

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Humalog® 200 U/ml KwikPen™

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'insuline lispro (Humalog®) a été le premier analogue de l'insuline à action ultra-rapide commercialisé, indiqué dans le traitement du diabète sucré nécessitant l'administration d'insuline. Après son injection sous-cutanée, l'insuline lispro bénéficie d'une pharmacocinétique/pharmacodynamie plus favorable que l'insuline humaine, après un pic de résorption plus précoce et une action plus rapide et moins prolongée. Ces caractéristiques permettent un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale et réduisent le risque d'hypoglycémie à distance des repas, notamment durant la période nocturne. La qualité de vie du patient est également améliorée puisque l'injection peut se faire dans les 15 minutes précédant le repas, voire même, en cas d'incertitude sur l'importance du repas à couvrir, après celui-ci. Déjà disponible sous forme d'Humalog® 100 U/ml, l'insuline lispro est maintenant aussi disponible sous forme d'Humalog® 200 U/ml. Une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie a confirmé la bioéquivalence des deux formulations, que ce soit par l'analyse des concentrations plasmatiques d'insuline, ou encore par l'analyse des débits de perfusion de glucose pour maintenir la normoglycémie. L'Humalog® 200 U/ml est présenté dans un nouveau stylo-injecteur jetable de 3 ml (KwikPen™), dont la force et le volume d'injection sont moindres; ce stylo est donc plus aisé à utiliser pour le patient que le stylo actuellement disponible pour l'Humalog® 100 U/ml. La nouvelle formulation Humalog® 200 U/ml est indiquée, en Europe, pour les patients diabétiques adultes de type 1 ou de type 2 qui ont besoin de plus de 20 unités d'insuline à action rapide par jour pour couvrir leurs repas.

MOTS-CLÉS : *Analogue de l'insuline – Bioéquivalence – Diabète sucré – Insuline lispro – Insulinothérapie – Stylo-injecteur*

INTRODUCTION

Le traitement par insuline est indispensable chez le patient atteint d'un diabète de type 1, dont la réserve insulinaire endogène est épuisée (peptide-C négatif) (DT1) (1). Le schéma insulinaire, quasi obligatoire ici, est le schéma basal-bolus, encore appelé basal-prandial (1). L'insulinothérapie est également utilisée, de plus en plus souvent, dans le diabète de type 2 (DT2) (2). Dans ce cas, le passage à l'insuline s'avère nécessaire, généralement après une période plus ou moins longue d'un traitement par antidiabétiques oraux, lorsque celui-ci devient insuffisant suite à la défaillance progressive, inéluctable, des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (3). Différents schémas d'insulinothérapie peuvent être utilisés selon les dernières recommandations internationales (4). Par ailleurs, l'in-

HUMALOG® 200 U/ML KWIKPEN™

SUMMARY : Insulin lispro (Humalog®) was the first short-acting insulin analogue to be indicated for the treatment of diabetes mellitus requiring insulin therapy. After subcutaneous injection, insulin lispro has a more favourable pharmacokinetics/pharmacodynamics profile than human insulin, characterized by a faster resorption and a more rapid and less prolonged glucose-lowering activity. These properties allow a better control of post-prandial hyperglycaemia and a reduction of the risk of delayed hypoglycaemia, especially at night. The patient's quality of life is also improved because insulin lispro can be injected within the 15 minutes before meal and even possibly after meal when the amount of food intake is unpredictable. Already commercialized as Humalog® 100 U/ml, insulin lispro is now also available as Humalog® 200 U/ml. A pharmacokinetics/pharmacodynamics study confirmed the bioequivalence of the two formulations, based upon the analysis of both plasma free insulin concentrations and glucose infusion rates to maintain normoglycaemia. Humalog® 200 U/ml is available in a novel disposable 3 ml pen (KwikPen™), with lower glide force and injection volume; thus this new pen is more convenient for the patient compared with the current pen used to inject Humalog® 100 U/ml. The new formulation Humalog® 200 U/ml is indicated in Europe for adult patients with type 1 or type 2 diabetes who require more than 20 units of prandial insulin per day to cover their meals.

