

## Comparaison des insulines et nouveautés

### Introduction

Le diabète est un problème de santé important au Canada. À l'heure actuelle, il représente la septième cause de décès au pays. Selon les données de Statistiques Canada, 1,3 millions de Canadiens sont atteints de diabète, soit 5 % de la population<sup>(1)</sup>. Plusieurs agents pharmacologiques oraux ainsi que plusieurs types d'insulines sont disponibles pour traiter le diabète. En 1996-1997, on estimait que 8 % des diabétiques étaient traités avec des médicaments oraux en association avec de l'insuline et 28 % avec de l'insuline seulement<sup>(2)</sup>. Il y a donc plusieurs canadiens qui utilisent chaque jour l'insuline pour contrôler leur diabète. Étant donné la grande variété des insulines disponibles, le présent texte vise à comparer les différents types d'insulines, tout en faisant le point sur les formulations retirées du marché et en présentant de façon plus complète les nouvelles insulines mises sur le marché dans les dernières années.

### Traitement à l'insuline

L'insuline est administrée, pour assurer un contrôle des glycémies, à tous les diabétiques de type 1, ainsi qu'aux diabétiques de type 2 lorsque le plan d'alimentation, la perte de poids, l'activité physique et les antidiabétiques oraux ne sont pas suffisants pour contrôler adéquatement les glycémies. Plusieurs régimes posologiques sont possibles pour l'insuline et le traitement idéal devrait mimer la sécrétion endogène de cette hormone<sup>(3)</sup>. Les protocoles qui réussissent le mieux à reproduire l'action physiologique de l'insuline et à améliorer le contrôle glycémique global sont de type «*basal-bolus*» : ils prévoient une ou deux injections d'une insuline à action intermédiaire ou prolongée comme insuline de base et l'injection, à chaque repas, d'un bolus d'insuline à action rapide<sup>(4)</sup>. Les pompes à insuline peuvent également être utilisées pour assurer un contrôle glycémique adéquat.

## Insulines à courte action

Les insulines à courte action sont généralement administrées plusieurs fois par jour, aux repas et parfois au coucher. Le prototype des insulines courte action est l'insuline biosynthétique de séquence humaine régulière (Humulin<sup>MD</sup> R, Novolin<sup>MD</sup> ge Toronto). Il s'agit d'une insuline limpide ayant un début d'action de 0,5 à une heure et une durée d'action de cinq à huit heures (voir tableau I)<sup>(3,4)</sup>. L'insuline régulière doit donc être administrée dans les 30 à 60 minutes précédant le repas.

Des insulines analogues sont maintenant disponibles sur le marché. Une insuline analogue est une insuline qui comporte une modification de séquence par rapport à l'insuline humaine<sup>(5)</sup>. Les analogues à courte action disponibles sur le marché sont l'insuline lispro (Humalog<sup>MD</sup>) et l'insuline aspart (NovoRapid<sup>MD</sup>). Elles se distinguent de l'insuline régulière par un début d'action très rapide, en aussi peu que 10 à 15 minutes, et une durée d'action plus courte (voir tableau I). Les insulines lispro et aspart ont une biodisponibilité semblable à l'insuline humaine régulière, mais une absorption plus rapide au site d'injection, ce qui explique le début d'action très rapide et qui permet d'administrer l'insuline 15 minutes ou moins avant le repas et même jusqu'à 15 minutes après le repas<sup>(3,5,6)</sup>. Ces propriétés permettent aux insulines analogues courte action de reproduire plus fidèlement la sécrétion d'insuline post-prandiale physiologique normale que l'insuline régulière<sup>(7)</sup>. Lorsque comparées à l'insuline régulière chez le diabétique de type 1, les insulines analogues produisent une diminution des taux de glucose post-prandial, une diminution légèrement plus importante de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), pas de différence ou une faible diminution des hypoglycémies sévères (selon les études), de même qu'une diminution des hypoglycémies nocturnes<sup>(7,8)</sup>. Chez le diabétique de type 2, les études ne rapportent pas de diminution de l'HbA<sub>1c</sub> avec les insulines analogues comparativement à l'insuline régulière. On remarque cependant une diminution des hypoglycémies sévères. L'insuline analogue ne conduit pas à une amélioration de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à l'insuline régulière chez les enfants, adolescents et femmes enceintes, mais permet chez l'adolescent une diminution des épisodes d'hypoglycémies et d'hypoglycémies nocturnes.

