

Les nouvelles insulines

Leur utilisation en pratique

Luc Marty

Carcassonne

SOFOMECC 13-Décembre 2007



Reproduction de la
ratoire de Banting
1921, le jour où
mière fois le mot «

Traduction de

17 h : chien en bo

7 août 1921 (12 l

Sucre sangin :

Volume d'urine

Les derniers 30

Estimation du

Sucre total d

Azote total d

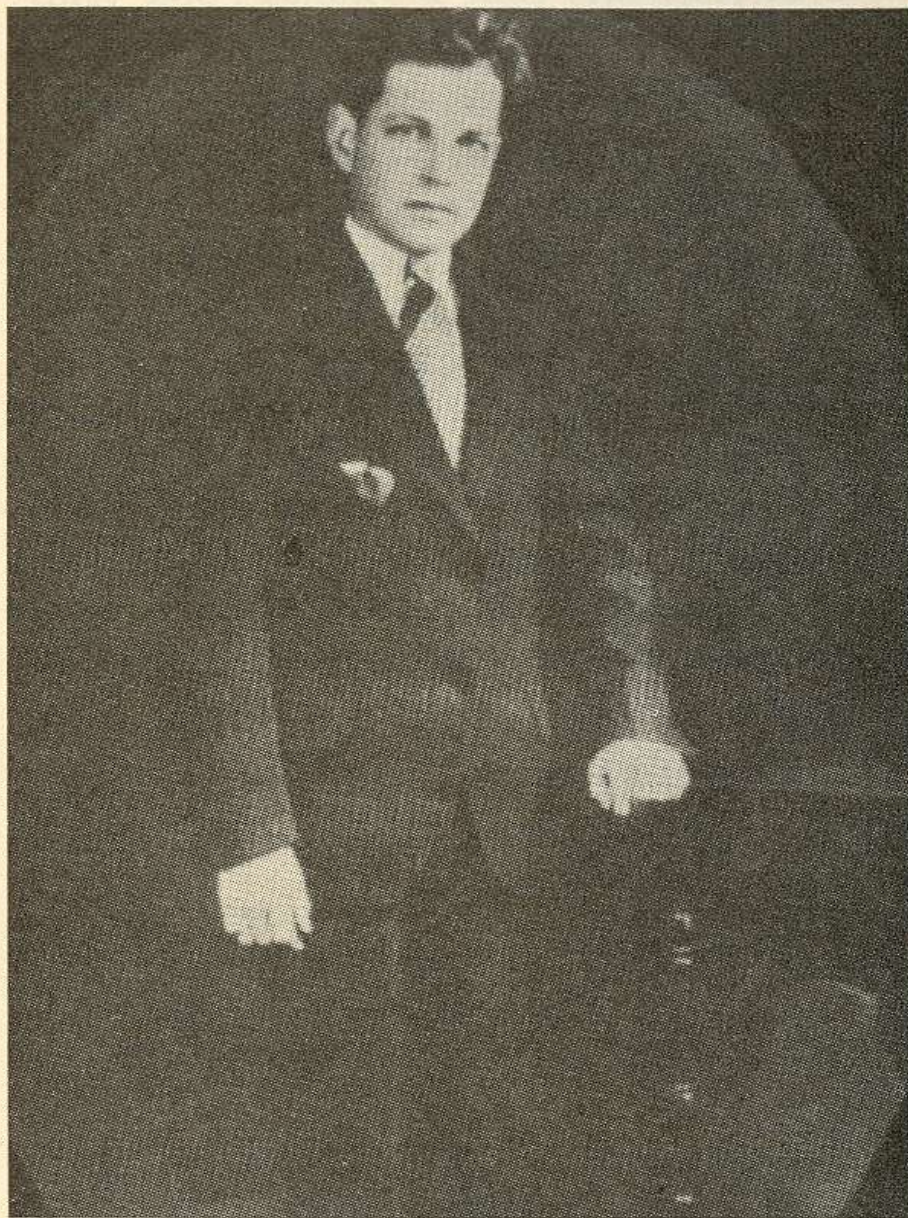
Rapport G (s

1) 8 ml d'Islet

1 heure du ma

Sucre sangui

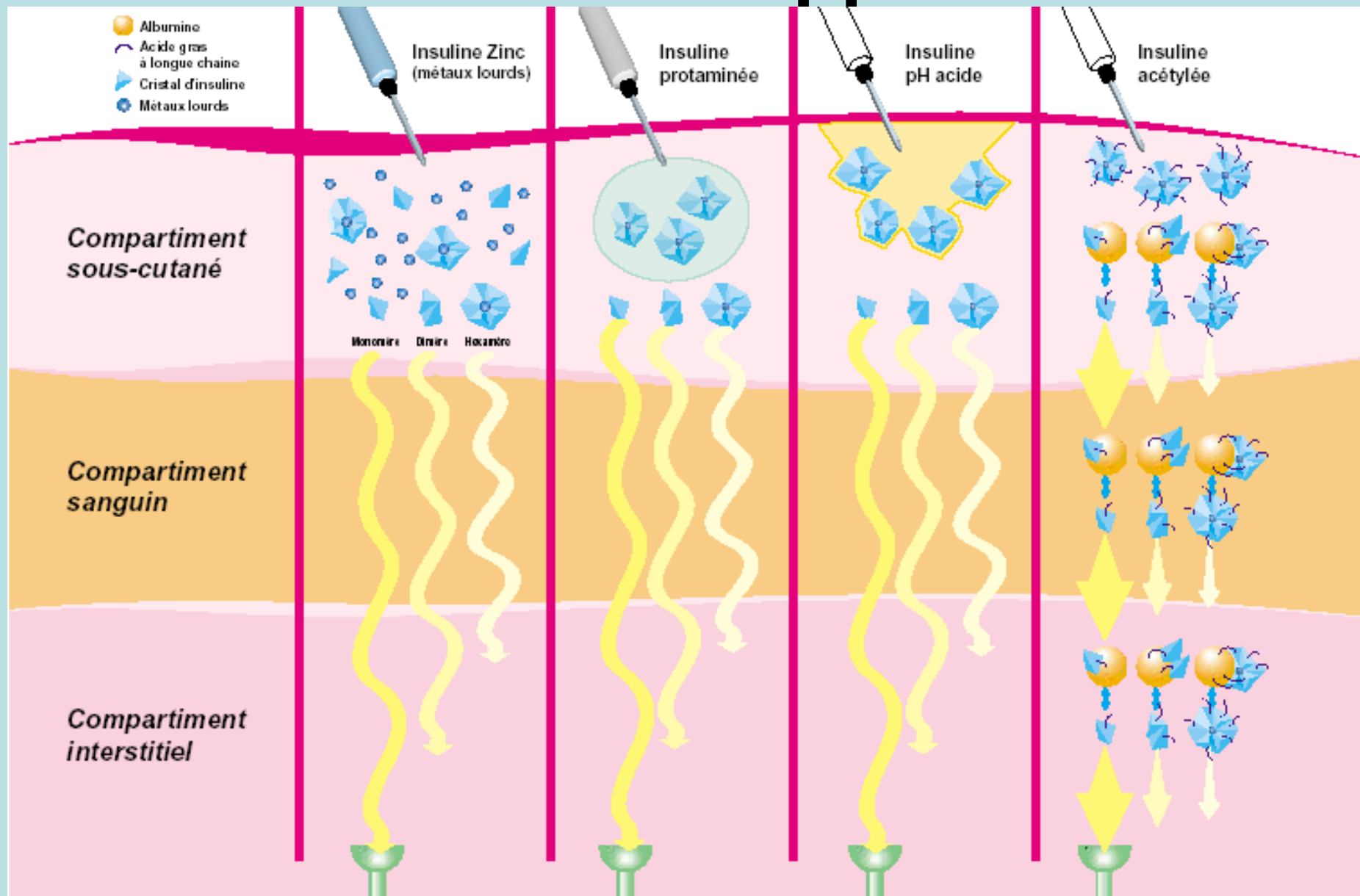
Aucune urine c



Premier jeune diabétique traité par l'insuline :