KEYWORDS : *Bioequivalence – Diabetes mellitus – Disposable pen – Insulin analogue – Insulin lispro – Insulin therapy*

sulinorésistance, qui caractérise généralement le DT2 (3), impose souvent des doses d'insuline relativement élevées, parfois supérieures à celles utilisées chez le patient DT1.

Des progrès considérables ont été réalisés au cours des deux dernières décennies dans le domaine de l'insulinothérapie. Ils concernent deux avancées importantes : d'une part, le recours croissant à des analogues de l'insuline, d'autre part, l'utilisation quasi généralisée de stylo-injecteurs, réutilisables ou, de plus en plus souvent,posables. Les analogues de l'insuline ont un meilleur profil pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) que l'insuline humaine et permettent d'améliorer le contrôle glycémique et/ou de réduire le risque hypoglycémique (5, 6). Les stylo-injecteurs facilitent l'administration de l'insuline, tout en minimisant le risque d'erreurs de manipulation, par comparaison aux seringues à insuline classiques (7).

Le traitement insulinaire doit cibler à la fois les périodes de jeûne, notamment la nuit, par une couverture basale appropriée, et les périodes post-prandiales, par des bolus à action rapide. Le patient diabétique, prenant au moins 3 repas quotidiens, passe de nombreuses heures de la journée en phase post-prandiale. Le bon

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale, sans induire d'hypoglycémie secondaire, est un défi difficile à relever en pratique clinique. Chez le patient DT1, le recours à l'insulinothérapie fonctionnelle, où les doses d'insuline rapide pré-prandiale sont adaptées à l'apport en glucides, peut aider à mieux contrôler l'hyperglycémie suivant le repas. Dans le DT2, il a été montré que la contribution de l'hyperglycémie post-prandiale, par rapport à l'hyperglycémie basale, est d'autant plus prépondérante que la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est proche de la cible de 7 % (8). L'obtention d'un bon équilibre du diabète passe donc par un contrôle adéquat des hyperglycémies post-prandiales et le recours à des analogues à action ultra-rapide trouve ici une place de choix (5, 6).

À l'occasion de la commercialisation de l'Humalog[®] 200 U/ml (Eli Lilly), nous rappellerons brièvement les caractéristiques de l'analogue de l'insuline lispro, puis nous décrirons ses avantages par rapport à l'insuline humaine, au vu des études initiales et de l'expérience clinique. Pour terminer, nous centrerons notre attention sur cette nouvelle formulation de l'insuline lispro, Humalog[®] 200 U/ml KwikPen[™], en la comparant à la formulation classique de l'Humalog[®] 100 U/ml, en précisant les avantages du nouveau stylo KwikPen[™], et en terminant par quelques informations potentiellement utiles pour le praticien (9).

BREF RAPPEL DE L'HISTORIQUE DE L'INSULINE LISPRO

L'insuline lispro est produite par *E. Coli* par la technologie de l'ADN recombinant. La structure de l'insuline humaine a été quelque peu modifiée en inversant deux acides aminés de la chaîne B de l'insuline, en position B28 et B29 : la séquence originale proline-lysine a été remplacée par la séquence lysine-proline (d'où le nom d'insuline lispro) (figure 1) (10). Cette simple inversion de deux acides aminés suffit pour modifier les charges électriques de l'insuline. Le phénomène de répulsion qui en résulte fait que les hexamères présents dans la solution d'insuline lispro injectée se dissocient plus vite en monomères dans le tissu sous-cutané. Ce phénomène fait que l'insuline lispro est caractérisée par une résorption sous-cutanée accélérée, et donc un passage plus rapide dans la circulation sanguine, par rapport à l'insuline humaine. Par contre, cette modification de deux acides aminés judicieusement sélectionnés n'altère pas la liaison au récepteur à l'insuline et n'aug-

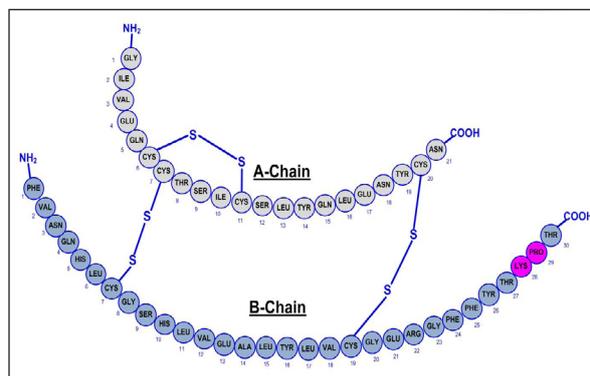


Figure 1. Structure de l'insuline lispro (Humalog[®]) : permutations des acides aminés en positions 28 et 29 par rapport à l'insuline humaine (lysine-proline au lieu de proline-lysine, respectivement).

mente pas l'immunogénicité ou l'antigénicité de la molécule.