Donc, les bénéfices cliniques des insulines lispro et aspart sont présents, mais ils ne sont pas majeurs. Cependant, leur principal avantage réside dans le fait que le traitement du diabète au quotidien avec ces analogues à action très rapide est plus pratique et flexible et contribue à une meilleure qualité de vie pour les patients<sup>(8)</sup>. Les insulines analogues sont par contre plus dispendieuses que l'insuline humaine régulière. Le tableau II présente les coûts des différentes insulines courte action<sup>(9,10)</sup>.

Une nouvelle insuline analogue courte action est maintenant disponible aux États-Unis, l'insuline glulisine (Apidra<sup>MD</sup>) commercialisée par la compagnie Sanofi-aventis<sup>(11)</sup>. Cette insuline a reçu son avis de conformité au Canada en avril 2006, mais aucune indication sur sa date de mise en marché n'est disponible<sup>(12)</sup>.

## Insulines à action intermédiaire et prolongée

Les insulines à action intermédiaire sont généralement administrées une ou deux fois par jour et agissent comme insuline basale. Le prototype de ces insulines est l'insuline biosynthétique de séquence humaine intermédiaire ou insuline NPH (Humulin<sup>MD</sup> N, Novolin<sup>MD</sup> ge NPH). Il s'agit d'une insuline opaque ayant une durée d'action pouvant aller jusqu'à 18 heures (voir tableau 1)<sup>(3,4)</sup>. Cette plus longue durée d'action est obtenue grâce au complexe formé entre l'insuline et la protamine<sup>(13)</sup>. Une autre insuline à action intermédiaire, une insuline biosynthétique humaine complexée avec du zinc (Humulin<sup>MD</sup> L, Novolin<sup>MD</sup> n ge Lente), était autrefois disponible au Canada. Par contre, les deux formulations ont été retirées du marché en 2004<sup>(12)</sup>.

L'Humulin<sup>MD</sup> U et la Novolin<sup>MD</sup> Ultralente étaient également des insulines biosynthétiques de séquence humaine complexées avec du zinc, mais leur durée d'action était encore plus longue, soit 22 à 26 heures<sup>(4)</sup>. La Novolin<sup>MD</sup> ge Ultralente et l'Humulin<sup>MD</sup> U ont elles aussi été retirées du marché, en 2004 et 2006 respectivement<sup>(12)</sup>.

Par ailleurs, des insulines analogues à action prolongée sont maintenant disponibles sur le marché canadien. L'insuline glargine (Lantus<sup>MD</sup>) fut la première à être commercialisée à l'été 2004, suivie par l'insuline détémir (Lévémir<sup>MD</sup>) au début de 2006. Ces insulines analogues sont limpides, contrairement aux autres insulines longue action qui sont opaques. La vigilance est donc de mise pour éviter les risques

de confusion avec les insulines à courte action qui sont elles aussi limpides. Ces insulines ne peuvent pas être mélangées avec une autre insuline ni diluées dans une autre solution<sup>(14,15)</sup>. De par leur mécanisme d'action, les insulines glargine et détémir produisent une action hypoglycémiant uniforme et prolongée, dépourvue de pic d'action prononcé, ce qui permet de mimer la sécrétion basale d'insuline endogène<sup>(4,15)</sup>.