Leonard Thompson ()*

Plus de 80 années d'innovation dans le développement



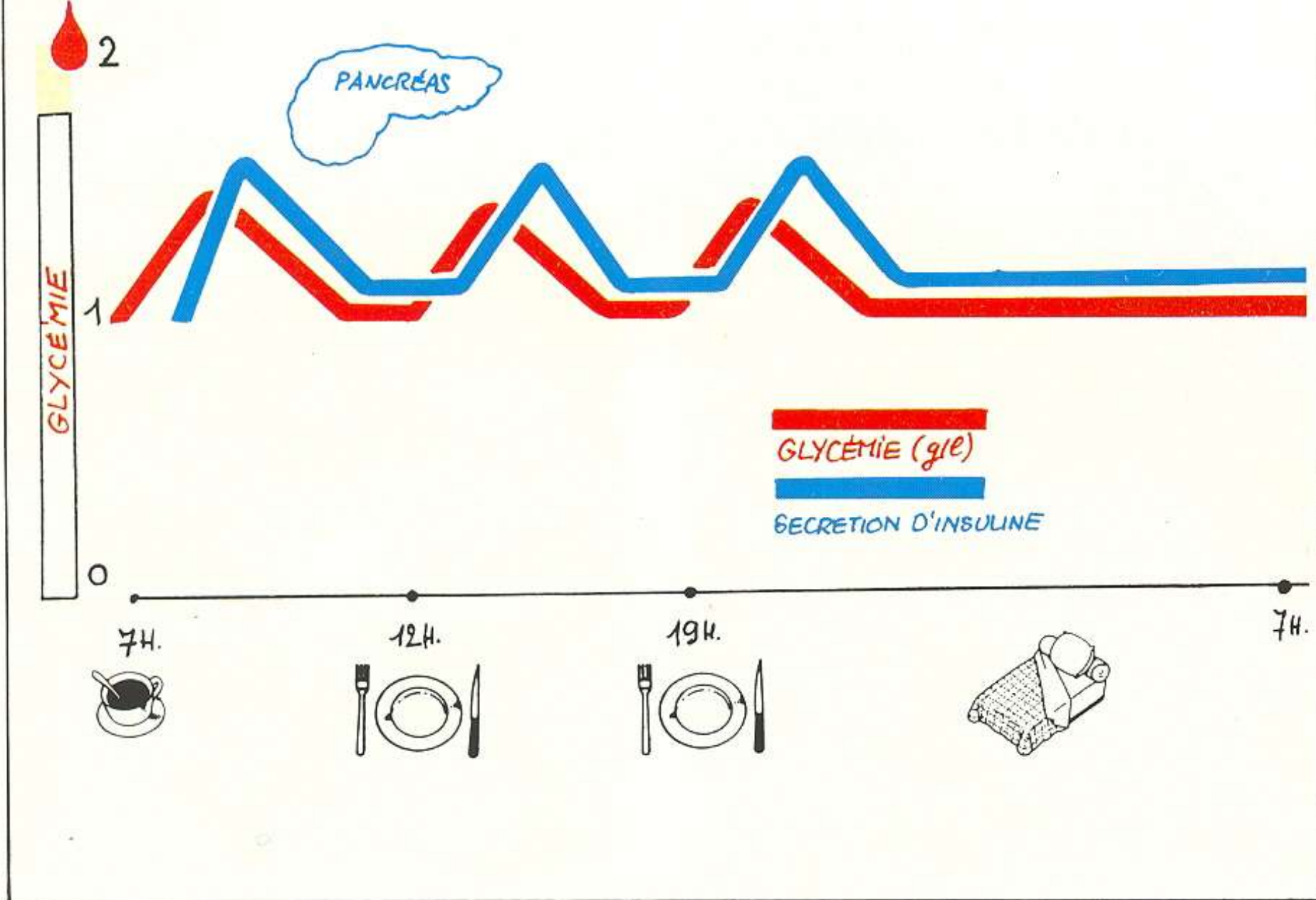
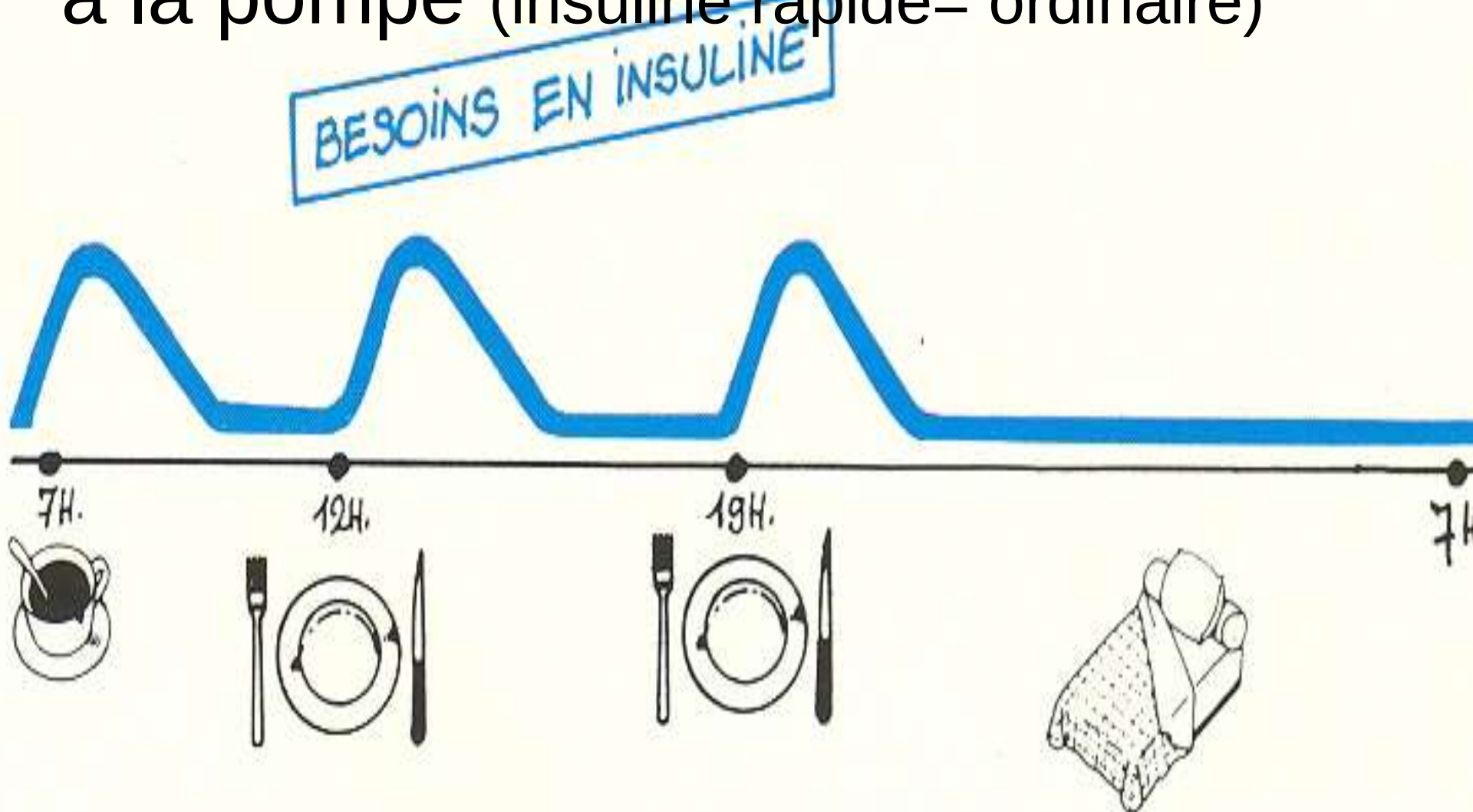