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide. Le pic de concentration sanguine (C_{max}) est atteint après seulement 42 min (t_{max} : 30 à 70 minutes) après l'administration sous-cutanée alors que l'insuline humaine n'atteint son C_{max} qu'après 101 minutes (10). Ce profil pharmacocinétique se traduit par une action pharmacodynamique plus rapide que l'insuline humaine lorsqu'on compare les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (pic d'action après 99 minutes *versus* 179 minutes, respectivement) (10). Ces résultats, obtenus dans une étude comparative PK/PD, sont largement confirmés en clinique (11, 12). L'insuline lispro possède un délai d'action rapide, permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant l'ingestion de nourriture). Par contre, l'insuline humaine doit, idéalement, être injectée 30 à 45 minutes avant les repas pour contrôler correctement l'hyperglycémie post-prandiale, délai, à vrai dire, très rarement respecté par les patients diabétiques pour des raisons pratiques évidentes. L'insuline lispro possède également une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline humaine rapide (4 à 8 heures). Les études cliniques chez les patients DT1 et DT2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro par comparaison à l'insuline humaine rapide. Un autre avantage de l'insuline lispro, par rapport à l'insuline humaine, consiste en une diminution significative de l'incidence des hypoglycémies à distance des repas, en particulier durant la période nocturne (11, 12). L'expérience clinique belge avec l'insuline lispro a été rapportée, dès 1999, dans un numéro spécial des «Acta Clinica Belgica» consacré à cet analogue à action rapide au moment de la

TABLEAU I. DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DÉMONSTRANT LA BIOÉQUIVALENCE DES DEUX FORMULATIONS D'INSULINE LISPRO. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (AVEC COEFFICIENTS DE VARIATION EXPRIMÉS EN %), SAUF POUR LE T_{max} OÙ LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LES VALEURS MÉDIANES (EXTRÊMES).
TABLEAU CONSTRUIT À PARTIR DE DONNÉES DE LA RÉFÉRENCE (16).

	Humalog® 100 U/ml (n = 75)	Humalog® 200 U/ml (n = 73)	Ratio (a) ou différence (b) des moyennes (*)	90% IC (ratio) ou 95% IC (différence)
Pharmacocinétique (concentrations plasmatiques d'insuline libre)				
C_{max} (pmol/l)	887 (34)	819 (32)	0,933 (a)	0,897-0,972
T_{max} (h)	0,75 (0,50-3,00)	1,00 (0,50-3,00)	0,250 (b)	0,000-0,250
$AUC_{0-dernier\ point}$ (pmol.h/l)	1.940 (20)	1.920 (20)	0,990 (a)	0,948-1,034
Pharmacodynamie (glucose perfusé pour maintenir la normoglycémie durant le clamp)				
R_{max} (mg/min)	539 (27)	544 (23)	1,005 (a)	0,958-1,054
$t R_{max}$ (h)	2,00 (56)	2,11 (49)	0,100 (b)	-0,400 – 0,500
G_{tot} (g)	123 (30)	125 (25)	1,014 (a)	0,961-1,070

(*) moyennes calculées par la méthode des moindres carrés.

