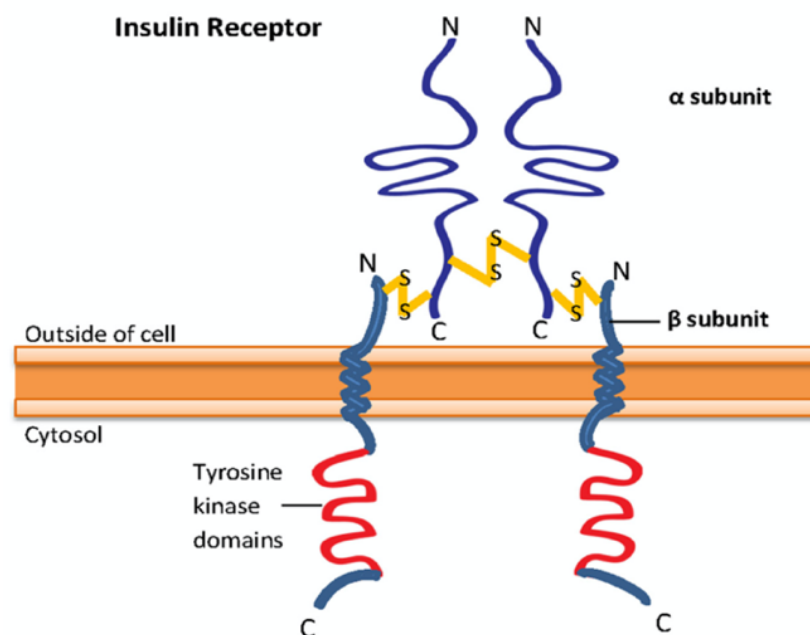


Figure de : Mangmool S., Denkaew T., Parichatikanond W. & Kurose H. (2017). β -adrenergic receptor and insulin resistance in the heart. *Biomolecules & Therapeutics* 25(1), p.45.

Il est important de préciser que la glycémie est également régulée par une autre hormone, le glucagon. Cette hormone est aussi sécrétée par le pancréas mais est, à l'inverse de l'insuline, hyperglycémisante. Dès lors, en cas d'hypoglycémie sa sécrétion est augmentée. (BESSAGUET & DESMOULIÈRE, 2021)

L'insuline est dès lors le traitement de référence dans la prise en charge du diabète et particulièrement du diabète de type 1 (DT1). Initialement, on utilisait des insulines porcines ou bovines. En raison de leur immunogénicité, aujourd'hui, elles ont été remplacées par des insulines humaines qui peuvent être produites soit par génie génétique, soit par transpeptidation de l'insuline porcine. On parle respectivement d'insuline biosynthétique et d'insuline semi-synthétique. Ont alors été mis au point les analogues de l'insuline obtenus à partir de modifications de structure de l'insuline native. Les préparations à base d'insuline vont pouvoir être classifiées en fonction de leur durée et de leur rapidité d'action. (IRL et al., 2020)

2. Le diabète

2.1. *Physiopathologie*

Le diabète sucré est une pathologie chronique caractérisée par une hyperglycémie. Il est dû à des altérations de la production physiologique d'insuline par l'organisme. Certains facteurs déclenchants vont engendrer une absence, un déficit partiel de production d'insuline ou encore une résistance à l'action de cette hormone. Par conséquent, les problèmes insuliniques causent une élévation de la glycémie chez les patients et peuvent, s'ils ne sont pas pris en charge, à long terme, entraîner des complications aiguës ou chroniques potentiellement mortelles. L'hypoglycémie et l'hyperglycémie sont les principales complications aiguës. Les atteintes cardiovasculaires, oculaires, rénales, les ulcères ... font quant à eux partie des complications chroniques. (TENENBAUM et al., 2018)

Le diabète peut être dépisté grâce à plusieurs critères et la présence d'un seul d'entre eux suffit à confirmer le diagnostic :

- Une teneur en glucose dans le sang à jeun supérieure à 126 mg/dL.
- Une glycémie mesurée durant la journée excédant les 200 mg/dL en présence de symptômes cliniques.
- Un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) au-delà de 6,5%.

2.2. *Les différents diabètes*

On recense différents types de diabète qui sont le DT1, le diabète de type 2 (DT2), le diabète gestationnel, les diabètes secondaires ainsi que d'autres diabètes moins répandus comme le diabète monogénique.

Tout d'abord, le **DT1** qui touche moins de 10% des personnes diabétiques et principalement les jeunes et les enfants. C'est une réaction auto-immune qui est à l'origine de ce type de diabète. Il s'agit d'une autodestruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas productrices d'insuline. Le véritable facteur déclenchant de cette réaction n'a, à ce jour, pas encore été clairement identifié. De multiples facteurs génétiques ou épigénétiques jouent probablement un rôle non négligeable. Ce sont notamment des polymorphismes conjoints au complexe de gènes human leukocyte antigen (HLA). Le DT1 va être particulièrement favorisé lorsque certains allèles du complexe HLA de type II vont venir aider à la reconnaissance du soi par le système immunitaire. (DAEMS et al., 2019) Les facteurs environnementaux tels que les virus peuvent aussi en être la cause. En effet, il a été démontré chez l'animal que le virus Coxsackie B pouvait être responsable du dysfonctionnement des cellules β . De plus, les infections de type virales peuvent peut-être favoriser la réaction auto-immune suite à l'augmentation de l'expression des molécules HLA de classe I à la surface des cellules β . Les influences alimentaires comme celles du lait de vache et du gluten ont également été étudiées mais les preuves ne sont pas suffisantes pour établir un lien de cause à effet. Enfin, une carence en vitamine D a été observée chez les patients diagnostiqués diabétiques depuis peu. En effet, cette vitamine joue un rôle prépondérant dans le maintien de la tolérance du soi. (KARURANGA et al., 2019)

La combinaison de tous ces facteurs pourrait occasionner une perte de tolérance immunitaire envers les cellules β des îlots de Langerhans mais la véritable cause de la maladie n'est pas encore totalement élucidée. Une infiltration des cellules immunitaires dans les îlots et ensuite une action cytotoxique de celles-ci vont générer une inflammation chronique. En effet, les cellules β libèrent des antigènes qui vont être reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) comme les macrophages. Celles-ci se chargent ensuite de présenter les auto-antigènes aux lymphocytes T helper CD4+ qui vont larguer des chimiokines, ces dernières permettant de recruter des cellules immunitaires. Les lymphocytes T helper CD4+ libèrent alors diverses cytokines pro-inflammatoires : interféron γ (INF- γ) et facteur de nécrose tumorale α

(TNF- α). Elles vont alors se charger d'activer la production par les CPAg de cytokines pro-inflammatoires qui sont cette fois le TNF- α , l'interleukine-1 β (IL-1 β) et l'oxyde nitrique (NO). Il y a donc une stimulation mutuelle des lymphocytes T helper CD4+ et des CPAg qui permet d'entretenir l'insulite¹. De plus, les lymphocytes T helper CD4+ vont activer les lymphocytes B qui eux vont produire des auto-anticorps. Les cytokines vont aussi avoir pour rôle d'activer les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ qui se chargent d'induire la mort cellulaire. Il y a un renforcement du mécanisme d'apoptose par effet direct des cytokines sur les cellules β via différents récepteurs spécifiques. (DAEMS et al., 2019)

Les premiers signes de la maladie apparaissent lorsque plus de 80% des cellules ont déjà été détruites. Les symptômes sont les suivants : une intense sensation de soif avec une bouche sèche, une rapide perte de poids, une polyurie, une sensation de faiblesse et de fatigue et une impression de faim. (KARURANGA et al., 2019)

Le DT1 se traite par insulinothérapie. Il est également recommandé pour faciliter la prise en charge, d'avoir une alimentation saine et équilibrée ainsi qu'une activité physique régulière.

Ensuite, le **DT2** est le diabète le plus fréquent. Il atteint 90% des patients diabétiques. Les principaux facteurs de risque de ce type de diabète sont l'obésité, la prise d'âge ainsi que les antécédents familiaux. Initialement, ce diabète avait une incidence plus élevée chez les personnes âgées. Maintenant, les mauvaises habitudes alimentaires, le manque d'activités sportives et donc l'augmentation des cas d'obésité impliquent malheureusement une augmentation de DT2 chez les enfants et les jeunes adultes. (TENENBAUM et al., 2018)

Souvent les symptômes du DT2 ressemblent à ceux du DT1. Cependant, comparativement au DT1 ceux-ci sont beaucoup moins manifestes et peuvent même être complètement absents. Par conséquent, le diagnostic peut être tardif et donc se révéler par des atteintes plus graves au niveau des yeux, du cœur, des reins, des nerfs ou encore des vaisseaux sanguins. (KARURANGA et al., 2019)

¹ L'insulite est un processus d'inflammation des îlots de Langerhans du pancréas. Elle peut être un signe précurseur de la phase initiale provoquant un DT1 ou être déclenchée par une infection virale.

Chez les patients atteints du DT2, on constate une baisse de la sensibilité des cellules hépatiques, musculaires et adipeuses à l'action de l'insuline favorisant l'accumulation de glucose dans le sang. Une prédisposition génétique et la présence de facteurs aggravants tels que l'obésité en sont les principales causes. En réponse, les cellules β vont accroître la sécrétion d'insuline jusqu'à épuisement de celle-ci. Cette baisse de rendement provoque l'hyperglycémie caractéristique de la pathologie et la dégradation progressive des cellules pancréatiques productrices d'insuline. (TENENBAUM et al., 2018)

Pour la prise en charge de cette pathologie, il est indiqué d'avoir un mode de vie sain avec une bonne alimentation et une activité physique régulière. Si cela s'avère insuffisant, il faut passer à la prise d'un seul antidiabétique oral et puis éventuellement de plusieurs. L'injection d'analogues des incrétones, dont le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), est une autre voie thérapeutique. En dernier recours, si l'hyperglycémie est toujours incontrôlée, on peut recommander des injections d'insuline. (INFEDIAB, 2018)

Il existe aussi ce qu'on appelle le **diabète gestationnel** que l'on peut rencontrer chez les femmes enceintes. Cette hyperglycémie est transitoire, elle prend fin après la naissance. Cependant, il y a un risque majoré de développer un DT2 pour la maman ayant souffert de diabète gestationnel.

Enfin, il y a encore **d'autres types de diabète** qui sont eux beaucoup moins répandus. Le diabète monogénique découle de la mutation d'un seul gène et est dans la plupart des cas injustement reconnu comme un DT2. Les médicaments, les pancréatites, les cancers du pancréas, diverses endocrinopathies ... peuvent également être des causes sous-jacentes du diabète. (KARURANGA et al., 2019)

2.3. Épidémiologie

La prise en charge du diabète est à ce jour un défi de santé publique planétaire. En effet, dans le monde, une personne décède du diabète toutes les 8 secondes. Une proportion non négligeable de la population souffre de cette maladie et est donc contrainte de suivre un traitement antidiabétique à vie. Les patients atteints sont également concernés par le développement plus fréquent de complications médicales graves en particulier cardiovasculaires mais aussi de maladies psychologiques telles que la dépression. (KARURANGA et al., 2019)

En 2019, on recensait 463 millions de personnes atteintes du diabète au niveau mondial, soit environ 9%. Cela comprend les adultes âgés de 20 à 79 ans, souffrant du DT1 ou du DT2, diagnostiqué ou non. Parmi les patients diabétiques, on considère qu'environ 10% d'entre eux ont un DT1. Les 90% restants sont donc les diabétiques de type 2. La prévalence du diabète est en constante augmentation dans le monde et plus particulièrement dans les pays à faible ou à moyen revenu. On estime que d'ici 2045 le nombre de diabétiques s'élèvera à 700,2 millions. (KARURANGA et al., 2019)

Figure 4 : Nombre d'adultes de 20 à 79 ans souffrant de diabète en 2019 dans les différents pays du monde.

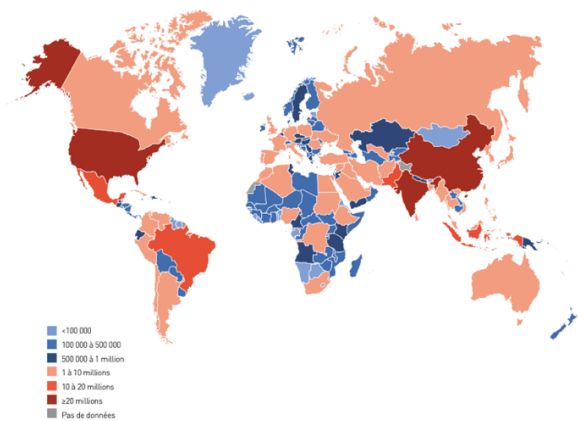


Figure de : Karuranga S., Malanda B., Saeedi P. & Salpea P. (2019). *L'Atlas du Diabète de la FID. Fédération internationale du diabète 9^{ème} édition, p. 40.*

Au cours de l'année 2019, une croissance de la prévalence du diabète avec l'âge a pu être mise en évidence. Entre 20 et 24 ans, on remarque que seulement 1,5% des personnes souffrent de cette maladie contre 20% entre 70 et 79 ans. Cette même tendance est attendue au cours des prochaines années.