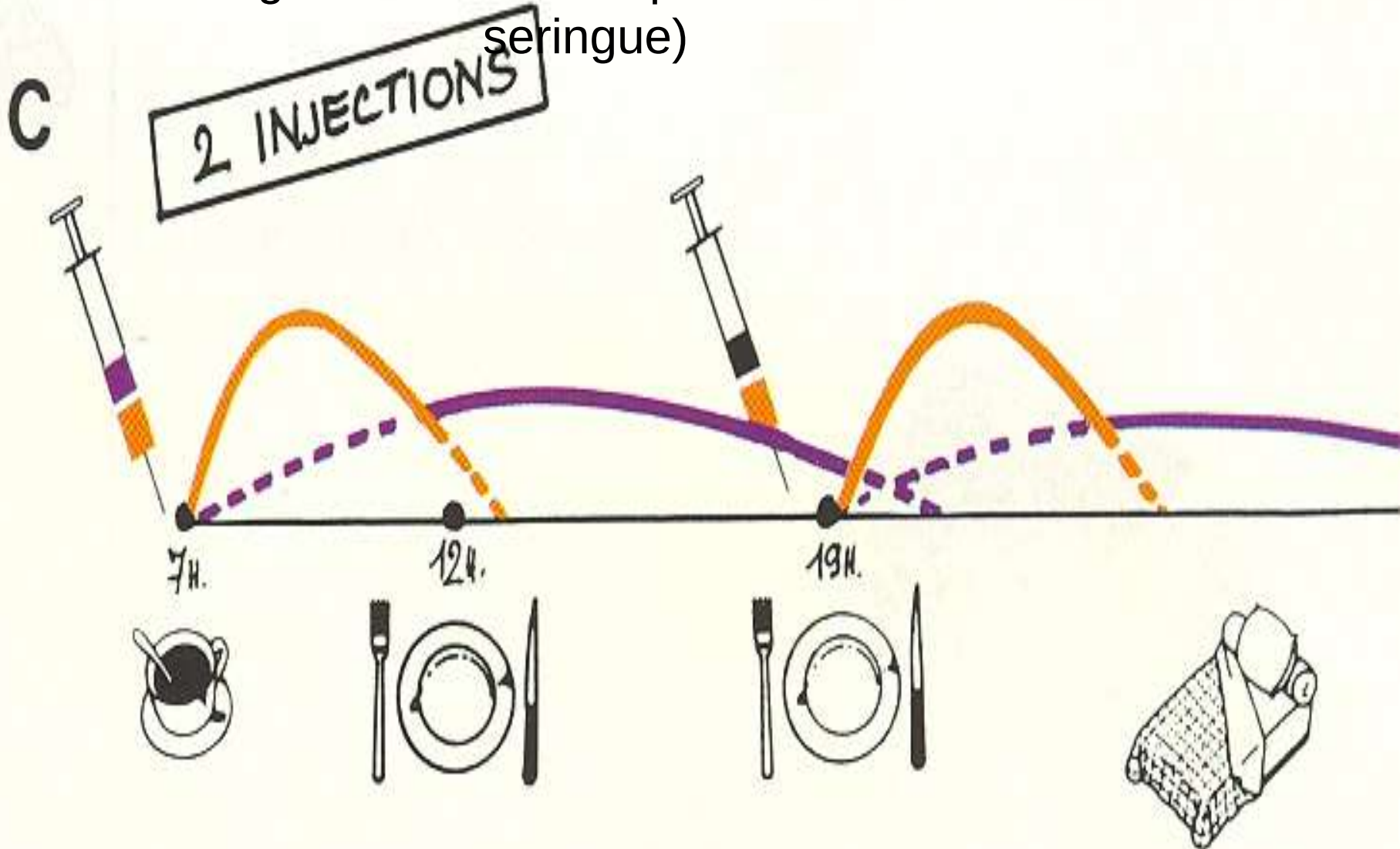
Fig 1 : Variations de la glycémie et de la sécrétion d'insuline chez un sujet non diabétique : schéma des besoins en insuline.

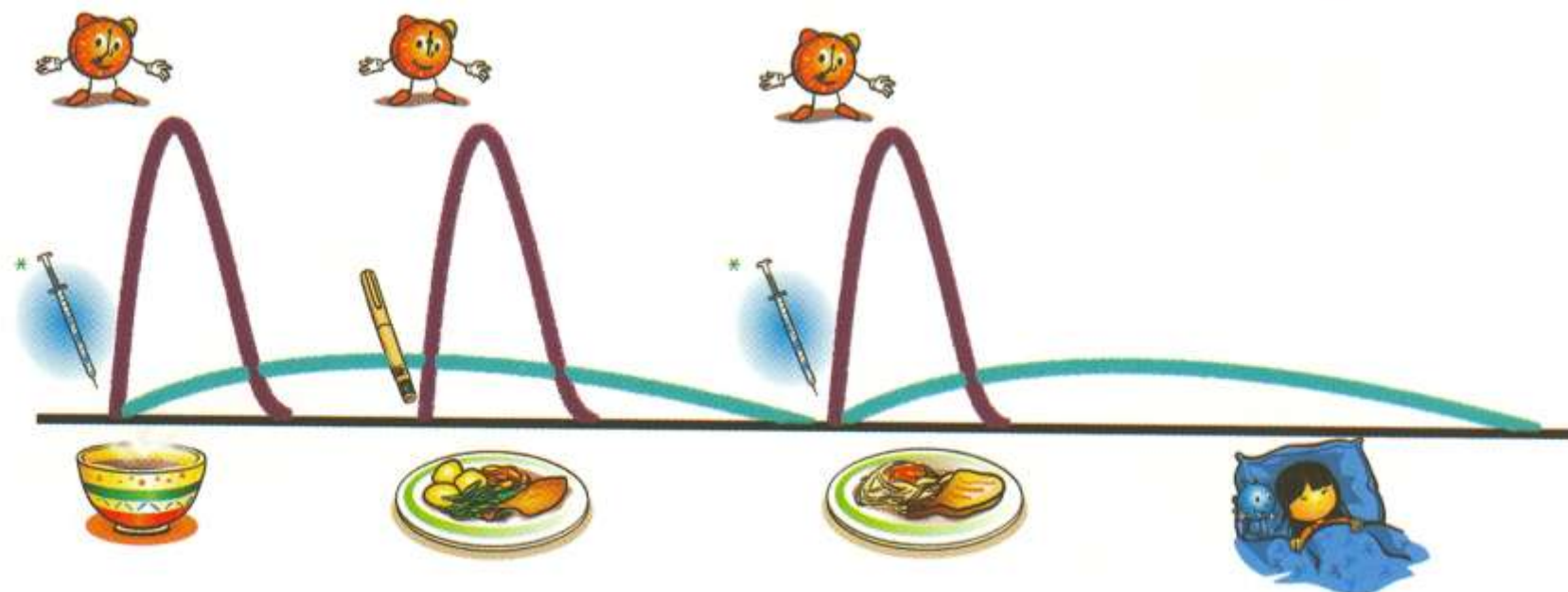
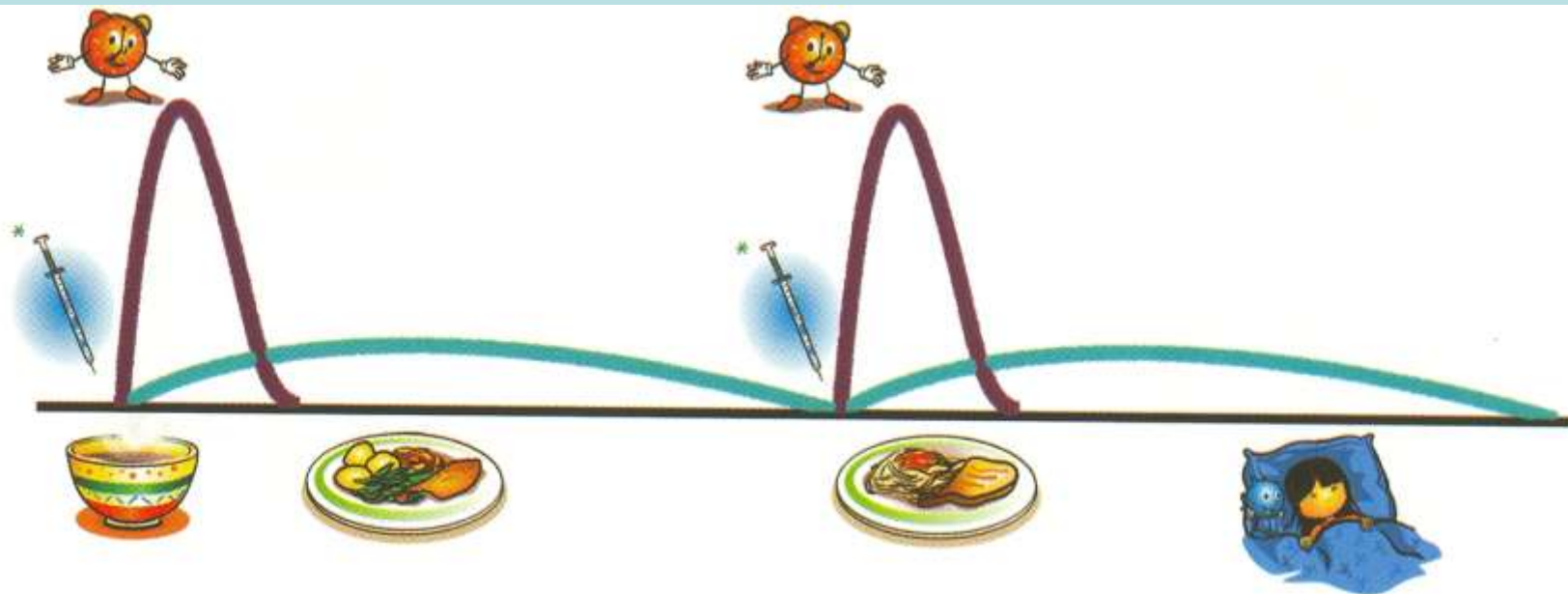
Shéma « basal-bolus » à la pompe (insuline rapide= ordinaire)