L'insuline glargine est indiquée dans le traitement du diabète de type 1 et 2 chez l'adulte, ainsi que chez les enfants atteints de diabète de type 1. Cette insuline possède un début d'action de une à 1,5 heure et une durée d'action de 24 heures (voir tableau I), ce qui permet de l'administrer seulement une fois par jour<sup>(3,4)</sup>. Elle peut être utilisée à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour. Soluble en milieu acide (dans la fiole), l'insuline glargine produit des microprécipités lorsqu'elle est injectée dans les tissus sous-cutanés (milieu neutre). Elle est ensuite libérée graduellement sur environ 24 heures<sup>(14)</sup>. C'est ce mécanisme qui explique que l'insuline glargine ne possède pas de pic d'action prononcé et qui permet de l'administrer seulement une fois par jour. Lorsque l'insuline glargine est comparée à l'insuline NPH, la plupart des études cliniques ne montrent pas de différence significative au niveau de l'HbA<sub>1c</sub> et ce, autant chez le diabétique de type 1 (adulte et enfant) que de type 2<sup>(16-20)</sup>. Quoique de façon non constante dans les études, l'insuline glargine a tendance à causer moins d'hypoglycémies que l'insuline NPH<sup>(17-20)</sup>. Par ailleurs, les glycémies à jeun des diabétiques de type 1 (adultes et enfants) sont plus basses avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH, mais cet effet n'est pas observé chez les diabétiques de type 2<sup>(16-20)</sup>. Pour le moment, l'insuline glargine est un médicament d'exception à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Elle est donc remboursée que lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie<sup>(10)</sup>. Auparavant seulement disponible en fiole de 10 mL, l'insuline glargine est maintenant commercialisée en cartouches de 3 mL<sup>(12)</sup>.

L'insuline détémir est la deuxième insuline analogue longue action disponible sur le marché. L'action prolongée de l'insuline détémir résulte de la plus lente absorption systémique des molécules d'insuline au niveau du site d'injection causée par une forte association des molécules entre elles et par leur liaison à l'albumine<sup>(15)</sup>.

Soluble en milieu neutre (tissus sous-cutanés), l'absorption de l'insuline détémir ne repose pas sur des principes de précipitation ou de dissolution qui sont souvent des processus difficilement prévisibles<sup>(15,21)</sup>. Cela a donc pour conséquence une plus faible variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques comparativement à l'insuline NPH et l'insuline glargine et ainsi, une réponse glycémique plus prévisible<sup>(15,22,23)</sup>. La durée d'action de l'insuline détémir se situe entre 10 et 18 heures, mais peut atteindre 24 heures selon la dose, ce qui permet une administration une ou deux fois par jour (voir tableau I). L'insuline détémir est indiquée dans le traitement du diabète de type 1 et 2 chez l'adulte<sup>(15)</sup>. Lorsque comparée à l'insuline NPH, autant chez le diabétique de type 1 que de type 2, l'insuline détémir produit un effet comparable sur l'HbA<sub>1c</sub>, une plus faible variation intra-individuelle, ainsi qu'une plus faible prise de poids. On remarque également chez le diabétique de type 1, une amélioration de la glycémie à jeun le matin ainsi qu'une diminution des hypoglycémies, surtout nocturnes, avec l'insuline détémir comparativement à l'insuline NPH<sup>(21)</sup>. L'insuline détémir n'a pas l'indication officielle chez l'enfant diabétique de type 1 pour le moment<sup>(15)</sup>. Une étude de pharmacocinétique effectuée chez les enfants et les adolescents a par contre montré que le profil pharmacocinétique de l'insuline détémir chez ces populations est équivalent au profil pharmacocinétique chez les adultes<sup>(24)</sup>. De plus, une étude effectuée chez 140 enfants et 207 adolescents, âgés entre six et 17 ans et diabétiques de type 1, montre que l'insuline détémir permet d'obtenir une glycémie à jeun le matin et une variation intra-individuelle significativement inférieures, de même qu'un plus faible risque d'hypoglycémie nocturne comparativement à l'insuline NPH<sup>(25)</sup>. Pour le moment, l'insuline détémir est un médicament d'exception à la RAMQ, elle est remboursée pour la même indication que l'insuline glargine<sup>(10)</sup>. L'insuline détémir est disponible en cartouches de 3 mL seulement<sup>(12)</sup>. Le tableau III présente le coût des insulines à action intermédiaire et prolongée<sup>(9,10)</sup>.