Figure 5 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge (de 20 à 79 ans).

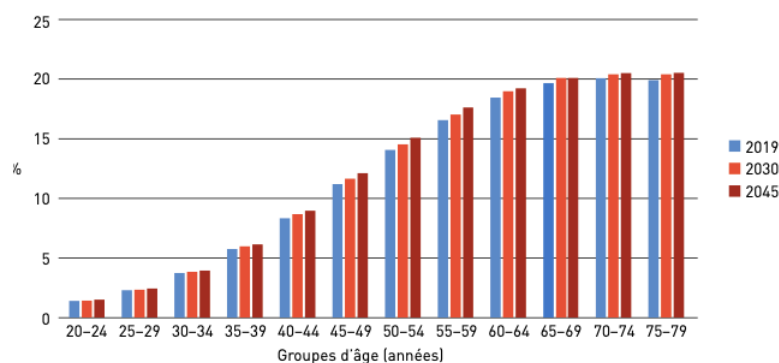


Figure de : Karuranga S., Malanda B., Saeedi P. & Salpea P. (2019). *L'Atlas du Diabète de la FID. Fédération internationale du diabète 9^{ème} édition, p. 43.*

On observe également que le diabète a tendance à légèrement plus toucher les hommes que les femmes. En effet, la prévalence estimée en 2019 était de 9,6% chez les hommes et de 9,0% chez les femmes.

Concernant la prévalence du DT1 chez les enfants et les adolescents, on dénombre en 2019, 600 900 personnes atteintes dans la tranche d'âge de 0 à 14 ans. Dans cette même catégorie, l'incidence de ce type de diabète est de 98 200 cas par an. Pour les enfants de 0 à 19 ans, les chiffres de prévalence et d'incidence sont plus élevés, ceux-ci sont respectivement de 1 110 100 et 128 900. (KARURANGA et al., 2019)

Les données fiables sur la prévalence du DT2 chez les enfants et adolescents sont peu nombreuses. Il n'est donc pas facile d'obtenir des chiffres exacts. Cependant l'augmentation de l'obésité et la baisse d'activités physiques chez les jeunes rendent l'incidence de cette pathologie de plus en plus grande dans cette catégorie de patients.

En ce qui concerne la situation en Belgique, on a recensé en 2020, 561 200 cas. Cela représente un pourcentage de 6,8% de la population atteinte entre 20 et 79 ans. De plus, on estime qu'il y a encore le même nombre de personnes dites prédiabétiques. (BUYSSCHAERT & SADIKOT, 2016) (IDF, 2020)

Pour toutes ces raisons le diabète a été qualifié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) « d'un des principaux tueurs au monde ». (CEED, 2019)

2.4. Éducation Thérapeutique du Patient

L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) est un point essentiel dans la prise en charge des maladies chroniques telles que le diabète. Il s'agit d'un apprentissage permanent par le soignant à son patient lors de ses soins. Cette pratique permet au diabétique d'acquérir une autonomie dans la gestion de sa maladie et d'optimiser sa qualité de vie. Le patient est donc impliqué dans la prise en charge, la surveillance de sa pathologie et partenaire de l'équipe soignante. (RUIZ, 2014)

Le diabète est une maladie nécessitant un traitement médical continu géré par le patient. Il est important que celui-ci puisse utiliser de la meilleure manière ses médicaments afin

d'assurer une bonne gestion de sa glycémie et ainsi réduire le risque d'apparition de complications. Pour ce faire, le patient doit se former aux techniques d'injections des insulines, connaître l'importance de varier les zones d'injections, de changer d'aiguille à chaque administration, de respecter l'ingestion d'une certaine quantité de glucides correctement répartie au cours de la journée, de prendre note des résultats de glycémie ... Il doit également être capable de comprendre les variations du taux de glucose dans le sang et de les contrôler. Un autre point essentiel est la nécessité de contrôles annuels afin de surveiller la survenue d'éventuelles complications, chez l'ophtalmologue ou le podologue, par exemple. (TESTINI & RUHIN, 2019)

La participation active du patient diabétique est donc primordiale pour lui assurer une qualité de vie la plus optimale possible. En effet, il a été prouvé qu'un programme de 9 mois d'ETP offre beaucoup de bénéfices aux patients. On observe par exemple une meilleure activité physique, une amélioration des relations avec autrui, de la santé physique et mentale, une diminution des douleurs physiques ... (ALDIMACHKI, 2015)

Il est également important de souligner qu'un patient diabétique n'est jamais seul. De nombreuses choses sont mises en place par les hôpitaux, les diabétologues et les infirmières d'éducation en diabétologie afin d'être toujours disponibles pour les patients. Il existe notamment les trajets de soins ainsi que les conventions diabétiques.

II. L'insulinothérapie

L'insulinothérapie permet de remplacer la sécrétion physiologique d'insuline chez les patients qui en sont déficients. Avec ces injections d'insuline, le but est de maintenir une glycémie normale au cours des repas, en dehors de ceux-ci mais aussi pendant la nuit. L'insuline est administrée par voie sous-cutanée (SC) et pour certaines classes spécifiques d'insuline la voie intraveineuse (IV) peut être empruntée. Cette hormone ne peut pas être administrée par voie orale car elle est rapidement dégradée. (HALIMI, 2017) À ce jour, il y a différentes formes pharmaceutiques d'insuline à administration parentérale sur le marché. L'insuline peut être administrée soit par des injections, soit par une pompe. Pour les injections, on peut utiliser une seringue ou un stylo. Il existe des stylos d'insuline préremplis qui sont jetables ou des stylos rechargeables. Les stylos préremplis sont les plus simples à utiliser pour le patient car ils ne nécessitent pas beaucoup de manipulations avant utilisation. L'autre

catégorie de stylo est rechargeable à l'aide de cartouches d'insuline. Les seringues sont de moins en moins utilisées. Les injections sont généralement réalisées plusieurs fois dans la journée. La fréquence d'administration dépend du type d'insuline et des besoins de la personne. (SANOFI, 2019)

Afin d'éviter ces injections répétées, il existe les pompes à insuline qui assurent une administration continue d'insuline grâce à un cathéter. Il s'agit d'une technique d'administration innovante qui, après réglage, libère des quantités adaptées d'insuline tout au long de la journée. Ces pompes sont la plupart du temps placées en pédiatrie car elles aident et rassurent les parents dans la gestion du diabète de leurs enfants.

Les insulines sont des médicaments toujours soumis à prescription médicale. En ce qui concerne le remboursement, les antidiabétiques font partie de la catégorie A et sont donc des médicaments remboursés à 100% en raison de leur importance vitale. (INAMI, 2021)

Après échec des mesures hygiéno-diététiques, l'insuline est le traitement de choix dans la prise en charge du diabète pendant la grossesse car c'est une substance qui ne traverse pas la barrière placentaire et n'est donc pas dangereuse pour le fœtus. (FOUGERE, 2019)

Il y a quelques aspects pratiques à respecter en cas d'administration d'insuline afin de garantir un traitement le plus optimal possible pour les patients. D'abord, pour le choix de l'insuline, de sa posologie, de la fréquence de prise ainsi que de la voie d'administration, une adaptation individuelle doit être faite. En effet, il faut tenir compte des caractéristiques personnelles du patient telles que le type de diabète, le poids corporel, la présence de comorbidités, l'activité physique, le régime alimentaire, le risque d'hypoglycémie ... Cet ajustement permet de réduire au maximum les hypoglycémies à condition que le patient soit correctement informé et que sa glycémie soit contrôlée. Une autre source d'hypoglycémie peut être évitée si les suspensions troubles sont bien homogénéisées avant l'administration en faisant des mouvements de haut en bas.

Ensuite, il est important que le patient soit bien renseigné sur la manière de s'injecter son traitement et sur l'importance de varier les sites d'injection afin d'éviter des lipodystrophies aux sites d'injection. Pour écarter le risque de fluctuations au niveau de l'absorption du médicament, il faut alterner les sites mais tout en gardant un lieu d'injection par heure de la

journée. Les différentes zones d'injections sont la paroi abdominale, les cuisses, la partie supérieure des bras et les fesses. (CYST & CEFT, 2016)

III. Les insulines « classiques »

1. Les insulines rapides humaines et analogues ultra-rapides

Ces deux types d'insuline, que ce soit les insulines dites « humaines » ou « analogues », sont issues du génie génétique. Cependant elles ne sont pas produites de la même manière. En effet, pour la formation d'insulines humaines, on isole d'abord le gène qui code pour l'insuline, on l'insère dans un plasmide et ensuite le tout est incorporé dans une bactérie, par exemple une bactérie de type *Escherichia coli*. Une fois modifiée, la bactérie se multiplie et produit de l'insuline humaine. (LAROUSSE, 2006) Pour l'élaboration des insulines analogues, un ou plusieurs changements sont effectués au niveau des AA ; il peut y avoir des remplacements ou des changements de place. En fonction des effets souhaités, il y a une modification spécifique de la structure de l'insuline qui est réalisée dans le but de faire varier sa cinétique. (CYST & CEFT, 2016)

1.1. Les insulines rapides humaines

Les insulines humaines ont la même structure que l'insuline physiologique. Cette catégorie d'insulines présente la particularité de former dans leurs conditionnements des hexamères qui devront, une fois injectés, se dissocier d'abord en dimères et ensuite en monomères afin de pouvoir être absorbés dans la circulation sanguine. Cela va engendrer un retard d'absorption et nécessiter une injection minimum 30 minutes avant la prise du repas. De plus, on observe des hypoglycémies suite à l'action différée et prolongée de l'insuline par rapport à l'ingestion de glucose. C'est pour ces raisons que les insulines humaines ne permettent pas de mimer parfaitement la sécrétion d'insuline observée chez une personne saine. De plus, pour contrôler ce risque d'hypoglycémie retardée, il est important que le patient prenne des collations au cours de la journée. (BUYSSCHAERT et al., 2021)

Les insulines à durée d'action rapide, humaines, sont synthétisées par la technologie de l'ADN recombinant. Elles sont sous la forme de solutions limpides avec une faible teneur en zinc. Le zinc, tout comme la protamine sont parfois présents dans les solutions d'insuline afin

de modifier la rapidité de relargage de l'hormone dans la circulation sanguine. Elles peuvent être administrées par voie SC mais aussi dans certains cas particuliers par voie IV ; par exemple, lors de la prise en charge d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire. Avec ce type d'insulines, il y a un délai d'action de 20 à 30 minutes qui correspond au temps qui doit être écoulé avant de pouvoir observer l'effet hypoglycémiant. Cet effet est maximal après 2 à 4 heures et dure aux alentours de 6 à 8 heures. La durée d'action de ces insulines ne permet donc pas au patient d'avoir une glycémie stable avec seulement une injection. (CBIP, s. d.)

Sur le marché belge, dans cette catégorie d'insulines, on retrouve 3 insulines biosynthétiques :

L'Actrapid® existe sous forme de cartouches (Penfill) ou de flacons (solution injectable en SC ou en IV). La solution doit respecter certaines conditions pour pouvoir être administrée : elle doit être limpide, c'est-à-dire qu'elle ne peut pas contenir des particules, incolore et aqueuse. La spécialité Actrapid® est disponible en 100 unités internationales (UI) d'insulines humaines par millilitre (ml). La posologie va dépendre des besoins du patient et de ses données biologiques. Cette spécialité peut être utilisée seule ou en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. Les associations sont réalisées pour se rapprocher le plus possible de la sécrétion physiologique d'insuline. Une administration aux populations gériatriques, pédiatriques ou souffrant de comorbidités telles que l'insuffisance rénale (IR) ou l'insuffisance hépatique (IH) est possible à condition qu'un ajustement posologique adéquat soit réalisé. Un risque d'hyperglycémie est possible en cas de traitement ou de posologie inadaptés au besoin du patient. Des hypoglycémies peuvent également survenir notamment si le patient a une alimentation insuffisante ou une activité physique intense. (EMA, 2007)

L'Humuline Regular® est une spécialité d'insuline que l'on retrouve sur le marché sous forme de flacons ou de cartouches contenant une solution aqueuse, stérile, limpide et incolore. Ce sont les critères de tolérance à respecter pour la formulation des préparations à usage parentéral. Ces deux conditionnements contiennent une solution à 100 UI d'insuline humaine par ml ; les cartouches contiennent 3 ml donc 300 UI et les flacons 10 ml donc 1000 UI. On utilise la voie SC pour les administrations avec les cartouches et les flacons. Pour les flacons, il est également possible d'administrer la solution en IV ou en intramusculaire (IM). Cependant, cette voie est déconseillée. (EMA, 2020)

L'Insuman Rapid® est une spécialité disponible en stylo prérempli (Solostar). Les injections de ce type d'insuline sont réalisées en SC. Cette insuline ne peut jamais être administrée avec une pompe. (EMA, 2007)

1.2. Les analogues insuliniques ultra-rapides

Les premiers analogues insuliniques ultra-rapides à avoir été mis sur le marché sont l'Humalog®, le NovoRapid® ainsi que l'Apidra®. À partir des années 90, ils ont offert une grande avancée dans la prise en charge des patients diabétiques et particulièrement dans la gestion des hyperglycémies postprandiales et des hypoglycémies consécutives. Ces insulines garantissent cette avancée grâce à leur délai d'action court et leur brève durée d'action. Cependant malgré la mise sur le marché de ces trois insulines, il reste encore des imperfections dans la gestion du diabète. Le principal objectif est d'avoir des insulines qui agissent encore plus vite et encore moins longtemps. (MORISCA-GAVRILIU et al., 2018)

Les insulines ultra-rapides de type analogues sont des insulines dérivées de l'insuline humaine. Elles sont obtenues après modification au niveau des AA de la chaîne B. Ces changements et remplacements d'AA modifient la charge électrique mais n'engendrent pas d'altération de la fixation de la molécule au récepteur de l'insuline. Ces variations vont conférer un grand avantage à cette classe d'insulines. En effet, la vitesse d'absorption est augmentée étant donné que ces changements vont bloquer la formation des hexamères ou bien favoriser leur dissociation rapide. Les analogues insuliniques vont donc permettre d'obtenir un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale en induisant un pic plasmatique en insuline plus proche de la physiologie qu'avec les insulines humaines. De plus, par leur action plus courte dans le temps, on observe moins d'hypoglycémie retardée. Ils ont donc un impact positif sur la vie des patients car ils leur permettent une injection au moment des repas et ne nécessitent plus obligatoirement la consommation de collations. (PHILIPS & RADERMECKER, 2005)

Ces analogues insuliniques sont donc caractérisés par une rapidité d'action élevée. En effet, on observe une action de ces molécules en moins de 15 minutes après l'injection et pendant une période qui varie de 2 à 5 heures. (CBIP, s. d.)