Mélange IO + NPH matin et soir

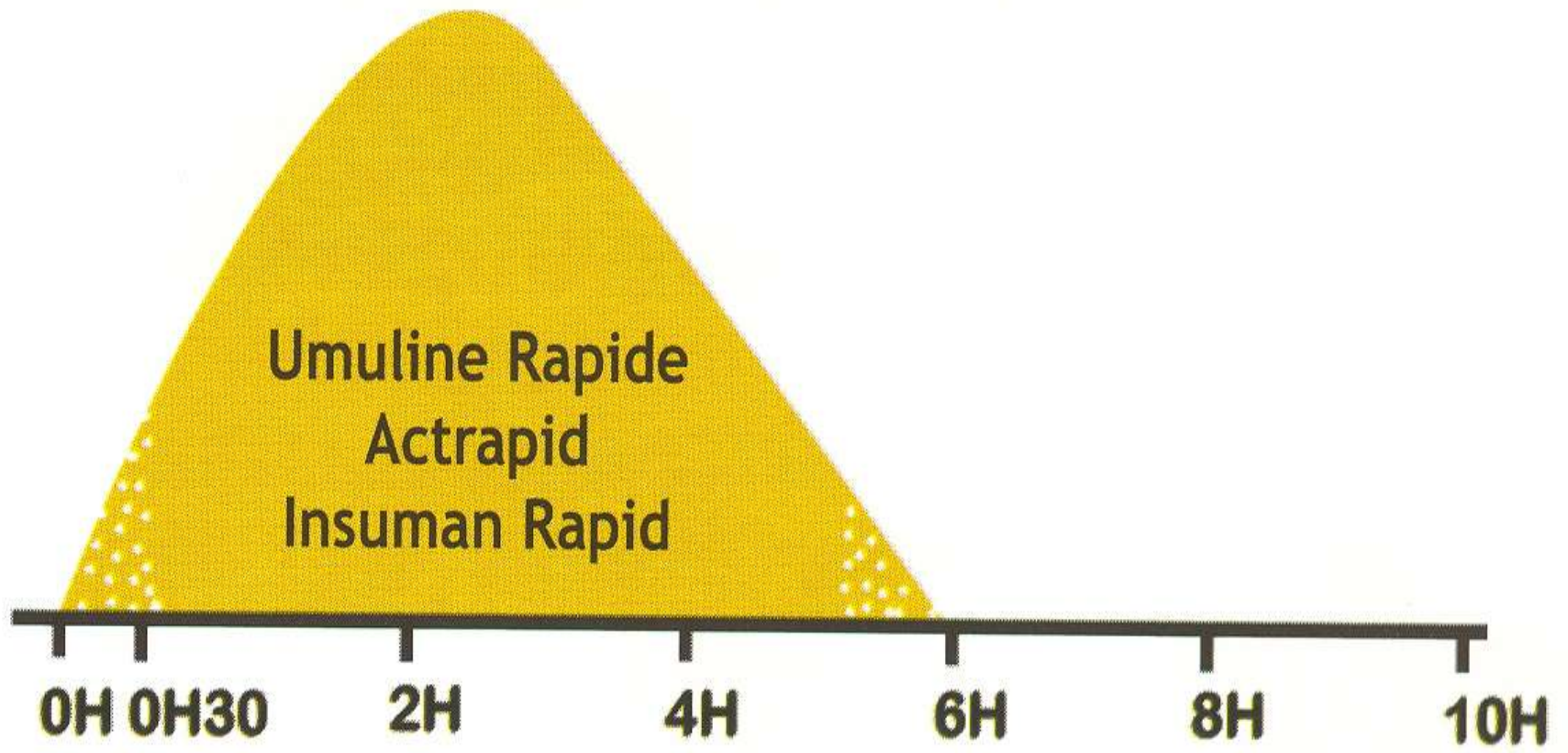
(Mélange « tout fait » = Premix,
ou mélange effectué extemporanément dans une
seringue)





Classification des insulines

- **Analogues ultra rapides** (*Rapid-acting ou mealtime insulins*)
- **Rapides traditionnelles** (« ordinaires » ou *Short-acting*, anciennes « *regular insulins* »)
- **Humaines action intermédiaire** (*Intermediate-acting*)
- **Premix**
 - NPH + Rapide traditionnelle
 - NPH + Analogue rapide
- **Analogues lents** (*Long-acting insulins*)
- **Insulines pour pompes**



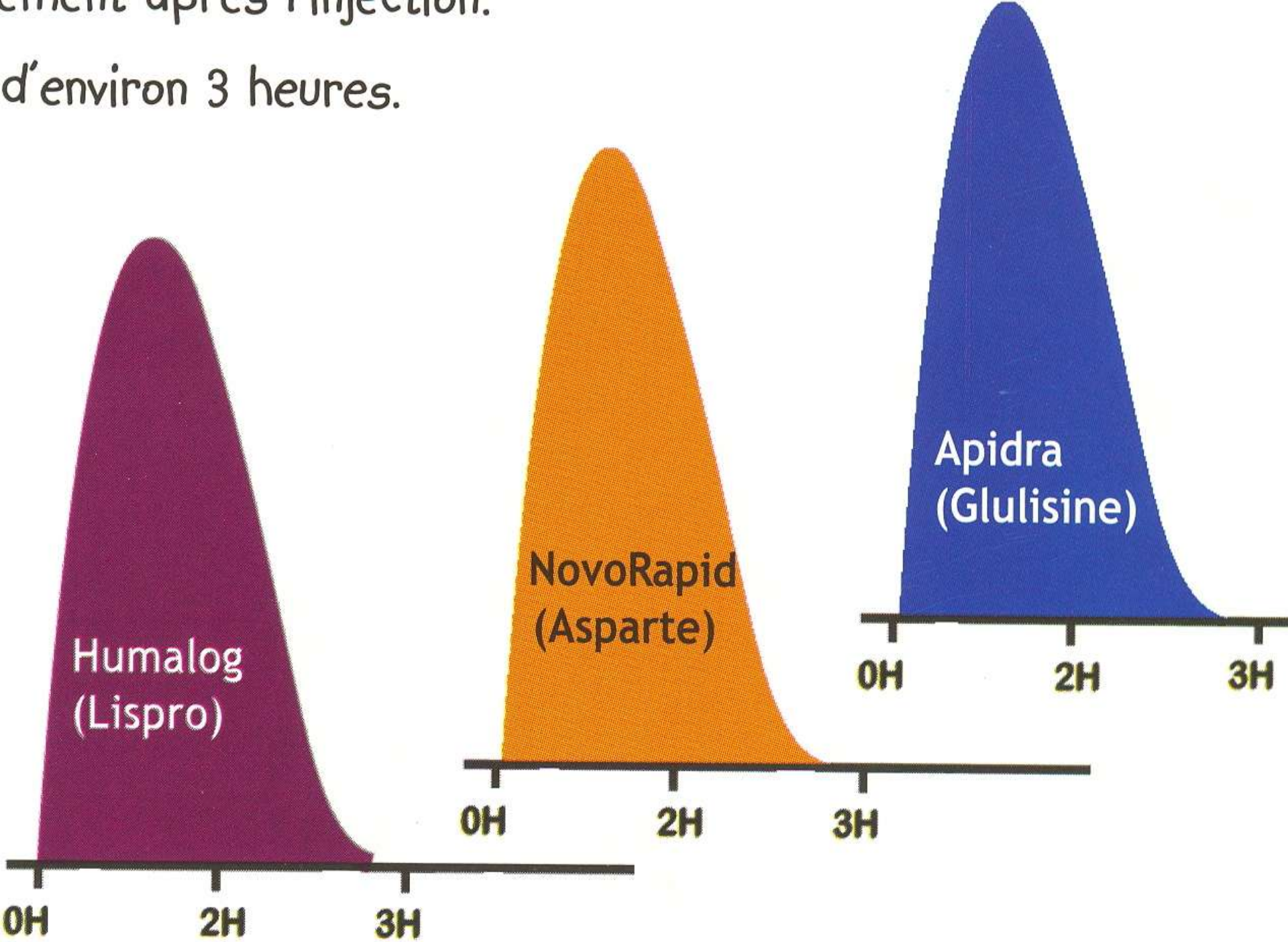
Rapides traditionnelles

(«ordinaires » ou *short-acting insulins*)