## Insulines prémélangées

Des insulines prémélangées, c'est-à-dire contenant une certaine proportion d'insuline à action rapide et une certaine proportion d'insuline à action intermédiaire mélangées dans la même solution, sont également disponibles sur le marché. Il s'agit alors d'une solution trouble combinant les propriétés des deux types d'insuline. Elles sont habituellement administrées une à deux fois par jour, avant un repas<sup>(3,26)</sup>. Il est certain que ces formulations ne

permettent pas d'obtenir un aussi bon contrôle glycémique qu'un régime contenant plusieurs injections par jour<sup>(26)</sup>. Par contre, elles sont utiles pour les patients qui trouvent le traitement intensif (plusieurs injections par jour) trop compliqué. De plus, ces formulations sont peu adaptées pour les diabétiques de type 1, car leurs besoins sont plus variables et ceux-ci doivent souvent modifier les composantes de leur insulinothérapie. Des prémélanges d'insulines biosynthétiques de séquence humaine sont disponibles : Humulin<sup>MD</sup> 30/70 et Novolin<sup>MD</sup>ge 10/90, 20/80, 30/70, 40/60 et 50/50. Dans ces formulations, le premier chiffre représente la proportion d'insuline R dans la solution et le deuxième chiffre, la proportion d'insuline NPH. Les insulines analogues sont également disponibles en prémélanges sous le nom de Humalog<sup>MD</sup> Mix25 (25 U/mL d'insuline lispro et 75 U/mL d'insuline lispro protamine en suspension) et Mix50 (50 U/mL d'insuline lispro et 50 U/mL d'insuline lispro protamine en suspension)<sup>(12)</sup>. L'insuline lispro protamine en suspension est une préparation protaminique à action intermédiaire de l'insuline lispro dont les profils d'absorption et d'activité sont semblables à ceux de l'insuline NPH<sup>(5)</sup>. Le prémélangé NovoMix<sup>MD</sup>30, contenant 30 U/mL d'insuline aspart et 70 U/mL d'insuline aspart protamine en suspension, est également disponible<sup>(12)</sup>. Les prémélanges à base d'insuline analogue permettent une diminution plus importante des glycémies post-prandiales que les mélanges à base d'insuline humaine, mais ils demeurent pour le moment des médicaments d'exception à la RAMQ<sup>(26)</sup>. Ils sont remboursés que lorsqu'un essai préalable d'un prémélangé d'insuline 20/80 ou 30/70 n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer d'épisodes d'hypoglycémie<sup>(10)</sup>.

## Insulines animales

L'utilisation des insulines animales a grandement diminué avec l'arrivée des insulines humaines biosynthétiques et des analogues de l'insuline, mais un très petit nombre de patients en ont encore besoin pour contrôler leur diabète<sup>(27)</sup>. Les insulines de porc Iletin<sup>MD</sup> II régulière et Iletin<sup>MD</sup> II NPH étaient jusqu'à tout récemment commercialisées par Eli Lilly Canada qui en a cessé la production au début de l'année 2006<sup>(28)</sup>. Puisque aucun autre fabricant canadien ne distribue les insulines de porc, Santé Canada a émis une autorisation de mise en marché à la compagnie britannique Wockhardt UK Ltd pour qu'elle puisse commercialiser ses insulines de porc Hypurin<sup>MD</sup> regular et Hypurin<sup>MD</sup> NPH au Canada

Cette compagnie distribue également une insuline de bœuf (Hypurin<sup>MD</sup> bœuf) disponible ici via le Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada. Par contre, les insulines à base de porc et de bœuf combinés ne sont maintenant plus disponibles au Canada<sup>(27)</sup>.

## Changements d'insuline

Il y a peu de recommandations officielles sur la conduite à adopter lors du passage d'une insuline à une autre. La seule recommandation claire concerne le passage de l'insuline NPH à l'insuline glargine. Si l'insuline NPH était administrée une fois par jour, on recommande d'administrer la glargine à la même dose une fois par jour. Par contre, si l'insuline NPH était administrée deux fois par jour, on recommande d'administrer la glargine une fois par jour, à une dose représentant 80 % de la dose quotidienne totale de NPH<sup>(14)</sup>. Il n'y a aucune recommandation officielle pour le passage de l'insuline NPH à l'insuline détémir. Cependant, en pratique, on a tendance à utiliser la détémir, à la même dose que la NPH, une