L'insuline aspart commercialisée sous le nom de NovoRapid®, l'insuline lispro dont la spécialité s'appelle Humalog® ainsi que l'insuline glulisine dont le nom commercial est Apidra® sont commercialisées à une concentration de 100 UI/ml. Il existe aussi une Humalog®

à 200 UI/ml administrable uniquement par voie SC et destinée aux patients ayant besoin de fortes doses d'insuline.

Ce sont des préparations qui peuvent être administrées soit par des injections ou par une pompe au niveau du tissu SC, soit par voie IV pour la prise en charge de l'acidocétose ou du coma hyperosmolaire.

Comme expliqué précédemment, ces analogues insuliniques sont caractérisés par des modifications spécifiques au niveau de leur structure. Pour l'obtention de l'insuline aspart, il y a remplacement de la proline en position B28 par de l'acide aspartique. Pour ce qui est de l'insuline lispro, les AA présents en B28 et en B29 ont été échangés. Enfin, pour produire l'insuline glulisine, deux lysines sont remplacées en position B3 et B29, respectivement par une asparagine et un acide glutamique. (BUYSSCHAERT et al., 2021)

Figure 6 : Vitesse de perfusion de glucose pour maintenir une glycémie normale après injection SC d'insulines humaines (en bleu) et des analogues insuliniques (en rouge).

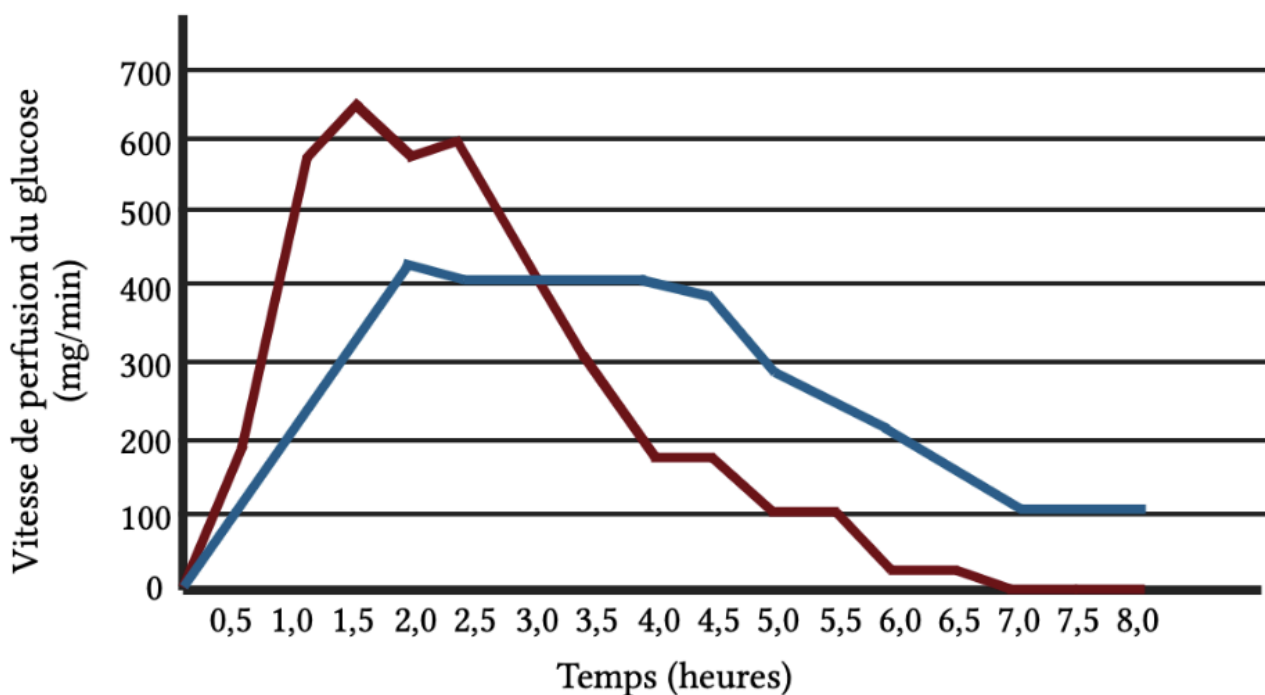


Figure adaptée de : Philips J-C. & Radermecker R. (2005). Le point sur les nouvelles insulines. *Revue Médicale Suisse*, p.1937.

Cette figure permet d'illustrer et de comparer la durée ainsi que la rapidité d'action de ces deux familles d'insuline. Tout d'abord, pour les insulines humaines, l'effet maximal est observé minimum 2 heures après l'injection et celui-ci est maintenu durant 2 heures. Une diminution de l'effet est observée après environ 4 heures et disparaît dans les 7 à 8 heures selon la spécialité. L'action de l'insuline perdure donc même après l'absorption intestinale de glucose ce qui potentialise le risque d'hypoglycémies postprandiales. Pour ce qui est des analogues de l'insuline, l'effet maximal est observé beaucoup plus rapidement. En effet, suite à des variations au niveau de leur chaîne d'AA, ces insulines vont pouvoir exercer un effet presque immédiat et aussi raccourci dans le temps. Ce sont de réels avantages qu'offrent ces analogues comparativement aux insulines humaines : un profil glycémique proche du profil physiologique et une réduction des chutes de la glycémie entre les repas.

Pour mimer au mieux la sécrétion physiologique d'insuline, il est nécessaire d'associer différents types d'insuline. Les insulines prandiales, à action rapide, sont administrées aux repas et empêchent une élévation de la glycémie après l'ingestion de glucides. Elles sont donc combinées à des insulines basales qui ont pour objectif le maintien d'une glycémie normale en dehors des repas.

Les bénéfices de ces analogues insuliniques ultra-rapides ont, à ce jour, pu être amplifiés grâce au développement de nouveaux analogues insuliniques ultra-rapides dont l'action est encore plus rapide. Ceux-ci seront détaillés dans les pages suivantes.

2. Les insulines basales humaines à durée d'action intermédiaire

Les insulines humaines présentent la même structure que l'insuline physiologique et sont produites par la technologie de l'ADN recombinant. Elles sont dites « basales » car contrairement aux insulines prandiales elles sont utilisées pour maintenir la glycémie au taux physiologique durant la journée et la nuit.

L'allongement de la durée d'action de ces insulines et donc le retard de la pharmacocinétique résulte de l'addition, aux insulines ordinaires, de protamine ou de zinc. Par cet ajout, on obtient des cristaux d'insuline qui diffusent plus lentement du tissu SC vers la circulation sanguine. Cette technique produit des insulines de type Neutral Protamine Hagedorn (NPH).

Ces insulines ne sont pas parfaites et peuvent donc être absorbées dans le sang de manière très variable d'une personne à l'autre mais aussi d'un jour à l'autre. De plus, il est possible d'observer un pic d'activité pouvant mener à des hypoglycémies. (BUYSSCHAERT et al., 2021)

Cette catégorie d'insuline comprend l'insuline isophane 100 UI/ml qui est actuellement commercialisée en Belgique dans trois spécialités différentes : l'Insulatard[®], l'Humuline NPH[®] et l'Insuman Basal[®].

Ces insulines ne peuvent pas être injectées au patient par voie IV car il s'agit de suspensions. Elles ne peuvent qu'être administrées par voie SC. L'utilisation de suspensions d'insuline et pas de solutions est en fait une stratégie utilisée pour augmenter la durée d'action de la préparation. L'activité hypoglycémiante débutera 1 à 2 heures après l'administration et perdurera dans le temps de 10 à 20 heures. (CBIP, s. d.) Cela ne permet pas de couvrir l'entièreté de la journée et peut nécessiter une double injection quotidienne. Dans un schéma « basal-prandial », elles sont injectées au souper ou en soirée pour couvrir les besoins nocturnes.

Figure 7 : Concentrations d'insuline basale humaine à durée d'action intermédiaire en fonction du temps après une injection SC.

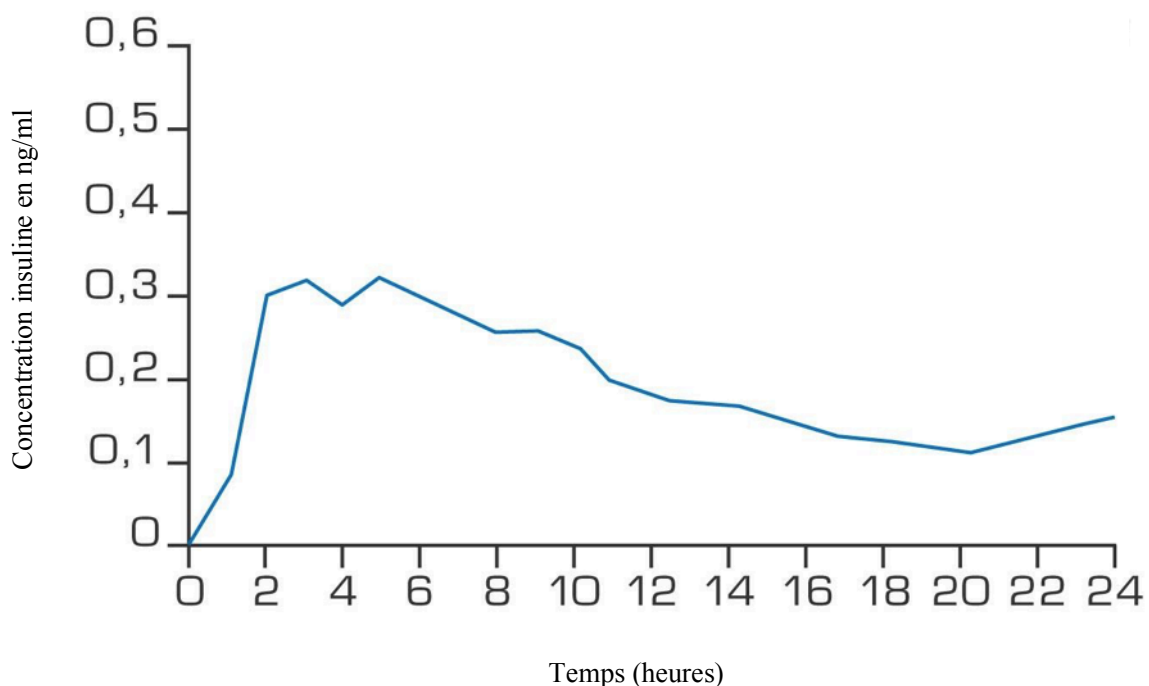


Figure adaptée de : PHARMACOMédicale. « Insulines ». Site du Collège de Pharmacologie Médicale. [En ligne]. (2017). <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/insulines>.

Cette figure illustre la durée ainsi que le délai d'action des insulines basales humaines à durée d'action intermédiaire. L'action hypoglycémisante est bien maximale après 1 à 2 heures et persiste dans le temps durant les 8 heures qui suivent l'injection. La durée d'action est en moyenne de 8 à 16 heures et dure maximum 20 heures.

3. Les insulines pré-mélangées humaines et analogues

Les insulines pré-mélangées ont la particularité et l'avantage de rassembler en une seule injection les effets d'une insuline prandiale et basale. En effet, on retrouve selon des proportions déterminées une insuline prandiale qui assure un effet hypoglycémiant immédiat ainsi qu'une insuline basale qui, elle, procure une réduction de la glycémie prolongée dans le temps. (BUYSSCHAERT et al., 2021)

Ces associations d'insuline s'administrent par voie SC car ce sont des suspensions. La voie IV ne peut donc pas être empruntée. Il existe des associations d'insulines humaines et des associations d'insuline comportant un analogue insulinique à durée d'action ultra-rapide.