IC : intervalle de confiance. C_{max} : concentration plasmatique maximale d'insuline libre. T_{max} : temps pour atteindre la C_{max} . AUC : aire sous la courbe des concentrations d'insuline libre du temps zéro au dernier temps avec une concentration plasmatique mesurable. R_{max} : débit glucosé maximal. $t R_{max}$: temps pour atteindre le R_{max} . G_{tot} : quantité totale de glucose perfusée durant les 8 heures du clamp.

commercialisation de l'Humalog® 100 U/ml (13-15).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide, comparée à l'insuline rapide humaine, chez les patients ayant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique. Il faut cependant noter que l'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro (comme celle de l'insuline humaine, d'ailleurs) peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend, entre autres facteurs, de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

DÉMONSTRATION DE LA BIOÉQUIVALENCE DE L'HUMALOG® 200 U/ML ET DE L'HUMALOG® 100 U/ML

Une étude de bioéquivalence a comparé la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'insuline lispro 200 U/ml et de l'insuline lispro 100 U/ml (16). Cette étude de phase 1 a été réalisée dans un protocole ouvert au cours duquel 38 sujets volontaires sains ont reçu, en ordre croisé et de façon aléatoire, une injection sous-cutanée de 20 unités d'insuline soit sous forme d'Humalog® 200 U/ml, soit sous forme d'Humalog® 100 U/ml. Par ailleurs, chaque sujet a reçu deux fois la même formulation, à 3-5 jours d'intervalle, de façon à étudier la reproductibilité intra-individuelle. Les paramètres pharmacocinétiques classiquement étudiés ont rempli les critères de bioéquivalence (figure 2

et tableau I, partie supérieure). Ainsi, les intervalles de confiance à 90 % pour C_{max} et l'aire sous la courbe des concentrations d'insuline ont été entre les limites prédéfinies de 80 et 125 %. Le temps pour atteindre le C_{max} (t_{max}) a été similaire avec les deux formulations, avec une différence médiane de 15 minutes et un intervalle de confiance à 95 % incluant la valeur 0. Les conclusions ont été identiques en prenant en compte les concentrations plasmatiques d'insuline libre plutôt que les taux plasmatiques d'insuline totale. Cette bioéquivalence pharmacocinétique s'est traduite, sur le plan pharmacodynamique, par un profil d'activité hypoglycémiant superposable : en témoignent les valeurs très proches (à nouveau comprises entre 80 et 125 %) pour le débit maximal de perfusion de glucose (R_{max}), le temps pour atteindre le R_{max} et la quantité totale de glucose perfusé (G_{tot}) pour maintenir la normoglycémie au cours d'un «clamp» euglycémique de 8 heures (figure 3 et tableau I, partie inférieure). Enfin, les coefficients de variations inter- et intra-individuelles ont été comparables avec les deux formulations (16). Au vu de ces résultats, la bioéquivalence de l'Humalog® 200 U/ml et de l'Humalog® 100 U/ml a été reconnue par le «Committee for Medicinal Products for Human Use» (CHMP) de l'«European Medicines Agency» (EMA) (9). Dès lors, les données obtenues dans les essais cliniques avec la formulation classique Humalog® 100 U/ml (11, 12) peuvent être extrapolées à la nouvelle for-

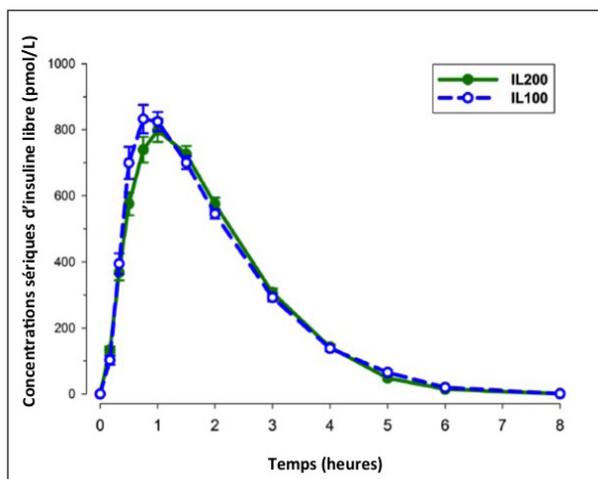


Figure 2. Concentrations plasmatiques d'insuline en fonction du temps après administration sous-cutanée de 20 unités d'insuline lispro 200 U/ml (IL200) ou d'insuline lispro 100 U/ml (IL100). Les résultats sont exprimés par les moyennes arithmétiques (\pm erreur standard) (16). <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-815641.html>

mulation Humalog® 200 U/ml, notamment ses avantages décrits ci-dessus par comparaison à l'insuline humaine.