fois par jour lorsque la NPH était utilisée une fois par jour ou deux fois par jour si la NPH était utilisée à cette fréquence, en raison de la durée d'action de la détémir qui peut être plus courte comparativement à la glargine. On peut parfois effectuer un essai avec la détémir une fois par jour lorsque la NPH était administrée préalablement deux fois par jour. On utilise alors 80 % de la dose totale de NPH et on doit s'assurer que l'insuline couvrira bien pendant 24 heures. Par ailleurs, lors du passage d'une insuline régulière à une insuline analogue rapide, il est habituellement recommandé d'administrer la même dose. Cependant, le plus important lors d'un changement d'insuline est d'être très vigilant en effectuant une surveillance étroite des glycémies pour les premières semaines (des prises de glycémies la nuit peuvent être recommandées au besoin). Les doses devront être ajustées au besoin selon la réponse du patient. Le risque d'hypoglycémies étant augmenté en période de changement, il faut s'assurer que le patient est en mesure de reconnaître une hypoglycémie et de la gérer adéquatement.

Tableau I : Types d'insulines et mode d'action<sup>(3,4,15)</sup>

Nom générique	Nom commercial	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action	Moment d'administration
<b>Insulines à action très rapide</b>					
Insuline lispro	Humalog <sup>MD</sup>	10 à 15 min	60 à 90 min	4 à 5 h	15 min avant le repas jusqu'à 15 min après le repas
Insuline aspart	NovoRapid <sup>MD</sup>	5 à 10 min			
<b>Insulines à action rapide</b>					
Insuline régulière	Humulin <sup>MD</sup> R Novolin <sup>MD</sup> ge Toronto	0,5 à 1 h	2 à 4 h	5 à 8 h	30 à 60 min avant le repas
<b>Insulines à action intermédiaire et prolongée</b>					
Insuline NPH	Humulin <sup>MD</sup> N Novolin <sup>MD</sup> ge NPH	1 à 3 h	5 à 8 h	Jusqu'à 18 h	Le matin et/ou le soir, selon l'avis du médecin
Insuline glargine	Lantus <sup>MD</sup>	1 à 1,5 h	-	24 h	DIE, à n'importe quel moment de la journée mais même heure chaque jour
Insuline détémir	Lévémir <sup>MD</sup>	2 à 4 h	-	10 à 18 h (ad 24 h selon la dose)	DIE ou BID

**Tableau II : Coût des insulines courte action en cartouches (5 x 3 mL) en date du 26 juillet 2007<sup>(9,10)</sup>**

	Coût pour l'hôpital	Coût fixé par la RAMQ*
Novolin <sup>MD</sup> ge Toronto	25,32 \$	33,94 \$
Humulin <sup>MD</sup> R	24,64 \$	32,81 \$
Humalog <sup>MD</sup>	50,78 \$	48,36 \$
NovoRapid <sup>MD</sup>	45,97 \$	46,90 \$

\* Il faut ajouter à ce prix les honoraires du pharmacien. Les prix peuvent varier d'une pharmacie à une autre.

**Tableau III : Coût des insulines à action intermédiaire et prolongée en cartouches (5 x 3 mL) en date du 26 juillet 2007<sup>(9,10)</sup>**

	Coût pour l'hôpital	Coût fixé par la RAMQ*
Novolin <sup>MD</sup> ge NPH	25,32 \$	33,94 \$
Humulin <sup>MD</sup> N	24,64 \$	32,81 \$
Lantus <sup>MD</sup>	99,19 \$	94,46 \$
Lévémir <sup>MD</sup>	99,19 \$	94,46 \$

\* Il faut ajouter à ce prix les honoraires du pharmacien. Les prix peuvent varier d'une pharmacie à une autre.