Tout d'abord, en ce qui concerne les insulines humaines pré-mélangées, celles-ci sont composées d'une insuline humaine rapide et d'une insuline humaine qui est associée à de la protamine dans le but d'allonger la durée d'action. On trouve en Belgique, l'Humuline® 30/70 qui est formulée à partir d'une insuline humaine rapide (une insuline biosynthétique) et d'une insuline basale humaine à action intermédiaire (l'insuline isophane). En termes de proportion, la cartouche ou le flacon d'Humuline 30/70 est composé de 30% d'insuline biosynthétique et de 70% d'insuline isophane. (EMA, 2020)

Ensuite, pour ce qui est des insulines pré-mélangées de type analogue, elles sont composées de deux analogues insuliniques ultra-rapides identiques, dont un est attaché à de la protamine afin d'obtenir une action prolongée.

À ce jour, en Belgique, il existe les associations de type Humalog Mix® et de type Novomix® :

Deux **Humalog Mix®** différents sont commercialisés : l'Humalog Mix® 25 et l'Humalog Mix® 50. Le 25 et le 50 correspondent au pourcentage d'insuline à action rapide. L'Humalog® est une spécialité composée d'insuline lispro, comme analogue insulinique

ultra-rapide (25 ou 50 UI/ml), ainsi que d'insuline lispro protaminée (75 ou 50 UI/ml respectivement). (CBIP, s. d.)

Pour ce qui est de l'insuline **NovoMix**[®], il en existe deux différentes : l'insuline NovoMix[®] 30 et NovoMix[®] 50. Comme pour l'Humalog[®], le chiffre correspond au pourcentage d'insuline rapide qui compose la spécialité. L'insuline NovoMix[®] est composée d'insuline aspart et d'insuline aspart protaminée.

IV. Les nouveaux analogues ultra-rapides

Les nouveaux analogues ultra-rapides sont des analogues insuliniques caractérisés par un délai d'action encore plus rapide ainsi qu'une durée d'action dans le temps très courte. C'est pourquoi ces analogues sont également appelés insulines « faster ». L'effet des analogues insuliniques ultra-rapides est observé après moins de 10 minutes et perdure dans le temps de 1 à 5 heures. Grâce à cette activité très rapide, ils offrent un meilleur contrôle glycémique postprandial. Ils miment l'action de l'insuline observée chez une personne non diabétique après l'ingestion d'un repas. De plus, ils garantissent aux patients une plus grande souplesse dans leurs horaires d'injection, un meilleur contrôle glycémique et une réduction des hypoglycémies consécutives aux injections. (BOUDAOU, 2020)

Les nouveaux analogues ultra-rapides sont l'insuline Fiasp[®] obtenue à partir de l'insuline aspart et l'insuline Lyumjev[®] obtenue à partir de l'insuline lispro. Ce sont toutes des insulines biosynthétiques que l'on retrouve sur le marché majoritairement à une concentration de 100 UI par ml. Le stylo prérempli de Lyumjev[®] existe également en 200 UI/ml. (CBIP, s. d.)

L'insuline « faster insulin aspart » (Fiasp[®]) est une nouvelle formulation d'analogue insulinique ultra-rapide. Afin d'obtenir cette rapidité d'action très élevée, une greffe de deux excipients est réalisée au niveau de l'insuline. L'insuline Fiasp[®] est en fait une insuline aspart sur laquelle ont été greffés deux molécules : la L-arginine et le nicotinamide (la vitamine B3) qui vont garantir respectivement une meilleure stabilité et une meilleure rapidité d'action. L'amélioration de la rapidité d'action est obtenue grâce à l'augmentation d'environ 35% de la fraction monomérique, ce qui conduit donc à une absorption SC plus rapide. (BOUDAOU, 2020)

L'insuline Fiasp[®], fast aspart, a une rapidité d'action deux fois plus élevée comparativement à l'insuline aspart. Avec l'insuline Fiasp[®] on se rapproche donc davantage de la sécrétion d'insuline observée chez les sujets normoglycémiques. (MORISCA-GAVRILIU et al., 2018)

Figure 8 : Concentration plasmatique en insuline aspart (Fiasp[®] et NovoRapid[®]) en fonction du temps après une injection SC.

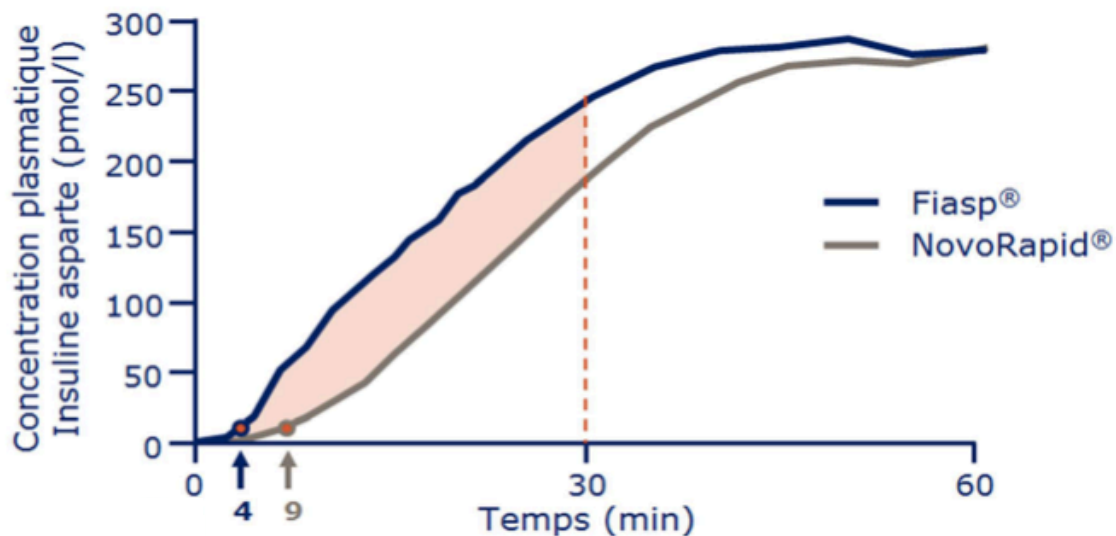


Figure de : HAS. (2017). Commission de la Transparence : Insuline aspart. **Haute autorité de santé**, p.7.

Une étude a été réalisée chez des volontaires sains et huit autres études ont été menées chez des patients souffrant de DT1 dans le but d'analyser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des insulines Fiasp[®] et NovoRapid[®]. Dans sept études réalisées chez les patients diabétiques, les patients ont reçu des injections SC alors que dans une seule, l'insuline a été administrée à l'aide d'une pompe. (HAS, 2017)

Les résultats obtenus montrent que comparativement à l'insuline NovoRapid[®], la rapidité d'action de l'insuline Fiasp[®] est deux fois plus élevée. Concernant la durée d'action de ces deux insulines, la fin de l'exposition à l'insuline fast aspart survient 10 à 15 minutes plus rapidement qu'avec une insuline aspart. (PAQUOT & SCHEEN, 2018)

En effet, comme illustré à la figure 8, le délai d'apparition de l'insuline Fiasp® dans le sang est de 4 minutes contre un peu moins de 9 minutes pour l'insuline NovoRapid®. De plus, le temps nécessaire à l'analogue insulinique ultra-rapide pour atteindre 50% de la concentration plasmatique maximale en insuline est de 22 minutes contre 32 minutes pour l'analogue insulinique rapide. Durant les 15 premières minutes, la concentration en insuline Fiasp® est 4 fois plus élevée comparativement à celle de l'insuline NovoRapid® et elle est 2 fois plus élevée durant les 30 premières minutes. (HAS, 2017) Pendant ces 30 minutes, l'action hypoglycémiant de l'insuline faster est 74% de fois plus importante que celle de l'insuline aspart. L'insuline fast aspart offre donc un profil glycémique plus proche de la physiologie que l'insuline aspart. (PAQUOT & SCHEEN, 2018)

En ce qui concerne l'analogue insulinique fast lispro (Lyumjev®), il est obtenu par ajout de deux excipients au niveau de l'insuline lispro : le citrate ainsi que le treprostinil. Ceux-ci vont permettre d'accélérer davantage la vitesse d'absorption de l'insuline et donc sa rapidité d'action. Pour ce faire, le citrate va avoir la particularité d'améliorer la perméabilité locale en inhibant la formation d'hexamères et le treprostinil va, lui, provoquer une vasodilatation locale. (BUYSSCHAERT et al., 2021)

Cette insuline Lyumjev® possède les mêmes caractéristiques que l'insuline Fiasp®. En effet, pour Lyumjev® comparativement à Humalog®, l'absorption de l'insuline est plus rapide et la durée d'exposition à l'hypoglycémiant est nettement plus courte, ce qui diminue le risque d'hypoglycémies postprandiales.

En ce qui concerne les différences entre les deux nouvelles insulines à durée d'action ultra-rapides disponibles sur le marché belge actuellement, Fiasp® et Lyumjev®, elles sont plutôt minimales. Ce sont deux insulines qui présentent globalement les mêmes caractéristiques. Elles existent toutes les deux à une concentration de 100 UI/ml mais Lyumjev® comparativement à Fiasp® est aussi commercialisée à une concentration plus élevée, 200 UI/ml. (CBIP, s. d.)

Tableau 1 : Comparaison des différentes caractéristiques des insulines Lyumjev® et Fiasp®.

Lyumjev®	Fiasp®
<p>Cette insuline est obtenue à partir de l'insuline lispro portant une molécule de citrate et une molécule de treprostiniol.</p>	<p>Cette insuline est obtenue à partir de l'insuline aspart portant une molécule de L-arginine et une molécule de nicotinamide.</p>
<p>Solution injectable</p>	
<p>L'insuline lispro se retrouve dans la circulation sanguine seulement 1 minute après administration. Ce délai est plus court de 5 minutes par rapport à l'insuline Humalog®.</p>	<p>L'insuline aspart se retrouve dans la circulation sanguine seulement 4 minutes après administration. Ce délai est plus court de 5 minutes par rapport à l'insuline NovoRapid®.</p>
<p>Le délai nécessaire pour obtenir la moitié de la concentration maximale en insuline lispro est plus court de 14 minutes comparativement à l'insuline Humalog®.</p>	<p>Le délai nécessaire pour obtenir la moitié de la concentration maximale en insuline aspart est plus court de 9 minutes comparativement à l'insuline NovoRapid®.</p>
<p>Durant les 15 minutes qui suivent l'administration, il y a 7 fois plus d'insuline lispro disponible que pour l'insuline Humalog®.</p>	<p>Durant les 15 minutes qui suivent l'administration, il y a 4 fois plus d'insuline aspart disponible que pour l'insuline NovoRapid®.</p>
<p>Durant les 30 minutes qui suivent l'administration, il y a 3 fois plus d'insuline lispro disponible que pour l'insuline Humalog®.</p>	<p>Durant les 30 minutes qui suivent l'administration, il y a 2 fois plus d'insuline aspart disponible que pour l'insuline NovoRapid®.</p>

V. Les analogues retard en tant qu'insulines basales à longue durée d'action

Les analogues retard ont une action prolongée dans le temps. La courbe de concentration en insuline est donc plus longue et par conséquent plus plate. Cela provient de la formation d'hexamères d'insuline qui restent stables après l'administration de celle-ci. Ces analogues procurent une plus grande liberté du moment de l'injection et permettent également de réduire la fréquence des injections. Par conséquent, les risques d'hypoglycémie sont diminués. (CHENG et al., 2021)

L'administration d'insuline de ce type doit normalement être accompagnée d'une insuline à durée d'action ultra-rapide qui contrôle la glycémie après les repas. Dans la prise en charge du DT1 il y a donc une association d'insuline basale et d'insuline rapide, prandiale.

1. Les analogues de 1^{ère} génération

Le développement de ces insulines à durée d'action prolongée a commencé avec l'ajout de molécules de protamine et de zinc. Par la suite, les chaînes d'AA ont été modifiées, certaines molécules ont également été rajoutées afin d'obtenir des insulines pouvant agir toujours plus longtemps. (CHENG et al., 2021)

Parmi les analogues insuliniques à longue durée d'action de 1^{ère} génération, il y a les insulines glargine et détémir.

Pour l'insuline détémir, c'est la présence d'une chaîne d'acides gras composée de 14 carbones en position B29 qui prolonge son temps d'action. La chaîne permet à l'insuline de se lier fortement à l'albumine dans le sang et par conséquent de se dissocier lentement. L'insuline détémir possède une durée d'action variable et dépendante de la dose. Elle peut dans certains cas spécifiques être administrée à deux reprises sur la journée. Cette insuline est commercialisée sur le marché belge sous le nom d'insuline Levemir®.

En ce qui concerne l'insuline glargine, sa structure est modifiée et composée d'une asparagine remplaçant une glycine en position A21 ainsi que de deux molécules d'arginine ajoutées en position B30. Cette insuline va induire la formation de micro-précipités au niveau du tissu SC. La durée d'action de l'insuline glargine est plus longue que celle de l'insuline

détémir et dure normalement plus de 24 heures. Ceci offre la possibilité de réaliser une seule injection par jour. Il y a deux spécialités commercialisées en Belgique et contenant cette substance active : il s'agit de l'insuline Lantus® et de son biosimilaire Abasaglar®. (BUYSSCHAERT et al., 2021)

Ces analogues de 1^{ère} génération permettent de diminuer le risque d'hypoglycémie et principalement les hypoglycémies nocturnes. De plus, ils sont disponibles à une concentration de 100 UI/ml.