Nom	Laboratoire	Composition	Cinétique Action
ACTRAPID	Novo	IO	Début: 30mn Pic:1h30 à 3h30 Durée: 7-8h
UMULINE-RAPIDE	Lilly	IO	Début: 30mn Pic: 1à 3h Durée: 5 à 7h
INSUMAN-RAPIDE	Sanofi-Aventis	IO	Début: 30mn Pic: 1 à 3h Durée: 7 à 9h

ment après l'injection.

d'environ 3 heures.

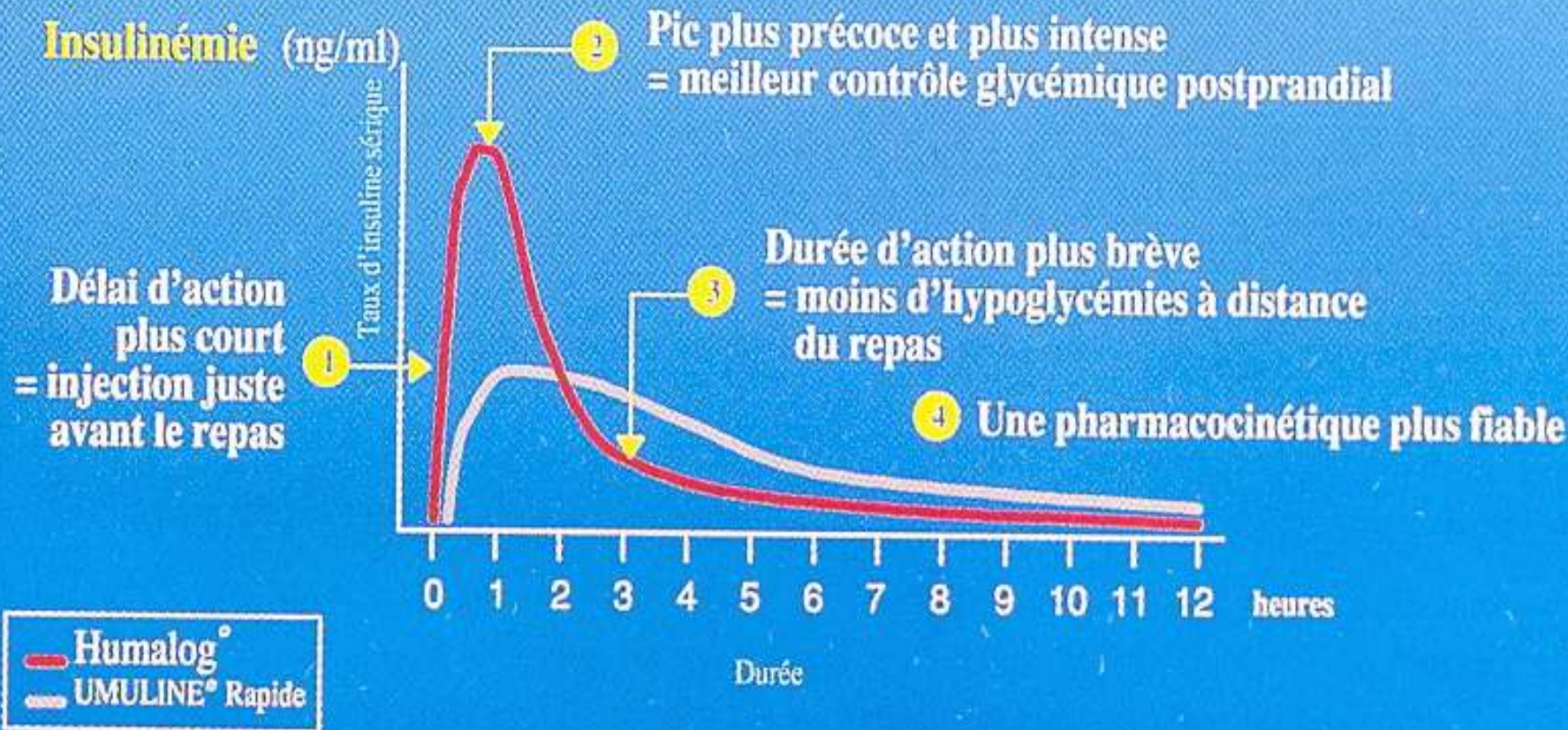


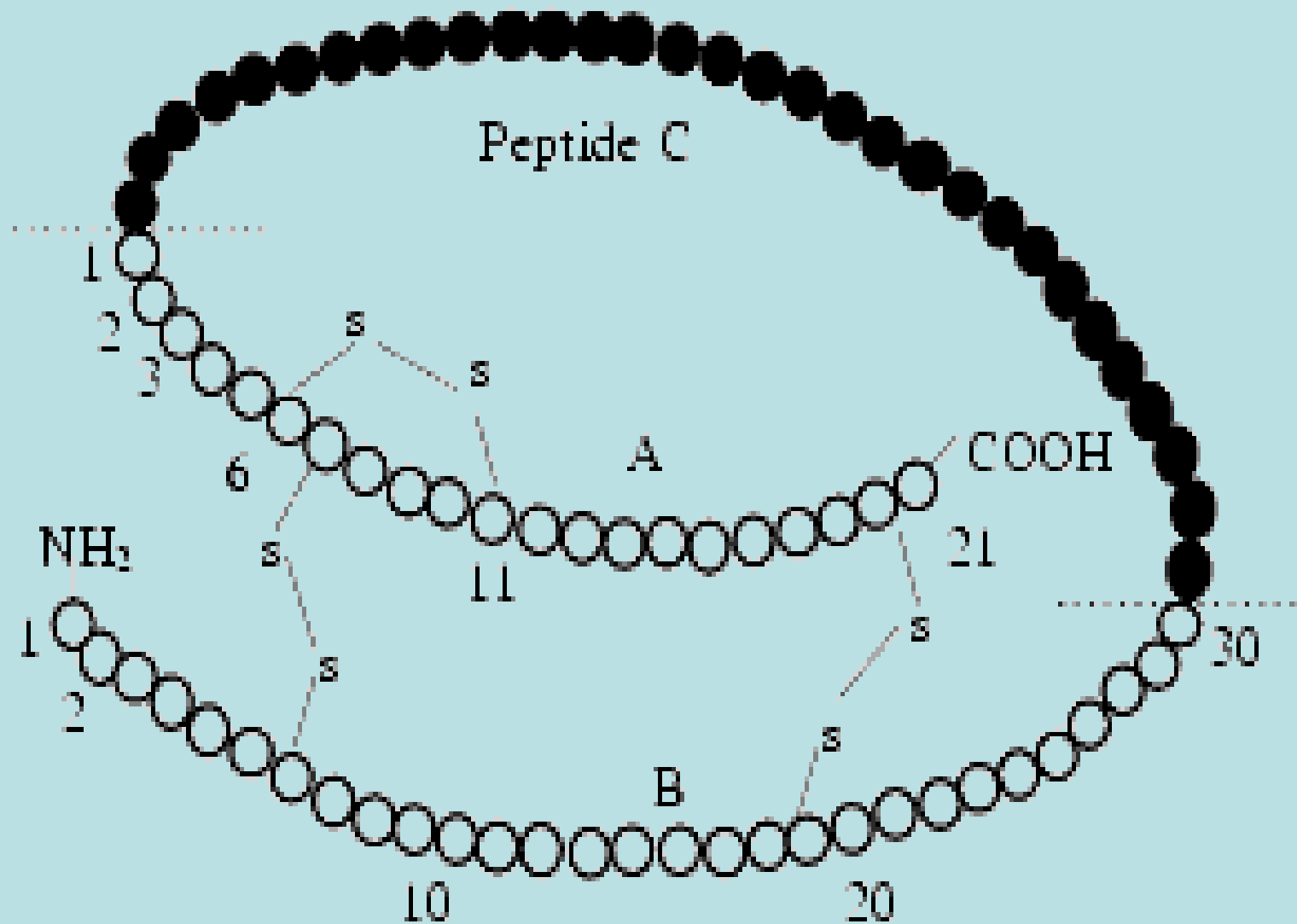
Analogues ultra rapides

(= *Rapid-acting* ou *mealtime insulins*)