CARACTÉRISTIQUES DU STYLO-INJECTEUR KWIKPEN™

Un ml de solution d'Humalog® 200 U/ml contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro. Chaque stylo contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 ml. Dès lors, cette réserve d'insuline plus importante (le double d'un stylo classique) donne une plus grande autonomie aux patients diabétiques, en particulier chez ceux qui utilisent des doses plus importantes d'insuline à action rapide. Le volume injecté, à dose égale, par le stylo Humalog® 200 U/ml est deux fois moindre, ce qui est un avantage pratique pour le patient, surtout à des doses élevées.

L'expérience clinique montre que les besoins en insuline sont plutôt en augmentation, en ce compris les bolus prandiaux d'insuline, pour deux raisons essentielles : d'une part, la recherche du meilleur contrôle glycémique possible malgré un régime alimentaire imparfaitement suivi; d'autre part, l'existence d'une insulino-résistance, favorisée par l'excès pondéral (quasi systématique dans le DT2, mais parfois aussi présente dans le DT1), la sédentarité, l'avancée en âge. Dans la revue de Garg et coll. (17), les doses quotidiennes d'insuline analogue rapide utilisées dans les études cliniques chez les patients DT1 variaient de 0,19 à 0,46 u/kg et de 23 à 37 U par jour. Dans le DT2, les doses d'insuline rapide pré-prandiales peuvent être très variables d'une étude à l'autre et d'un patient à l'autre. Elles

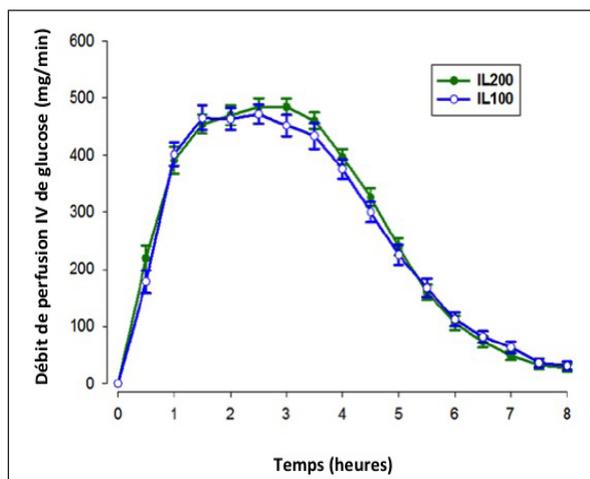


Figure 3. Débit de perfusion du glucose en fonction du temps après administration sous-cutanée de 20 unités d'insuline lispro 200 U/ml (IL200) ou d'insuline lispro 100 U/ml (IL100). Les résultats sont exprimés par les moyennes arithmétiques (\pm erreur standard) (16). <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-815641.html>

dépendent, notamment, de l'importance de l'excès de poids (qui conditionne fortement l'insulino-résistance), des valeurs d'HbA_{1c} de départ et celles définies comme cible, de la combinaison à d'éventuels antidiabétiques oraux (dont la metformine), de la dose d'insuline basale et du nombre d'injections d'insuline pré-prandiale sur la journée. Dans deux revues générales consacrées au traitement insulinaire du DT2, la dose moyenne d'insuline totale dans les études avec schéma basal-prandial était de 0,89 U/jour (18), dont à peu près 50 % proviennent de l'insuline prandiale (19). Ainsi, de nombreux patients DT2 ont des besoins journaliers d'insuline rapide largement supérieurs à 20 U/jour.

Le nouveau stylo KwikPen™ a été comparé au stylo KwikPen™ utilisé pour l'Humalog® 100 U/ml en termes de force d'injection (maximale et moyenne) et de variabilité d'une injection à l'autre. La force d'injection est moindre avec le stylo KwikPen™ utilisé pour l'Humalog® 200 U/ml, quels que soient la dose injectée, la vitesse d'injection ou le type d'aiguille utilisée (20). Ceci peut permettre une administration plus aisée par les patients diabétiques qui ont, souvent, une perte de dextérité ou de force et ce, d'autant plus que la quantité d'insuline à injecter est élevée.