Figure 9 : Graphiques de la concentration en insuline en fonction du temps

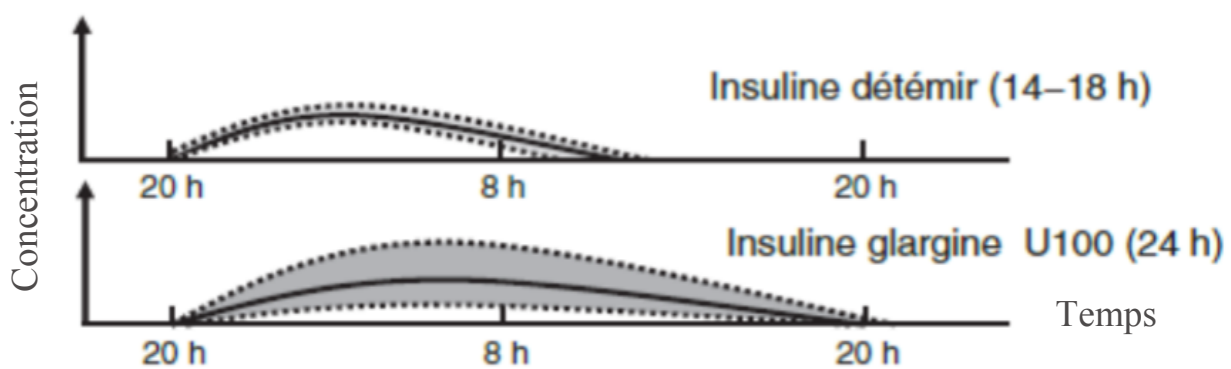


Figure adaptée de : Khensal S. (2019-2020). *Insulinothérapie. Université de Constantine ; Endocrinologie-Diabétologie, p.5.*

La figure 9 illustre l'évolution de la concentration en insulines glargine et détémir en fonction du temps. L'insuline détémir a une durée d'action moins longue que l'insuline glargine. C'est pourquoi elle nécessite parfois une double injection.

2. Les analogues de 2^{ème} génération

Une seconde catégorie d'insulines basales à très longue durée d'action a été plus récemment développée ; il s'agit des analogues de seconde génération. Parmi ces analogues, l'insuline glargine est commercialisée sous le nom de Toujeo® et l'insuline dégludec sous le nom de Tresiba®.

Tout d'abord, l'insuline Toujeo® est une insuline glargine à une concentration trois fois plus élevée que l'analogue de 1^{ère} génération. C'est donc une insuline glargine à 300 UI/ml. Cette augmentation de la concentration permet à certains patients, devant s'administrer des doses élevées d'insuline, de diminuer le volume d'injection. La durée d'action de cette insuline

est supérieure à celle de l'insuline détémir et s'étend donc au-delà de 24 heures, allant généralement de 30 à 36 heures. (BUYSSCHAERT et al., 2021)

Ensuite, l'insuline ayant la durée d'action la plus importante est l'insuline dégludec. En effet, elle a la possibilité de couvrir les besoins en insuline des patients pendant les 42 heures suivant l'injection. Cette insuline est toujours administrée de manière quotidienne mais permet une réduction de 20% de la dose.

Elle se distingue de l'insuline humaine par l'absence d'un AA en position B30 et par l'ajout d'une chaîne latérale d'acide gras (C16), attachée par un acide glutamique, en position B29. Ce sont les propriétés structurales qui confèrent à l'insuline la possibilité de constituer un dépôt de multi-hexamères. Suite à un contact avec le zinc, les di-hexamères d'insuline dégludec injectés vont s'agglomérer en multi-hexamères. Ensuite, l'insuline dégludec est libérée petit à petit de ce dépôt soluble sous forme de monomères par diffusion du zinc. Cela garantit un effet hypoglycémiant stable et linéaire. La présence de la chaîne d'acide gras permet également une liaison à l'albumine ce qui augmente la demi-vie de l'insuline dans la circulation sanguine. (SCHEEN & MATHIEU, 2019)

Figure 10 : De l'injection à l'effet hypoglycémiant de l'insuline dégludec.

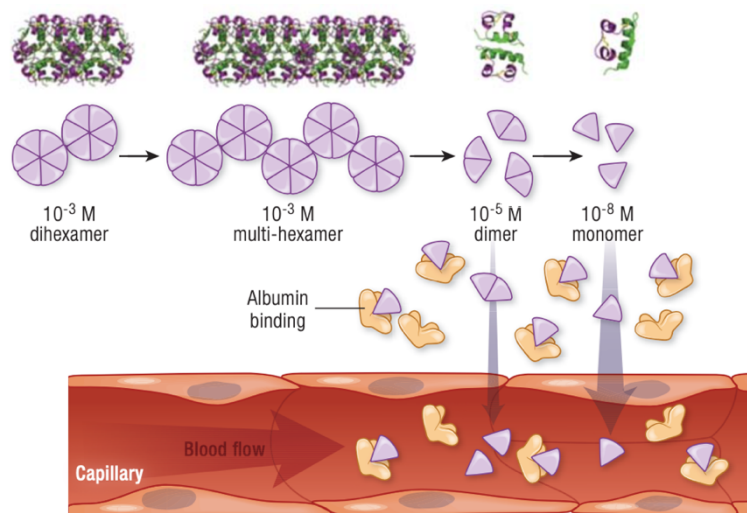


Figure de : Irl B., Rattan, John M., Caryl J., & Eugene E. (2020). *The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatments Choices*. **Endocrine Society**, p.55.

Cette catégorie d'analogie insulinique permet de réduire la variabilité glycémique ainsi que les hypoglycémies, et principalement celles survenant la nuit, d'une façon encore plus

optimale qu'avec l'administration d'un analogue de 1^{ère} génération. (LANE et al., 2017) Évidemment, pour un contrôle complet de la glycémie des patients ces insulines basales doivent être associées à des insulines rapides qui, elles, vont maîtriser les hyperglycémies prandiales.

3. Associations d'analogue à longue durée d'action et d'agoniste du GLP-1

Le Xultophy[®] est un médicament utilisé dans le traitement du diabète et ce uniquement dans la prise en charge du DT2 mal contrôlé. Il n'a donc pas de place dans le traitement du DT1. Souvent ce médicament est administré en complément d'une activité physique régulière, d'un régime alimentaire équilibré ainsi que d'un autre antidiabétique. (EMA, 2019)

Il s'agit d'une association en proportion fixe d'une insuline basale, la dégludec, ainsi que d'un analogue du GLP-1, le liraglutide. Ce dernier existe aussi en Belgique sans association à la dégludec sous le nom de Victoza[®]. Le liraglutide a en outre été commercialisé pour le traitement de l'obésité chez le sujet non diabétique sous le nom de Saxenda[®]. Il est alors administré à doses plus élevées que le Victoza[®].

En ce qui concerne le liraglutide, il est important de savoir qu'il s'agit d'un analogue de l'hormone contrôlant la glycémie, le GLP-1. Cet analogue possède 97% d'homologie avec l'hormone native. Tout comme le GLP-1, le liraglutide va, en cas d'hyperglycémie, accélérer la sécrétion d'insuline et supprimer celle de glucagon. Afin d'avoir un contrôle optimal de la glycémie, ces sécrétions seront adaptées en cas d'hypoglycémie. Cette substance possède également certaines propriétés anorexigènes qui vont induire une perte de poids en augmentant la satiété et en réduisant les signes de faim. Il a en outre un bénéfice cardiovasculaire. (THISSEN, 2016)

Il n'y a pas de modifications pharmacocinétiques lors de l'association de ces deux substances actives.

Le Xultophy[®] est administré quotidiennement sans prédilection par rapport au moment de la journée, l'administration peut se faire pendant les repas ou non. Il faut cependant privilégier un horaire d'injection régulier et identique d'un jour à l'autre. En cas d'échec d'une insulinothérapie basale, le Xultophy[®] s'avère donc être une alternative intéressante dans la prise en charge du DT2. (CBIP, s. d.)

Une étude a été réalisée sur des patients insulino-naïfs pendant une durée de 13 mois afin de comparer l'effet, d'une administration de Tresiba[®], d'une administration de Victoza[®] et d'une administration de Xultophy[®]. Les observations ont montré une réduction plus importante d'HbA1c lors de l'injection de Xultophy[®]. De plus, il y a eu une réduction significative de survenue d'hypoglycémies chez les patients ayant reçu le Xultophy[®] par rapport à ceux ayant pris le Tresiba[®]. Enfin, le Tresiba[®] induit une prise de poids alors que le Victoza[®] et le Xultophy[®] favorisent une perte pondérale qui est plus importante pour les patients recevant le Victoza[®]. (GOUGH et al., 2015)

Plusieurs études ont également été menées chez des patients souffrant de DT2 et déjà traités par une insuline basale. Une comparaison a donc été effectuée, sur une période de 26 semaines, entre les patients ayant reçu le Xultophy[®] et les patients ayant reçu une insuline ; soit l'insuline dégludec, soit l'insuline glargine, soit une insuline glargine et une insuline aspart. Le tableau ci-dessous reprend les résultats de ces trois essais. (BUYSSCHAERT, 2018)

Tableau 2 : Résultats des essais comparant les effets du Xultophy[®] et d'une insuline chez les patients souffrant de DT2.

	ESSAI 1		ESSAI 2		ESSAI 3	
	Xultophy [®] vs insuline dégludec		Xultophy [®] vs insuline glargine		Xultophy [®] vs insuline glargine et aspart	
Nombre	413 participants		413 participants		506 participants	
	Xultophy [®]	Insuline	Xultophy [®]	Insuline	Xultophy [®]	Insuline
HbA1c (%)	8,8 → 6,9	8,9 → 8,0	8,4 → 6,6	8,2 → 7,1	8,2 → 6,7	8,2 → 6,7
Hypoglycémie	24% de patients	25% de patients	28,4% de patients	49,1% de patients	19,8% de patients	52,6% de patients
Poids (kg)	Perte de 2,7kg	Poids identique	Perte de 1,4kg	Prise de 1,8kg	Perte de 0,9kg	Prise de 2,6kg

Tableau adapté de : Buysschaert M. (2018). Xultophy[®] une association d'insuline basale et de liraglutide : Place dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Médical* 137(8), p.427.

Ce tableau confirme bien que le Xultophy[®] se montre particulièrement intéressant dans la prise en charge des patients souffrant de DT2 et maintenant une glycémie mal contrôlée. En effet, les chiffres montrent une réduction plus importante du taux d'HbA1c, un meilleur contrôle des hypoglycémies ainsi qu'une diminution de la masse pondérale lors de la prise de Xultophy[®] comparativement à un traitement insulinique. Le risque d'hypoglycémie est réduit sous Xultophy[®] car la présence d'un analogue du GLP-1 permet de réduire la dose d'insuline administrée et par conséquent les hypoglycémies.

Il est néanmoins important de prendre en compte la difficulté d'adaptation de la dose ainsi que le risque multiplié d'effets indésirables lors de la mise en place d'un traitement de Xultophy[®].

Il y a peu, le Suliqua[®], une seconde association d'une insuline et d'un agoniste du GLP-1, le lixisénatide, était également disponible sur le marché belge. Cette spécialité a été retirée en juillet 2021. (CBIP, 2021)

VI. Résumé des différentes insulines disponibles sur le marché belge

Cfr. Annexe 1 → En annexe se trouve une fiche reprenant les différentes insulines qui sont actuellement disponibles sur le marché belge. Celles-ci sont classées en différents tableaux selon leur spécificité et leur rapidité d'action. Cette fiche peut être utilisée pour une meilleure compréhension de l'ensemble des insulines à la fois par les étudiants en pharmacie mais aussi par les pharmaciens d'officine, ...

VII. Les nouvelles voies d'administration et les insulines biochaperones

1. Les nouvelles voies d'administration

Certaines voies alternatives pour l'administration de l'insuline ont déjà été explorées mais à ce jour, aucune ne s'est montrée réellement concluante. La voie nasale, la voie orale, la voie pulmonaire ou encore la voie transdermique ont été étudiées ou le sont actuellement mais rien ne s'avère convaincant.

La seule voie d'administration satisfaisante jusqu'à présent est la voie parentérale car aucune nouvelle formulation d'insuline n'a permis qu'elle arrive intacte au niveau de sa cible. Cependant, la voie parentérale présente certaines contraintes pour les patients. En effet, cette voie provoque des variabilités d'absorption mais également des craintes et une barrière psychologique chez certaines personnes. C'est pour ces différentes raisons qu'une voie innovante d'administration de l'insuline, pouvant solutionner ces problèmes, est très attendue à la fois par les patients et les professionnels de santé. (VERGE, 2004)

1.1. La voie orale

La voie orale intéresse beaucoup car il s'agit d'une voie alternative simple qui permet, en passant par le foie, de mimer davantage le trajet physiologique de l'insuline. En effet, entre la moitié et les trois quarts de l'insuline physiologique sont métabolisés par le foie alors que cette proportion correspond à seulement un quart pour l'insuline thérapeutique injectée. Avec une administration orale de l'insuline, la distribution cible principalement les organes qui en ont besoin. (GUHMANN, 2014)

De plus, cette voie est beaucoup plus facilement acceptée par le patient de manière générale car elle ne nécessite aucune formation particulière, elle est non invasive et banale. (CHAST, 2017)

La voie orale présente malheureusement de nombreux obstacles biochimiques, physiques et enzymatiques pour lesquels il est actuellement complexe de trouver des solutions.