Nom	Laboratoire	Composition	Cinétique Action
APIDRA	Sanofi- Aventis	Insuline Glulisine	Début: 5-10mn Pic: 20 à 40mn Durée: 2 à 4h
NOVORAPID	Novo	Insuline Aspart	Début: 10-20mn Pic: 1à 3h Durée: 3 à 5h
HUMALOG	Lilly	Insuline Lispro	Début:15mn Pic: 30mnà 1h Durée: 3 à 5h

Humalog[®] : UNE CINÉTIQUE PLUS PROCHE = LISPRO DE LA PHYSIOLOGIE

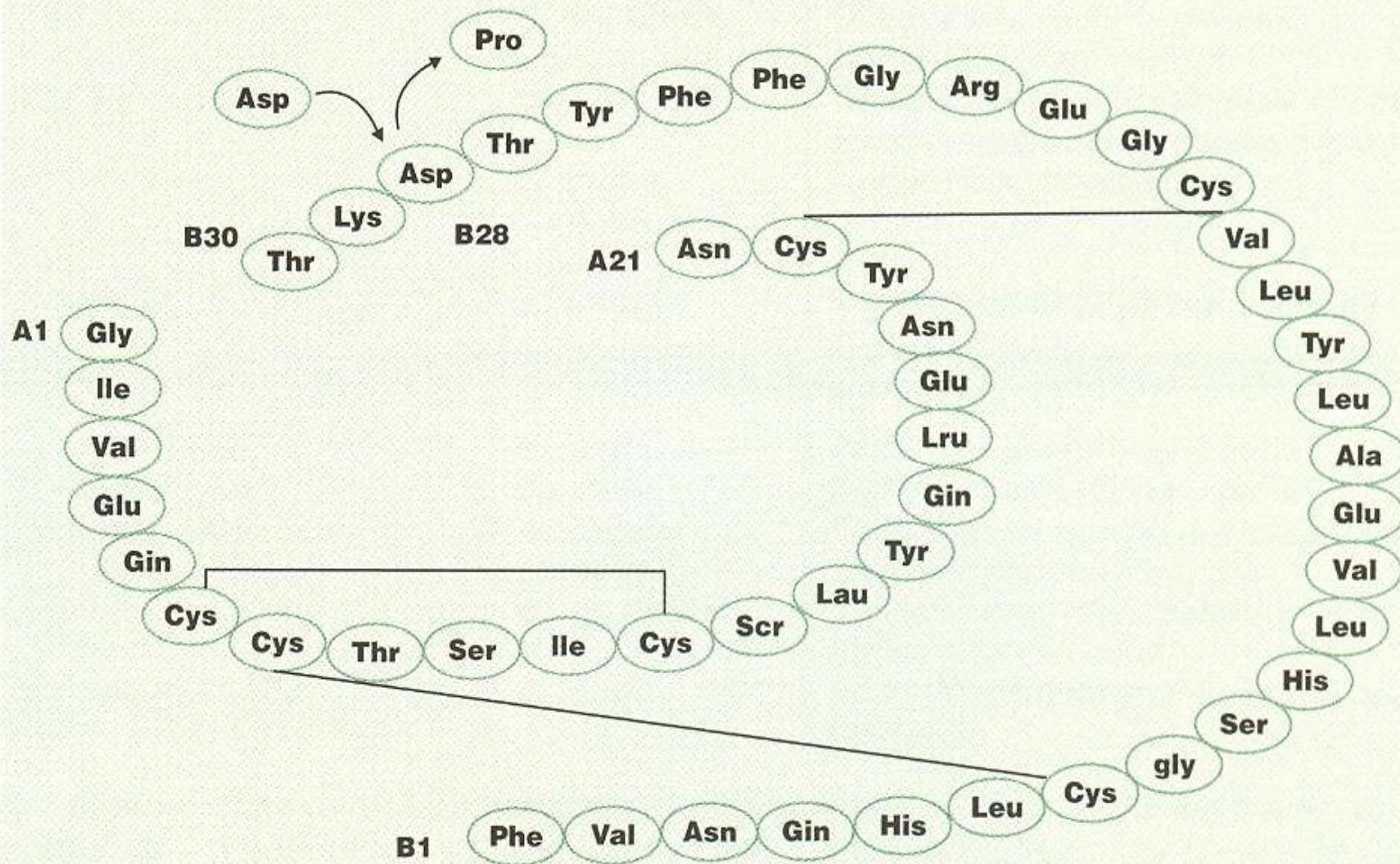




La molécule de pro-insuline

Fig. 1. Structure moléculaire de l'insuline aspart.

(NOVO RAPID®)