IMPLICATIONS PRATIQUES

Humalog® KwikPen™ (Eli Lilly) est désormais disponible en deux concentrations, 100 U/ml et 200 U/ml. Dans les deux cas, la dose nécessaire est directement sélectionnée en unités par le stylo-injecteur. Les deux stylos préremplis délivrent de 1 à 60 unités par paliers de une unité.

Comme le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration, aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de formulation. Humalog® 200 U/ml KwikPen™ doit être réservé pour le traitement des patients adultes atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline à action rapide.

Une mise en garde s'impose. La solution d'insuline lispro contenant 200 U/ml ne doit, en aucun cas, être prélevée du stylo prérempli KwikPen™, transférée dans une seringue, utilisée dans une pompe à insuline ou mélangée avec toute autre insuline. Si on transfère la solution injectable d'insuline lispro contenant 200 U/ml dans une seringue à insuline classique, les graduations sur la seringue n'indiqueront pas correctement la dose : la dose injectée serait le double de celle escomptée, ce qui exposerait le patient diabétique à des hypoglycémies sévères.

CONCLUSION

Humalog® 200 U/ml KwikPen™ est une nouvelle formulation deux fois plus concentrée d'insuline lispro qui a prouvé sa bioéquivalence avec l'insuline Humalog® KwikPen™ 100 U/ml. Par rapport à l'insuline humaine, elle offre donc les mêmes avantages que l'insuline lispro dans sa formulation classique, mais avec le bénéfice additionnel que le patient ne s'injectera que la moitié du volume et devra changer moins souvent de stylo. Le nouveau stylo demande aussi moins de force pour réaliser l'injection, ce qui représente un avantage supplémentaire pour le patient. Humalog® 200 U/ml KwikPen™ paraît particulièrement intéressant pour le traitement des patients diabétiques nécessitant des doses de plus de 20 unités d'insuline à action rapide par jour.

BIBLIOGRAPHIE

- Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
- Philips JC, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 419-423.
- Fery F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
- Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
- Tibaldi JM.— Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med*, 2014, **127**, S25-38.
- King A.— Integrating advances in insulin into clinical practice: Advances in insulin formulations. *J Fam Pract*, 2013, **62**, S9-17.
- Woo VC.— New insulins and new aspects in insulin delivery. *Can J Diabetes*, 2015, **39**, 335-343.
- Scheen AJ, Schmitt H, Jiang HH, et al.— Individualizing treatment of type 2 diabetes by targeting postprandial or fasting hyperglycaemia: Response to a basal vs a premixed insulin regimen by HbA1c quartiles and ethnicity. *Diabetes Metab*, 2015, **41**, 216-222.
- European Medicines Agency.— Humalog (International non-proprietary name: insulin lispro) : assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf, 2014.
- Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al.— [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes*, 1994, **43**, 396-402.
- Wilde MI, McTavish D.— Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 1997, **54**, 597-614.
- Simpson D, McCormack PL, Keating GM, et al.— Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2007, **67**, 407-434.
- Hermans MP, Nobels FR, De Leeuw I.— Insulin lispro (Humalog), a novel fast-acting insulin analogue for the treatment of diabetes mellitus: overview of pharmacological and clinical data. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 233-240.
- Nobels FR, Hermans MP, De Leeuw I.— Insulin lispro (Humalog), a novel fast-acting insulin analogue: guidelines for its practical use. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 246-254.
- Bex M, Buysschaert M, De Leeuw I, et al.— Insulin lispro (Humalog®) in the treatment of diabetes mellitus: Overview of Belgian clinical data from global studies. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 241-245.
- de la Peña A, Seger M, Soon D, et al.— Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200 units/ml relative to insulin lispro (Humalog®) 100 units/ml. *Clin Pharmacol Drug Devel*, 2015, DOI: 10.1002/cpdd.1221.
- Garg S, Ampudia-Blasco FJ, Pfohl M.— Rapid-acting insulin analogues in basal-bolus regimens in type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 2010, **16**, 486-505.
- Esposito K, Capuano A, Giugliano D.— Humalog (lispro) for type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, **12**, 1541-1550.
- Abrahamson MJ, Peters A.— Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: an algorithm for basal-bolus therapy. *Ann Med*, 2012, **44**, 836-846.
- Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA.— A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, **9**, 316-319.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be