Premièrement, l'insuline traverse l'ensemble du tractus gastro-intestinal caractérisé par de grandes fluctuations de pH. En environnement acide, l'insuline est dissociée en dimères qui conservent leur activité mais sont particulièrement instables. Cette perte de stabilité conduit à l'inactivation de l'insuline et lui confère donc une biodisponibilité orale très faible. (CHAST, 2017)

Deuxièmement, il est connu que l'insuline, comme toute hormone, une fois avalée est détruite. En effet, au cours de son parcours, l'insuline rencontre toute une série d'enzymes protéolytiques (comme la trypsine) qui participent à sa dégradation.

Enfin, l'insuline doit être capable de traverser de nombreuses barrières biologiques sans être dégradée afin d'atteindre son site d'action. Elle se retrouve par exemple confrontée aux entérocytes qui laissent passer uniquement les molécules lipophiles de petites tailles et sont dès lors imperméables aux protéines (hydrophiles et de grandes tailles). De plus, les cellules caliciformes de l'intestin sécrètent du mucus qui constitue une barrière empêchant ou réduisant le passage de l'insuline et d'autres molécules. Ce sont ces différents obstacles qui freinent le développement d'une insuline, à administration orale, efficace. (GUHMANN, 2014)

Pour l'instant, développer une insuline administrable par voie orale reste encore un défi technique. Plusieurs essais sont en cours et ceux-ci essaient de trouver la solution qui permettra de protéger l'insuline des enzymes protéolytiques, de l'acidité et de simplifier son transport. Pour ce faire, il est possible de protéger l'insuline par des agents anti-protéolytiques ce qui permet d'empêcher la dégradation enzymatique. La structure de l'insuline peut également être corrigée et transformée afin d'obtenir une molécule plus stable. Pour les contraintes d'absorption, des promoteurs d'absorption peuvent être ajoutés. La vectorisation de l'insuline est également une des pistes de recherche. Toutes ces solutions ont été ou sont envisagées à l'heure actuelle pour espérer pouvoir un jour traiter les patients diabétiques par administration orale. (GUHMANN, 2014)

1.2. La voie nasale

Une deuxième voie alternative à la voie parentérale pour l'administration d'insuline est la voie nasale. Cette voie présente des avantages mais aussi des inconvénients.

La voie nasale est indolore, aisée, économique et non invasive. De plus, la muqueuse nasale est caractérisée par une perméabilité intrinsèque très élevée, spécialement pour les petites molécules hydrophiles. Elle a également la particularité de garantir un profil plasmatique proche de celui de la voie IV. Comparativement à la voie orale, une administration nasale n'est pas impactée par les variations de pH et par la dégradation intestinale.

Le côté un peu moins réjouissant de la voie nasale est que la muqueuse nasale ne laisse passer que faiblement les grosses molécules hydrosolubles telles que les protéines et les peptides. Ensuite, les cavités nasales ont d'une part une activité mucociliaire qui réduit le temps de contact de la substance et engendre une variabilité individuelle d'absorption d'insuline, et d'autre part, une surface d'absorption faible, une forte activité enzymatique ainsi qu'une sensibilité accrue de la muqueuse. Tous ces éléments sont des freins dans le développement d'insuline à administration nasale.

La voie nasale est dès lors une alternative très attrayante pour son côté non invasif et fonctionnel mais comporte malheureusement des limites majeures. Aucune insuline à administration nasale n'a pu à ce jour être commercialisée. (VERGE, 2004)

1.3. La voie pulmonaire

De même que les voies orale et nasale, la voie pulmonaire peut être envisagée comme voie d'administration pour les insulines. Cette voie fut d'ailleurs la première à faire l'objet de recherches en raison du fort effet hypoglycémiant des aérosols. L'avantage de la voie pulmonaire est qu'elle offre une large surface d'absorption, correctement perfusée, ce qui offre une action rapide de la substance. Il y a également une faible activité enzymatique ainsi que mucociliaire. (LECLERCQ, 2015)

Malheureusement, les insulines sont des molécules de grandes tailles et au vu de la structure de l'arbre respiratoire, elles risquent de s'écraser au niveau de la bouche et de ne pas exercer leur effet thérapeutique. L'idéal est d'obtenir des molécules capables d'atteindre la zone alvéolaire où ont lieu les échanges avec le sang. Pour ce faire, les molécules doivent être de petites tailles, car plus on descend dans l'arbre pulmonaire plus le diamètre aérodynamique diminue. Ceci est illustré à la figure ci-dessous. (LECLERCQ, 2015)

Figure 11 : Tractus respiratoire ; importance du diamètre des particules pour l'absorption des molécules d'insuline.

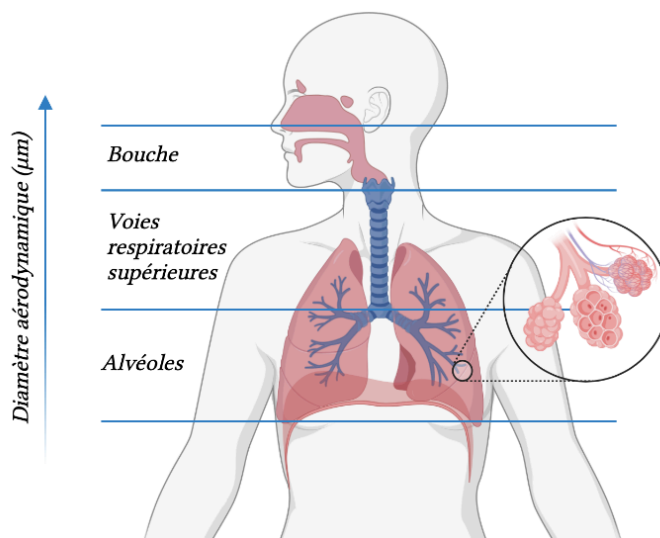


Figure adaptée de : Verge D. (2004). *Insulinothérapie, Nouvelles molécules et voies d'administration. Médecine/Sciences 20(11), p.996.*

Il est également très important de prendre en compte le risque potentiel de développer un cancer bronchique lors de l'utilisation d'insulines inhalées. Il s'agit d'un risque à ne pas négliger et qui est probablement potentialisé chez les fumeurs.

Certains dispositifs ou certaines insulines ont déjà été commercialisés pour l'administration systémique d'insuline via l'inhalation. Parmi ceux-ci, il y a notamment Exubera[®], le système AIR[®], le dispositif AERx[®] et Afrezza[®]. Cependant, pour de multiples raisons, leur succès n'a pas été celui espéré et ces médicaments ont été assez rapidement retirés du marché. (LECLERCQ, 2015)

1.4. La voie transdermique

Une dernière voie alternative pouvant être envisagée pour l'administration d'insuline est la voie transdermique. Cette voie est déjà bien répandue à travers le monde notamment avec l'utilisation des patchs transdermiques de nicotine. Elle offre une grande surface d'absorption et une facilité d'accès pour les patients. Elle est évidemment beaucoup moins contraignante que la voie parentérale utilisée actuellement. Cependant, l'insuline est une molécule volumineuse et complexe qui est donc retenue à la surface cutanée. L'absorption de l'insuline dans la circulation sanguine est compromise par la peau qui joue son rôle de barrière protectrice. Cette

voie d'administration fait l'objet de recherches mais pour l'instant, rien de révolutionnaire n'a vu le jour. Elle pourrait tout de même à l'avenir être utilisée pour l'administration d'insulines « intelligentes² ». (LASSMANN-VAGUE & RACCAH, 2006)

2. Les insulines biochaperones

Les insulines biochaperones sont des insulines dites chaperonnées, encapsulées, par un ensemble de protéines. Ce complexe physique réversible est formé autour de la protéine lui confère une série d'avantages intéressants.

Comme mis en évidence sur la figure ci-dessous, la capsule créée autour de l'insuline va lui procurer une meilleure stabilité, une meilleure solubilité ainsi qu'une défense contre l'action de différentes enzymes. Cela va par conséquent permettre à l'insuline d'être absorbée plus rapidement et donc d'avoir une action plus rapide. De plus, avec les insulines biochaperones, la quantité de substance active qui atteint la circulation sanguine est plus importante. (REZNIK & JUBIN, 2020)

Figure 12 : Formation et intérêts des insulines biochaperones.

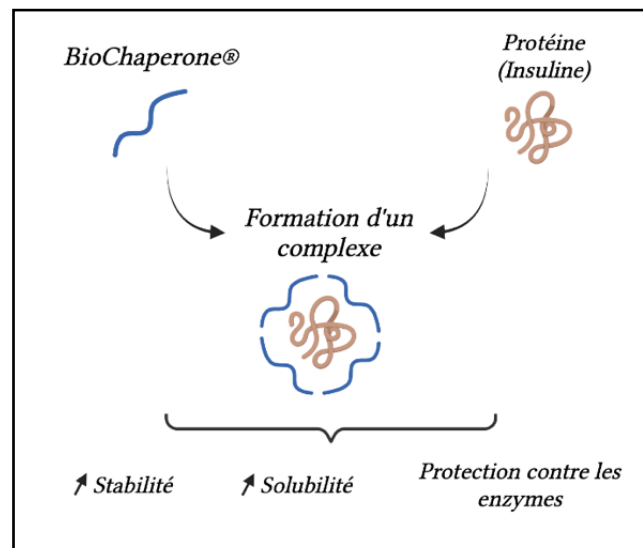


Figure adaptée de : Adocia (2017). Rapport d'activité Adocia 2018 ; La technologie Biochaperonne®.

ADOCIA Innovative medicine for everyone everywhere. p.7.

² Les insulines « intelligentes » ou « smart insulins » seraient des insulines sécrétées uniquement en cas d'élévation du taux de glucose dans le sang. Dès que la glycémie se normalise, la sécrétion d'insuline serait alors stoppée. Des recherches sont en cours à ce sujet.

Pour l'instant aucune insuline de ce type n'a pu être développée ou commercialisée sur le marché belge. Même si l'idée semble être prometteuse de nombreux obstacles rendent le développement des insulines biochaperones compliqué.

Les insulines biochaperones ne doivent surtout pas être confondues avec les insulines biosimilaires. Les insulines biosimilaires peuvent être vues comme des génériques de médicaments biologiques et donc d'insulines. En effet, les brevets de certaines insulines arrivent à péremption ce qui rend la mise sur le marché de biosimilaires possible. Le principal avantage de cette arrivée sur le marché, est la réduction du coût des insulines qui en découle. À titre d'exemple, l'Abasaglar® est un biosimilaire de l'insuline Lantus® qu'on retrouve sur le marché belge. (FRDJ, 2021)

VIII. Le passage vers de nouvelles insulines : avantages, inconvénients et attentes ...

Il y a de nombreuses années, la découverte de l'insuline a offert aux patients diabétiques une chance de survie et un avenir meilleur. Au fil du temps, les découvertes ont permis d'améliorer la qualité de vie de ces patients et les progrès récents ont même permis une avancée incontestable dans la prise en charge du diabète. En effet, le développement de nouvelles insulines de type ultra-rapides ou à (très) longue durée d'action garantit aux patients un meilleur contrôle de leur glycémie. Ces nouveaux analogues miment de mieux en mieux la sécrétion physiologique d'insuline ce qui permet de contrôler le pic glycémique postprandial mais aussi les hypoglycémies tardives. Dès lors avec les analogues, les collations ne sont plus nécessaires par rapport aux insulines humaines, ce qui réduit la prise pondérale. Les patients sous analogues ont également des horaires et des délais d'injection plus flexibles que les patients sous insuline humaine. En effet, avec les analogues ultra-rapides, l'injection peut se faire au moment du repas, ce qui n'est pas possible avec les insulines humaines (qui nécessitent un délai). Il s'agit d'un réel avantage notamment pour les diabétiques dont les horaires de travail sont très irréguliers. Ce sont toutes ces avancées qui permettent, à ce jour, un meilleur équilibre glycémique.

Avec un meilleur contrôle glycémique et des fluctuations de plus en plus faibles, il y a une réduction évidente des complications liées au diabète. Cela a été démontré dans les deux études suivantes : Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) et UK Prospective

Diabetes Study (UKPDS), réalisées chez des patients atteints respectivement de DT1 et de DT2. En effet, ces deux études démontrent qu'avec une insulinothérapie adéquate, il est possible d'obtenir un meilleur équilibre glycémique en termes d'HbA1c et donc une réduction des complications liées au diabète et notamment cardiovasculaires. (UNIVERSITY of OXFORD, 2008)

La mise sur le marché de ces nouvelles catégories d'insulines représente donc une réelle avancée dans la prise en charge du diabète et dans l'amélioration de la qualité de vie du patient. De plus, elles permettent de diversifier et d'agrandir l'arsenal d'insulines disponibles pour les diabétologues ainsi que pour leurs patients.