## Préparé par

Marie-Christine Jacques, résidente en pharmacie,  
CHUL du CHUQ

## Révisé par

Mélanie Côté, pharmacienne, CHUL du CHUQ  
Dre Christyne Allen, endocrinologue, CHUL du  
CHUQ

## Références

1. Statistique Canada. *Usage du tabac et soins pour le diabète : résultats tirés du cycle 3.1 de l'ESCC (2005)*, [En ligne]. [www.statcan.ca/francais/research/82-621-XIF/82-621-XIF2006002.pdf](http://www.statcan.ca/francais/research/82-621-XIF/82-621-XIF2006002.pdf) (Page consultée le 21 janvier 2007). 19 novembre 2006].
2. Agence de santé publique du Canada. *Le diabète au Canada*, [En ligne]. [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac99/d06\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac99/d06_f.html) (Page consultée le 21 janvier 2007).
3. Diabète Québec. *L'insuline*, [En ligne]. [www.diabete.qc.ca/html/vivre\\_avec\\_diabete/soins/html/insuline.html](http://www.diabete.qc.ca/html/vivre_avec_diabete/soins/html/insuline.html) (Page consultée le 5 novembre 2006).
4. Association canadienne du diabète. *Lignes directrices de pratique clinique 2003*, [En ligne]. [www.diabetes.ca/cpgfrancais/default.aspx](http://www.diabetes.ca/cpgfrancais/default.aspx) (Page consultée le 5 novembre 2006).
5. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de médicament : NovoRapid<sup>®</sup>. Dans Association des pharmaciens du Canada, *e-cps*, [En ligne]. [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (Page consultée le 5 novembre 2006)
6. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de médicament : Humalog<sup>®</sup>. Dans Association des pharmaciens du Canada, *e-cps*, [En ligne]. [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (Page consultée le 5 novembre 2006).
7. Ristic S, Bates P. Effects of rapid-acting insulin analogs on overall glycemic control in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5(1):57-66.
8. Sibenhofer A, Plank J, Berghold A, et coll. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2):CD003287.
9. McKesson Canada.
10. Régie de l'assurance maladie. *Liste de médicaments assurés*, [En ligne]. [www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/listmed/lm\\_tdmf.shtml](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/listmed/lm_tdmf.shtml) (Page consultée le 26 juillet 2007).

11. Sanofi-aventis U.S. *Apidra® insulin glulisine [rDNA origin] injection*, [En ligne]. [www.apidra.com](http://www.apidra.com) (Page consultée le 30 janvier 2007).
12. Santé Canada. *Base de données sur les produits pharmaceutiques*, [En ligne]. [www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/) (Page consultée le 31 janvier 2007).
13. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de médicament : Humulin N®. Dans Association des pharmaciens du Canada, *e-cps*, [En ligne]. [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (Page consultée le 5 novembre 2006)
14. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de médicament : Lantus®. Dans Association des pharmaciens du Canada, *e-cps*, [En ligne]. [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (Page consultée le 5 novembre 2006)
15. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de médicament : Lévémir®. Dans Association des pharmaciens du Canada, *e-cps*, [En ligne]. [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (Page consultée le 5 novembre 2006)
16. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et coll. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(11):1666-71.
17. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et coll. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5):639-43.
18. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, et coll. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(4):369-76.
19. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, et coll. A one-year, randomized, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003; 35(3):189-96.
20. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(8):1130-6.
21. Racine I. La détémir (Lévémir<sup>MD</sup>). Québec Pharmacie 2006; 53(8):465-72.
22. Heise T, Nosek L, Biilmann Ronn B, et coll. Lower within subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1614-20.
23. Haak T, Tiengo E, Draeger E, et coll. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes obes metab* 2005; 7(1):56-64.
24. Danne T, Lupke K, Walte K, et coll. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3087-92.
25. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, et coll. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(1):27-34.
26. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16(3):475-92.
27. Santé Canada. Insulin products. Dans Santé Canada, *It's your health*, [En ligne]. [www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/med/insul\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/med/insul_e.html) (Page consultée le 5 novembre 2006).
28. Canadian diabetes association. *Secure supply of pork-based insulin welcomed*, [En ligne]. [www.diabetes.ca/section\\_main/NewsReleases.asp?ID=139](http://www.diabetes.ca/section_main/NewsReleases.asp?ID=139) (Page consultée le 5 novembre 2006).