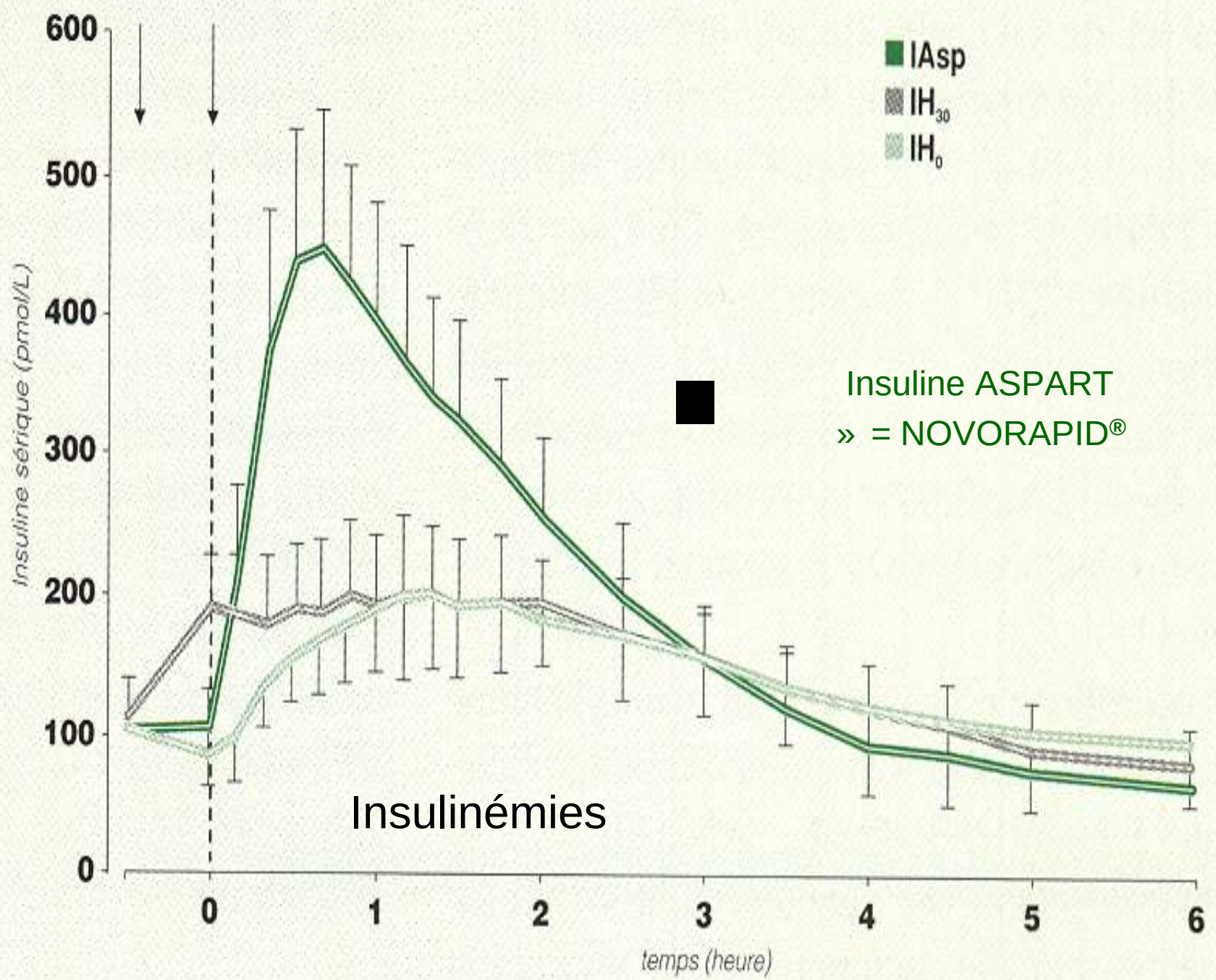
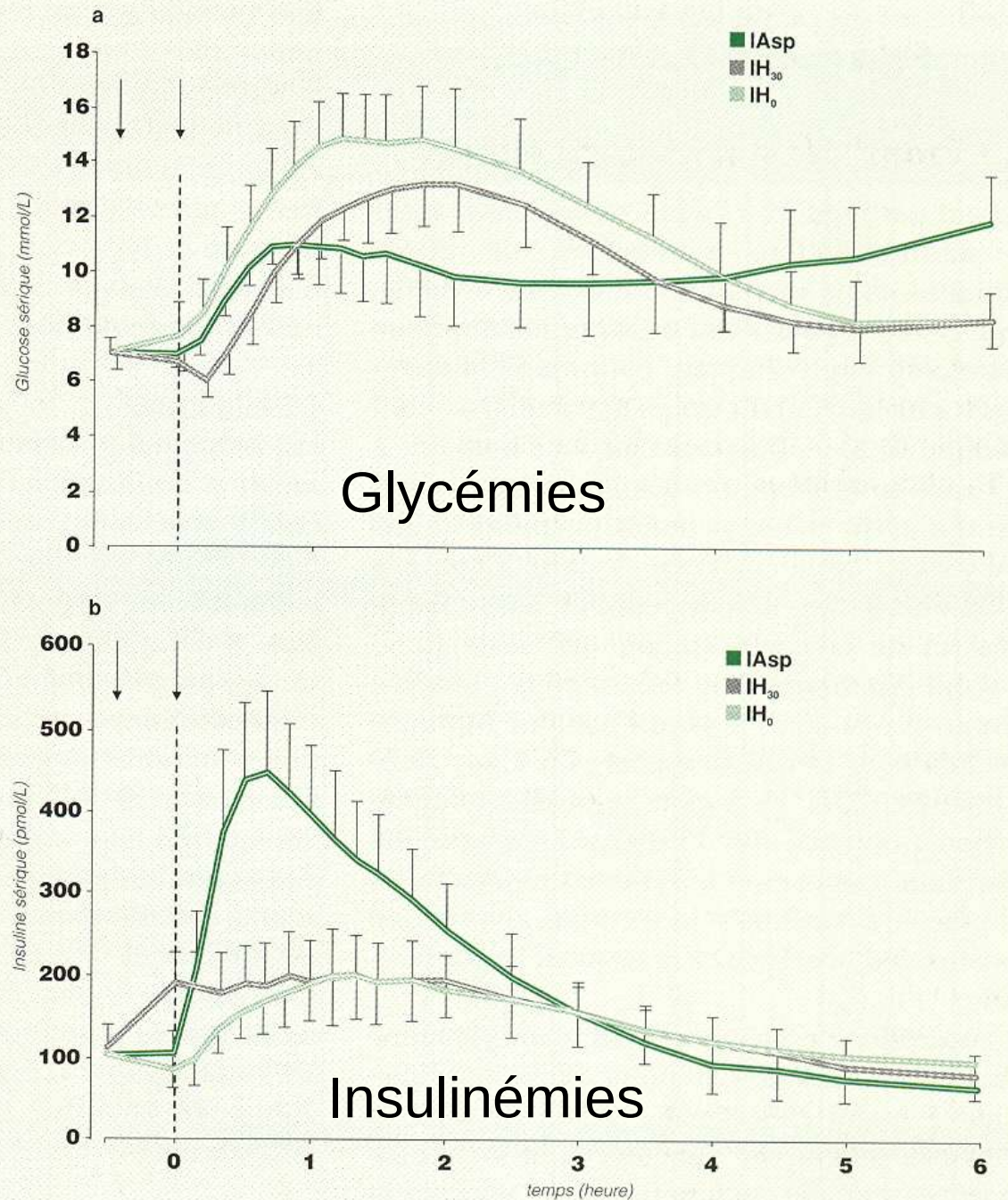


Fig. 2. Profils insulinique et glycémique post-prandiaux moyens chez des diabétiques de type 1, après administration sous-cutanée d'insuline aspart (IAsp) juste avant les repas ou d'insuline humaine (IH) juste avant (IH₀) ou 30 minutes avant les repas (IH₋₃₀).

Insuline ASPART
» = NOVORAPID®

Les flèches indiquent les injections d'insuline ou de placebo (reproduit avec la permission et à partir de Lindholm et al.^[21]).