Ces nouvelles insulines amènent beaucoup de progrès dans la gestion du diabète. Malheureusement certaines contraintes liées à l'insulinothérapie de manière générale sont encore présentes. Par exemple, il est toujours nécessaire que le patient participe à la gestion de son traitement avec l'auto-monitoring glycémique (dépendant des futurs repas, de la glycémie actuelle, des activités physiques prévues dans les heures suivantes, ...) De plus, les nouvelles insulines sont certes de nouvelles formulations mais non administrées par une voie innovante. La réalisation d'injections SC parfois multiples est donc toujours inévitable.

Même si l'administration de nouveaux analogues permet de se rapprocher de la sécrétion physiologique d'insuline, il n'est toujours pas possible de l'égaliser. Il reste des progrès à faire sur ce plan. En effet, même avec la mise sur le marché d'analogues, il est toujours nécessaire d'avoir une insuline prandiale pour contrôler la glycémie après les repas et d'avoir une insuline basale pour réguler la glycémie à distance des repas. Une seule injection d'insuline pour le contrôle journalier de la glycémie n'est donc toujours pas d'actualité. Dès lors, même si la commercialisation de ces analogues réduit le nombre d'injections et améliore le profil pharmacocinétique, le schéma thérapeutique des patients n'est toujours pas parfait. Ceci est d'autant plus vrai dans le DT1 très instable, où les fluctuations glycémiques peuvent être fortement imprévisibles. Dans ces cas spécifiques d'instabilité, un effet positif est parfois observé avec la Tresiba® mais ce n'est pas systématique. Chez ce type de patients, les pompes peuvent également avoir un effet bénéfique. Enfin, il semble que l'ajout d'une gliflozine améliorerait l'instabilité des malades avec cependant un risque de cétose, cette association n'est pas encore autorisée en Belgique. (PAIK & BLAIR, 2019)

Même si ces inconvénients ne sont actuellement pas solutionnés par un traitement révolutionnaire, les nouvelles technologies permettent de réduire leur impact sur le quotidien des patients. En effet, même si plusieurs injections sont souvent nécessaires, grâce à la performance des stylos injecteurs et des aiguilles actuelles, celles-ci ne sont plus douloureuses comme c'était le cas auparavant. De plus, afin d'éviter au patient les piqûres répétitives au bout du doigt pour la mesure de sa glycémie, il existe des glucomètres sans piqûre. Il s'agit en fait d'un capteur posé sur la peau et permettant une mesure de la glycémie avec un GSM ou un lecteur. L'appareil « FreeStyle Libre » en est un exemple. Enfin, il est également possible d'activer des alarmes avec des seuils de glycémie programmés. Toutes ces avancées technologiques permettent donc d'améliorer le confort du patient diabétique.

Il faut également souligner que les analogues ultra-rapides ne sont pas adaptés en cas de gastroparésie (complication du diabète) car ils agissent trop vite. En effet, le pic de l'analogue ultra-rapide survient avant le pic d'absorption du bol alimentaire ce qui peut engendrer la survenue d'hypoglycémies. (DUCROTTÉ et al., 2011)

Il reste encore certaines attentes, notamment vis-à-vis des systèmes en boucle fermée. Il s'agit d'un espoir qui devient presque une réalité avec l'avancée des recherches sur les insulines intelligentes. Ces insulines couplées à des polymères ou des systèmes enzymatiques sensibles à la glycémie offriraient une action variée de l'insuline en fonction de la concentration en glucose dans le sang. La commercialisation de ces systèmes révolutionnera la prise en charge et le quotidien des patients diabétiques. (FRANC et al., 2020)

De plus, l'Ozempic® et le Trulicity® ont déjà permis une grande avancée pour les patients souffrant de DT2 avec une seule injection hebdomadaire de ces analogues du GLP-1. Il est dès lors normal d'espérer qu'à l'avenir il sera possible d'injecter une insuline basale aux patients diabétiques de manière hebdomadaire.

IX. Conclusion

Le schéma basal-prandial est le schéma classique pour la prise en charge des patients diabétiques de type 1. En première intention, ce sont souvent les analogues ultra-rapides de type NovoRapid[®], Humalog[®] et Apidra[®] qui sont prescrits. Ensuite, si le pic postprandial reste incontrôlé, il est nécessaire de passer aux nouveaux analogues ultra-rapides agissant encore plus vite et se rapprochant plus de la physiologique : Fiasp[®] ou Lyumjev[®]. Généralement pour des patients très bien stabilisés avec des « anciens » analogues ultra-rapides aucune modification de traitement n'est réalisée. Pour la partie basale du schéma, Lantus[®] est utilisé en première intention suivi de Toujeo[®] et enfin de Tresiba[®]. Dès lors les nouveaux analogues sont généralement utilisés quand les analogues précédents ne sont pas suffisants pour garantir un contrôle glycémique optimal.

A l'inverse, la prise en charge du DT2 par insulinothérapie est retardée le plus possible et survient la plupart du temps seulement après échec des traitements oraux. L'utilisation d'une insuline basale a donc lieu en dernier recours. Certaines exceptions nécessitent une administration d'insuline en première intention notamment chez les patients présentant un très fort déséquilibre de leur DT2, chez les patients souffrant d'une glycémie extrêmement haute ou de cétose.

La mise sur le marché des analogues ultra-rapides permet aux patients et aux professionnels des soins de santé de progresser de manière impressionnante dans la gestion d'une pathologie aussi complexe que le diabète. En effet, les nouveaux analogues garantissent une amélioration de l'équilibre glycémique, une réduction de la fréquence des hypoglycémies notamment nocturnes, une flexibilité au quotidien ainsi qu'une réduction de la prise pondérale.

Certains problèmes spécifiques persistent encore malgré la commercialisation de nouveaux analogues ultra-rapides. Il y a encore des diabètes qui demeurent très instables chez certains patients. Malheureusement à ce jour, ce type de diabète n'a pas encore pu être parfaitement contrôlé. De plus, chez les patients souffrant de gastroparésie diabétique, les analogues ne sont pas une solution de prise en charge suite au risque accru d'hypoglycémies.

Certes, il n'est pas encore possible de mimer parfaitement la sécrétion physiologique d'insuline mais les avancées de ces dernières années permettent de s'en rapprocher. La mise sur le marché de nouveaux analogues offre une avancée indéniable. Il semble que cette ère de progrès ne soit pas terminée et que dans un futur proche de nouvelles solutions entraineront une révolution dans la prise en charge du diabète.

X. Méthodologie

Après avoir défini le sujet, il a fallu collecter, cibler et synthétiser des informations pertinentes sur les nouvelles insulines. À cette fin, une méthodologie précise a été adoptée et suivie. Celle-ci va être développée ci-dessous.

Afin de déterminer la structure de ce mémoire, différentes recherches ont été réalisées sur le sujet. Une première ébauche de la table des matières en est ressortie. C'est après discussion avec le Professeur Donckier que celle-ci a pu être retravaillée et précisée.

Dans un premier temps, une recherche d'articles sur le diabète et sur les insulines a été réalisée. Dans le but de visualiser l'ensemble des insulines disponibles sur le marché belge, le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) a été consulté en tapant dans la barre de recherche « insulines ». Ensuite, pour chaque type d'insuline, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été lu afin de collecter des informations plus détaillées sur chacune des insulines sélectionnées. En ce qui concerne la physiopathologie, certains articles reprenant des explications complètes ont été choisis afin de mieux comprendre le processus pathologique.

Par la suite, les moteurs de recherches suivants ont été consultés à plusieurs reprises : Google Scholar, CBIP, PubMed, Elsevier, HAS, ...

XI. Bibliographie

Articles

- Bessaguet F. & Desmoulière A. (2021). Le pancréas. **Actualités pharmaceutiques** 607, 55-59.
- Boudaoud K. (2020). Les innovations thérapeutiques en diabétologie. **Revue Médicale Algérienne** 33, 37-44.
- Buyschaert M. & Sadikot S. (2016). Le diabète en Belgique et dans le monde : Quo vadis ? **Louvain Médical** 135(1), 21-22.
- Buyschaert M. (2018). Xultophy® une association d'insuline basale et de liraglutide : Place dans le traitement du diabète de type 2. **Louvain Médical** 137(8), 425-431.
- Buyschaert M., Preumont V. & Maiter D. (2021). L'insulinothérapie en 2021. **Louvain Médical** 140, 2-7.
- Capeau J. (2003). Voies de signalisation de l'insuline : Mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. **Médecine/Sciences** 19(8-9), 834-839.
- Chast F. (2017). Nouvelles insulines : Innovations moléculaires, galénique et biopharmaceutiques. **Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine** 201(7-8-9), 1255-1268.
- Cheng R., Taleb N., Stainforth-Dubois M. & Rabasa-Lhoret R. (2021). The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. **American Journal of Physiology; Endocrinology and Metabolism** 320, 886-890.
- Cyst & Ceft. (2016). Les insulines. **Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)**, 1-13.
- Daems C., Vanderroost J. & Philippe A. (2019). Diabète de type I : une maladie auto-immune, vraiment ? **Louvain Médical** 138, 185-192.
- Daleng P. (2021). Development of new ultra-fast-acting insulin analogues for treatment of type-1 diabetes. **Norwegian University of Science and Technology**, 6-14.
- Ducrotté P., Gourcerol G. & Leroi A-M. (2011). Gastroparésie : Quand y penser ? Comment traiter ? **Post'U**, 57-64.
- EMA. (2007). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Actrapid®. **European Medicines Agency**, 1-13.
- EMA. (2007). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Insuman Rapid®. **European Medicines Agency**, 1-24.

- EMA. (2015). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Victoza[®]. **European Medicines Agency**, 1-19.
- EMA. (2017). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Fiasp[®]. **European Medicines Agency**, 1-22.
- EMA. (2017). Résumé des caractéristiques du produits (RCP) : Tresiba[®]. **European Medicines Agency**, 1-18.
- EMA. (2019). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Xultophy[®]. **European Medicines Agency**, 1-24.
- EMA. (2020). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Humuline Regular[®]. **European Medicines Agency**, 1-9.
- EMA. (2020). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Humuline 30/70[®]. **European Medicines Agency**, 1-9.
- EMA. (2020). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Lyumjev[®]. **European Medicines Agency**, 1-40.
- Fougere E. (2019). Le diabète gestationnel. **Actualités pharmaceutiques** 586, 57-59.
- Franc S., Schaepelynck P., Tubiana-Rufi N., Chaillous L., Joubert M., Renard E., Reznik Y., Abettan C., Bismuth E., Beltrand J., Bonnemaïson E., Borot S., Charpentier G., Delemer B., Desserprie A., Durain D., Farret A., Filhol N., Guerci B., ... Benhamou P.-Y. (2020). Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : Position d'experts français. **Médecine des maladies Métaboliques** 14(5), 1-39.
- Gough SC., Bode BW., Woo VC., Rodbard HW., Linjawi S., Zacho M., Reiter D., & Buse JB. (2015). One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes : Results of a 26-week extension to a 26-week main trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism** 17, 965-973.
- Guhmann P. (2014). Délivrance orale d'insuline par double encapsulation : Développement et évaluation de l'efficacité et de la sécurité des systèmes entériques et nanoparticulaires. [Thèse] **Université de Strasbourg**, 232 pages.
- Halimi S. (2017). Des innovations technologiques au service de l'injection d'insuline. **Médecine des maladies métaboliques** 11(5), 416 à 424.
- HAS. (2017). Commission de la Transparence : Insuline aspart. **Haute autorité de santé**, 1-18.
- INFEDIAB – Infirmières pour l'Éducation au Diabète. (2018). Le guide du diabète. **Association Luxembourgeoise du Diabète**, 1-31.

- Irl B., Rattan, John M., Caryl J., & Eugene E. (2020). The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatments Choices. **Endocrine Society**, 1-62.
- Karuranga S., Malanda B., Saeedi P. & Salpea P. (2019). L'Atlas du Diabète de la FID. **Fédération internationale du diabète** 9^{ème} édition, 1-164.
- Lane W., Bailey TS., Gerety G., Gumprecht J., Philis-Tsimikas A., Thim Hansen C., Nielsen TS., & Warren M. (2017). Effet of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes : The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. **JAMA (Journal of the American Medical Association)** 318(1), 33-44.
- Lassmann-Vague V. & Raccah D. (2006). Alternatives routes of insulin delivery. **Service d'endocrinologie maladies métaboliques et nutrition** (Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille) 32, 513-522.
- Leclercq A. (2015). Afrezza[®] : Le retour des insulines à inhaler ? [Thèse]. **Université de Picardie Jules Verne**, 81 pages.
- Monnier L. & Colette, C. (2018). Préparations insuliniques au cours de la dernière décennie : Évolution continue vers de nouveaux progrès. **Médecine des maladies métaboliques** 12(2), 113 à 127.
- Morisca-Gavriliu M., Hermans M., Maiter D. & Preumont V. (2018). Innovations en diabétologie - Que retenir de 2017 ? **Louvain Médical** 137, 82-84.
- Paik J., & Blair H. (2019). Dapagliflozin : A Review in Type 1 Diabetes. **Drugs** 79, 1877-1884.
- Paquot N. & Scheen AJ. (2018). Le médicament du mois : L'insuline « faster aspart » (Fiasp[®]). **Revue Médicale de Liège** 73(4), 211-215.
- Philips J-C. & Radermecker R. (2005). Le point sur les nouvelles insulines. **Revue Médicale Suisse**, 1936-1941.
- Reznik Y. & Jubin L. (2020). Quoi de Neuf ? Contrôle de la glycémie post-prandiale : Apport des nouvelles formulations d'insuline ultra-rapides. **Elsevier**. 1-14.
- Ruiz J. (2014). L'éducation thérapeutique du patient diabétique revisitée. **Revue Médicale Suisse** 10, 1241-1244.
- Scheen A. & Mathieu C. (2018). Le médicament du mois : Combinaison en proportion fixe insuline basale dégludec-liraglutide (Xultophy[®]). **Revue Médicale de Liège** 73(10), 526-532.
- Scheen A. & Mathieu C. (2019). Le médicament du mois : Insuline basale dégludec (Tresiba[®]). **Revue Médicale de Liège** 74(4), 226-232.

- Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P. & Abderrahmani A. (2018). Physiopathologie du diabète. **Revue Francophone des Laboratoires** 502, 26-31.
- Testini S. & Ruhin A. (2019). L'éducation thérapeutique du patient diabétique au travers de la santé mobile [Travail de Bachelor]. **Haute École de Santé Genève**, 79 pages.
- Thissen J-P. (2016). Le liraglutide 3mg (Saxenda®) : Un nouveau médicament de l'obésité. **Louvain Médical**, 135(6), 359-363.
- Verge D. (2004). Insulinothérapie, Nouvelles molécules et voies d'administration. **Médecine/Sciences** 20(11), 986-998.

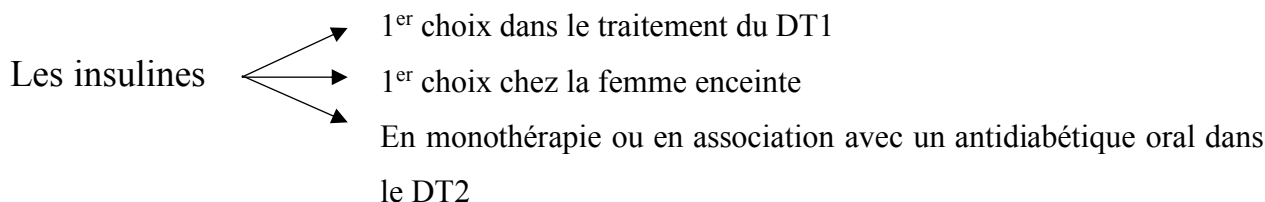
Sites internet

- Aldimachki. « Éducation thérapeutique et diabète T2 ». *Centre Européen d'Étude du Diabète (CEED)* [En ligne]. (2015). <http://ceed-diabete.org/blog/education-therapeutique-et-diabete-t2/> (page consultée le 08 septembre 2021).
- American Diabetes Association. « The history of a wonderful thing we call insulin ». [En ligne]. (2019, juin). <https://www.diabetes.org/blog/history-wonderful-thing-we-call-insulin> (page consultée le 05 septembre 2021).
- CBIP. « Système hormonal : Diabète, Insulines ». *Centre belge d'information pharmacothérapeutique*. [En ligne]. (s. d.). <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4168> (page consultée le 10 septembre 2021).
- CBIP. « Informations récentes août 2021 : Nouveautés, suppressions, autres modifications ». *Centre belge d'information pharmacothérapeutique*. [En ligne]. (2021, septembre). <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1088#ins> (page consultée le 29 décembre 2021).
- CEED. « Les chiffres du diabète ». *Centre Européen d'Étude du Diabète*. [En ligne]. (2019). <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/> (page consultée le 03 septembre 2021).
- FRDJ. « Insulines biosimilaires - Ce que vous devez savoir ». *Fondation de la Recherche sur le Diabète Juvenile* [En ligne]. (2021, mars). <https://www.frdj.ca/insulines-biosimilaires-ce-que-vous-devez-savoir/> (page consultée le 06 janvier 2022).
- IDF. « IDF Europe members : Belgium ». *International Diabetes Federation* [En ligne]. (2020, février). « <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/125-belgium.html> » (page consultée le 02 septembre 2021).

- INAMI. « Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables: Les catégories de remboursement ». *Institut national d'assurance maladie-invalidité*. [En ligne]. (2021, décembre). <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/Pages/liste-specialites-pharmaceutiques-remboursables-categories-remboursement.aspx> (page consultée le 19 septembre 2021).
- Larousse. « Production d'insuline par génie génétique, médicament recombinant ». *Larousse*. [En ligne]. (2006). https://www.larousse.fr/encyclopedie/animations/Production_dinsuline_par_genie_genetique_medicament_recombinant/1100478 (page consultée le 10 septembre 2021).
- Office québécois de la langue française. « Insulite (fiche terminologique) ». [En ligne]. (2000). https://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8372343 (page consultée le 29 décembre 2021).
- SANOFI. « Comment administrer l'insuline ». *Diabetes24*. [En ligne]. (2019, août). <https://www.diabetes24.be/fr/tout-savoir-sur-le-diabete/traitements/comment-administrer-l-insuline> (page consultée le 25 septembre 2021).
- University of Oxford. « UKPDS: UK Prospective Diabetes Study ». *Radcliffe Department of Medicine*. [En ligne]. (2008). <https://www.dtu.ox.ac.uk/ukpds/> (page consultée le 23 janvier 2022).

**XII. ANNEXES : FICHES RÉSUMÉES DES
DIFFÉRENTES INSULINES DISPONIBLES
SUR LE MARCHÉ BELGE**

Les différentes insulines sur le marché belge



LES INSULINES PRANDIALES

→ *Contrôle de la glycémie après les repas*

<u>Les insulines rapides</u> <u>humaines</u>	<u>Les analogues</u> <u>insuliniques</u> <u>ultra-rapides</u>	<u>Les nouveaux</u> <u>analogues insuliniques</u> <u>ultra-rapides</u>
Actrapid® = insuline biosynthétique <i>En flacon ou en cartouche</i> <i>(100 UI/ml)</i>	Novorapid® = insuline aspart biosynthétique <i>En flacon, cartouche ou stylo</i> <i>(100 UI/ml)</i>	Fiasp® = insuline aspart biosynthétique <i>En flacon, cartouche ou stylo</i> <i>(100 UI/ml)</i>
Humuline Regular® = insuline biosynthétique <i>En flacon ou en cartouche</i> <i>(100 UI/ml)</i>	Apidra® = insuline glulisine biosynthétique <i>En flacon, cartouche ou stylo</i> <i>(100 UI/ml)</i>	Lyumjev® = insuline lispro biosynthétique <i>En flacon, cartouche ou stylo</i> <i>(100 UI/ml)</i> <i>200 UI/ml uniquement pour le stylo</i>
Insuman Rapid® = insuline biosynthétique <i>En stylo prérempli</i> <i>(100 UI/ml)</i>	Humalog® = insuline lispro biosynthétique <i>En flacon, cartouche ou stylo</i> <i>(100 UI/ml)</i> <i>200 UI/ml uniquement pour le stylo</i>	Agissent en <u>moins de 10 min</u> Durant <u>2 à 5 heures</u> Administration <u>avant ou</u> <u>pendant le repas</u> (éventuellement en fin de repas)
Agissent en <u>20 à 30 min</u> Durant <u>6 à 8 heures</u> Administration <u>1 à 30 min</u> <u>avant le repas</u>	Agissent en <u>15 min</u> Durant <u>2 à 5 heures</u> Administration <u>avant ou</u> <u>pendant le repas</u> (éventuellement en fin de repas)	

LES INSULINES BASALES

→ *Contrôle de la glycémie à distance des repas*

<u>Les insulines à durée d'action intermédiaire</u>	<u>Les insulines à (très) longue durée d'action</u>	
Insulatard® = insuline isophane biosynthétique <i>En flacon ou en cartouche (100 UI/ml)</i>	1 ^{ère} génération	Levemir® = insuline détémir biosynthétique <i>En stylo prérempli ou en cartouche (100 UI/ml)</i>
		Lantus® = insuline glargine biosynthétique <i>En stylo prérempli ou en cartouche (100 UI/ml)</i>
	2	Abasaglar® = biosimilaire de l'insuline Lantus® <i>En stylo prérempli (100 UI/ml)</i>
	1 – La durée d'action <u>varie</u> en fonction de la dose. Souvent 2 injections par jour 2 – Durée d'action de <u>24 heures</u> . Une injection par jour	
Humuline NPH® = insuline isophane biosynthétique <i>En flacon ou en cartouche (100 UI/ml)</i>	2 ^{ème} génération	1 Toujeo® = insuline glargine biosynthétique <i>En stylo prérempli (300 UI/ml)</i>
		2 Tresiba® = insuline dégludec biosynthétique <i>En cartouche (100 UI/ml) ou en stylo (200 UI/ml)</i>
	1 – Durée d'action de <u>30 à 36 heures</u> Une injection par jour 2 – Durée d'action supérieure à <u>42 heures</u> Une injection par jour	
Insuman Basal® = insuline isophane biosynthétique <i>En stylo prérempli ou en cartouche (100 UI/ml)</i>	Association	Xultophy® = association d'insuline dégludec + liraglutide ⚠ Pour le DT2 uniquement
Agissent en <u>1 à 2 heures</u> Durant <u>10 à 20 heures</u> Souvent 2 injections par jour	Ce sont des insulines avec une durée d'action beaucoup plus longue permettant la plupart du temps une seule injection par jour !	

LES INSULINES PRÉ-MÉLANGÉES

→ Association d'insuline basale et prandiale

<u>Association d'insuline humaine</u>	<u>Association d'un analogue ultra-rapide et du même analogue protaminé</u>
<p>Humuline 30/70[®] = insuline biosynthétique (30 UI/ml) + insuline isophane biosynthétique (70 UI/ml) <i>En flacon ou en cartouche</i></p>	<p>Humalog Mix 25[®] = insuline lispro biosynthétique (25 UI/ml) + insuline lispro protaminée (75 UI/ml) <i>En cartouche ou en stylo prérempli</i></p>
	<p>Humalog Mix 50[®] = insuline lispro biosynthétique (50 UI/ml) + insuline lispro protaminée (50 UI/ml) <i>En cartouche ou en stylo prérempli</i></p>
	<p>NovoMix 30[®] = insuline aspart biosynthétique (30 UI/ml) + insuline aspart protaminée (70 UI/ml) <i>En cartouche ou en stylo prérempli</i></p>
	<p>NovoMix 50[®] = insuline aspart biosynthétique (50 UI/ml) + insuline aspart protaminée (50 UI/ml) <i>En cartouche ou en stylo prérempli</i></p>

Résumé

Le diabète touche presque un dixième de la population mondiale et met à rude épreuve le quotidien des patients. Chaque personne diabétique mérite donc un traitement adapté et personnalisé en fonction de ses besoins. À ce jour, la mise sur le marché de nouveaux analogues insuliniques est en pleine expansion. Il est dès lors normal de se demander si ces nouveaux analogues à action ultra-rapide et à très longue durée d'action, apportent une réelle plus-value dans la prise en charge des personnes diabétiques et dans l'arsenal thérapeutique existant.

Ce mémoire débute par un premier point consacré aux spécificités du diabète et de sa prise en charge. Cette partie introductive est suivie par un détail des différentes catégories d'insulines, leurs caractéristiques, leurs atouts et défauts, ... Ensuite, les voies d'administration alternatives des insulines sont passées en revue. Finalement, les avantages, inconvénients et attentes liées au passage vers ces nouveaux analogues sont discutés.

La mise sur le marché des nouveaux analogues a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique déjà existant et aussi d'offrir aux patients une insulinothérapie mimant de mieux en mieux la sécrétion physiologique d'insuline. Avec un meilleur contrôle glycémique, une souplesse quotidienne, une diminution des hypoglycémies et des collations n'étant plus indispensables, la vie des patients diabétiques a été révolutionnée. Tous ces progrès permettent de croire en un avenir où la prise en charge du diabète sera presque parfaite ...

Summary

Diabetes affects almost one tenth of the world's population and puts a strain on patients' daily lives. Every person with diabetes deserves a treatment that is tailored to their individual needs. Today, new insulin analogues are being introduced to the market. It is therefore natural to ask whether these new analogues with an ultra-fast action and very long duration of action provide real added value in the management of diabetics and in the existing therapeutic arsenal.

This thesis begins with an introduction to the specificities of diabetes and its management. This introductory section is followed by a detailed description of the different categories of insulin, their characteristics, their advantages and disadvantages, etc. Next, the alternative routes of administration of insulin are reviewed. Finally, the advantages, disadvantages and expectations of switching to these new analogues are discussed.

The introduction of the new analogues has enriched the existing therapeutic arsenal and has also made it possible to offer patients an insulin therapy that better and better mimics physiological insulin secretion. With better glycaemic control, daily flexibility, fewer hypoglycaemic episodes and snacks no longer being necessary, the lives of diabetic patients have been revolutionised. All these advances give hope for a future where diabetes management will be almost perfect...