**Remplacement de l'asparagine
en B3 par de la lysine et de la lysine
en B29 par l'acide glutamique**



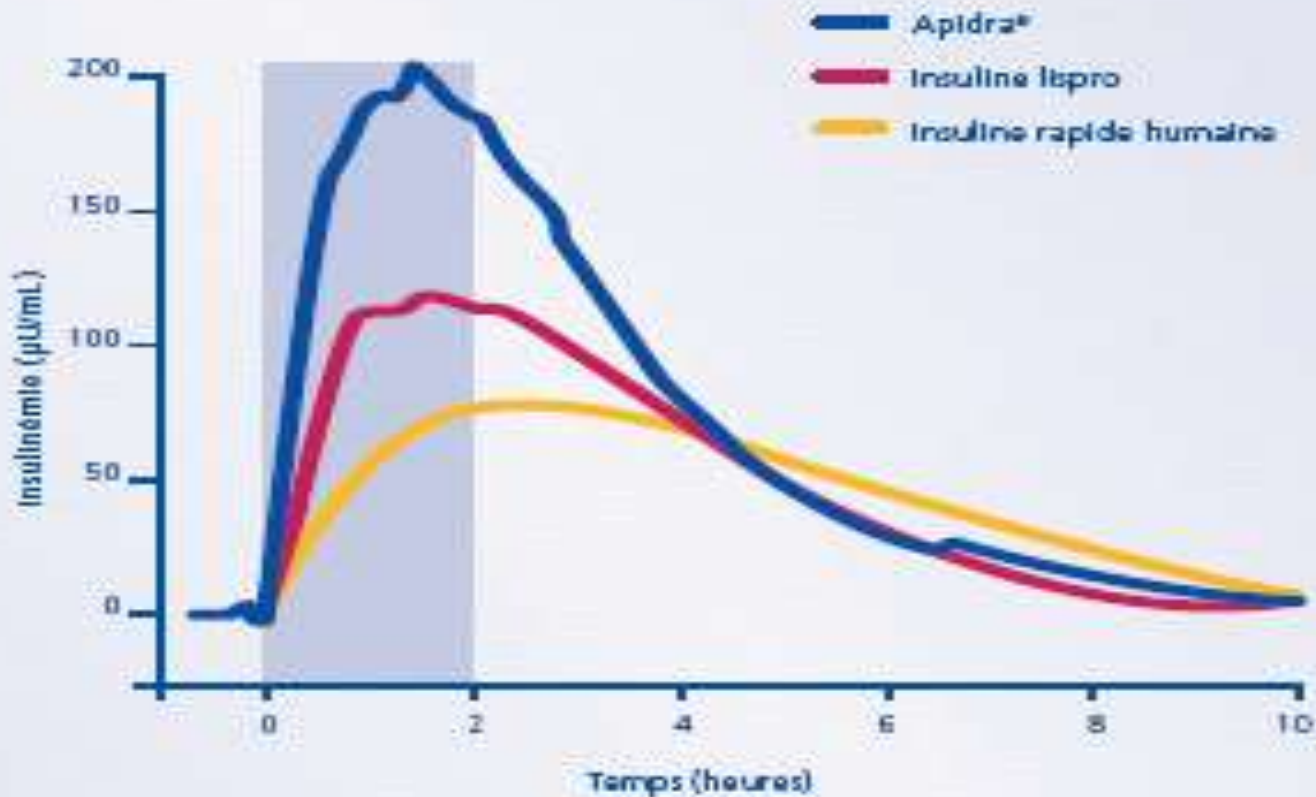
Pharmacocinétique

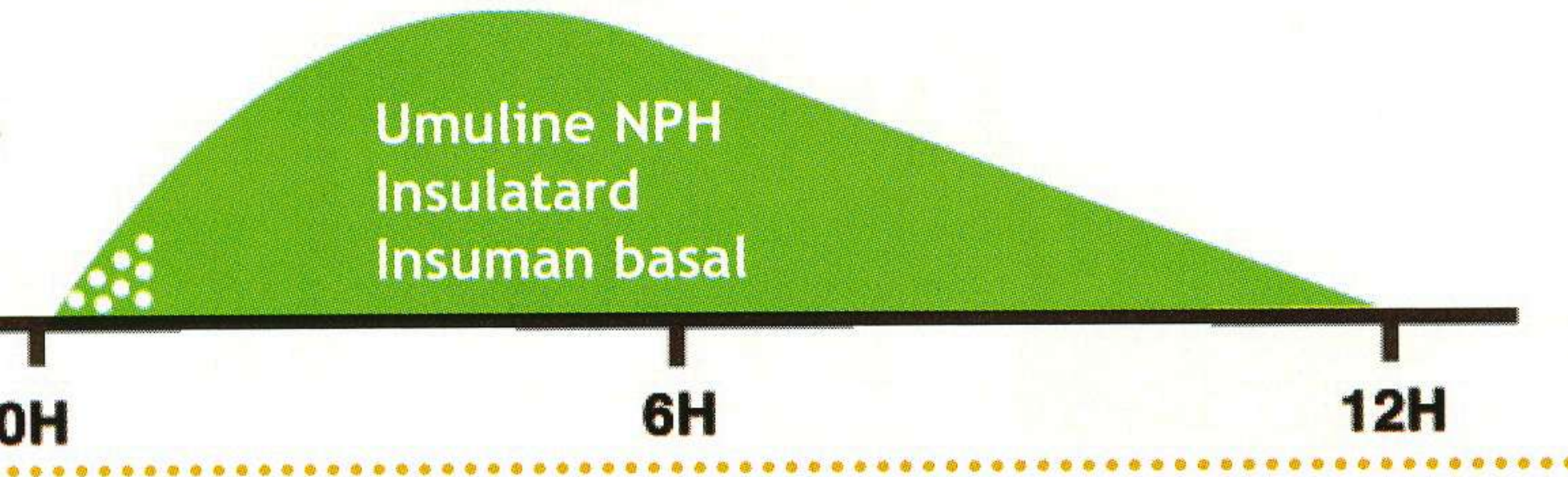
Insuline *Glulisine* Apidra®

Versus Insuline *Lispro* Humalog®

et Versus insuline rapide

chez l'obèse non diabétique





Insulines d'action intermédiaire

Nom	Laboratoire	Composition	Cinétique Action
UMULINE- NPH	Lilly	NPH	Début: 1h Pic: 2 à 8h Durée: 18 à 20h
INSULATARD -NPH	Novo	NPH	Début 1h Pic: 4 à 12h Durée: 24h Hum!!
INSUMAN- BASAL	Sanofi- Aventis	NPH	Début: 1h30' Pic: 3 à 4h Durée: 11 à 20h

Insulines Premix

(1) Rapide traditionnelle/ NPH

(2) Analogue ultra rapide/NPH

Insulines Premix

(1) Rapide traditionnelle/ NPH

(2) Analogue ultra rapide/NPH

Dans tous les cas, le mélange est trouble et doit être bien homogénéisé en remuant le flacon, la cartouche, ou le stylo pre rempli.

Insulines Premix

(1) Rapide traditionnelle/ NPH

- Mélanges d'insuline rapide (IO) et d'action intermédiaire (NPH) en proportions pre-définies:
 - MIXTARD 10=10% ACTRAPID + 90% NPH
M...20 ,30, 40, 50, =20%ACTR. + 80% NPH, etc...
 - UMULINE PROFIL 30 =30% R +70% NPH
 - INSUMAN-COMB 15, 25, et 50 =15%, 25%, et 50% Rapide+85%, 75% et 50% NPH
- Attention: Le mélange d'une MIXTARD 10 avec une MIXTARD 20 ne fait pas une MIXTARD 30 !!!

Insulines Premix

(2) Analogue (ultra) rapide/ NPH

Nom	Labo	Composition	Cinétique
NovoMix30	Novo	30% ASPART + 70% ASPART Protaminée	Début: 15min Pic: 1 à 4h Durée: jusqu'à 24h
NovoMix50	Novo	50% ASPART + 50% ASPART Protaminée	Début: 15min Pic: 1 à 4h Durée: jusqu'à 24h
NovoMix70	Novo	70% ASPART + 30% ASPART Protaminée	Début: 15min Pic: 1 à 4h Durée: jusqu'à 24h
HUMALOG MIX 25	Lilly	25% HUMALOG +75%Humalog-Protaminée	Début: 15mn Pic: 30 à 70mn Durée: 15h
HUMALOG MIX 50	Lilly	50% HUMALOG +50%Humalog-Protaminée	Début: 15mn Pic: 30 à 70mn Durée: 15h

Pièges des dénominations commerciales

- L'insuline NOVORAPID n'est pas une insuline rapide traditionnelle (*Short-acting*) de chez NOVO, mais un analogue (ultra) rapide de l'insuline (*Rapid-acting* ou *mealtime*). La rapide traditionnelle de ce laboratoire est l'ACTRAPID
- Par contre, l'UMULINE-RAPIDE et l'INSUMAN- RAPIDE sont des rapides traditionnelles

Pièges des dénominations commerciales II

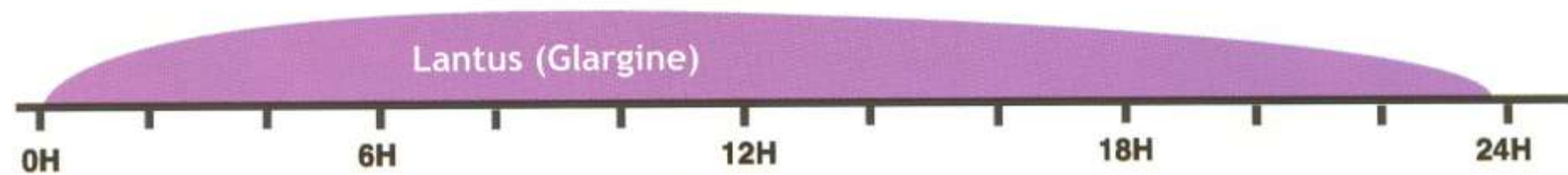
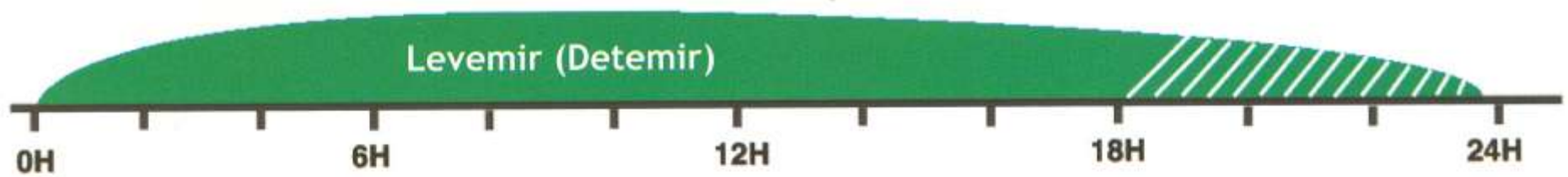
- L'ACTRAPID est la rapide traditionnelle (*Short-acting*) de chez Novo, à ne pas confondre avec
- l'APIDRA, analogue (ultra) rapide (*Rapid-acting*) de Sanofi- Aventis

Pièges des dénominations commerciales III

- UMULINE n'est pas une sorte d'insuline, mais une « sous marque » du laboratoire Lilly.
- Il existe trois sortes différentes d'insuline qui portent le nom d'UMULINE:
 - L'UMULINE-RAPIDE (Insuline rapide traditionnelle= *Short-acting*)
 - L'UMULINE NPH (Insuline d'action intermédiaire=*Intermediate-acting insulin*)
 - L' UMULINE -PROFIL 30 (insuline PREMIX)

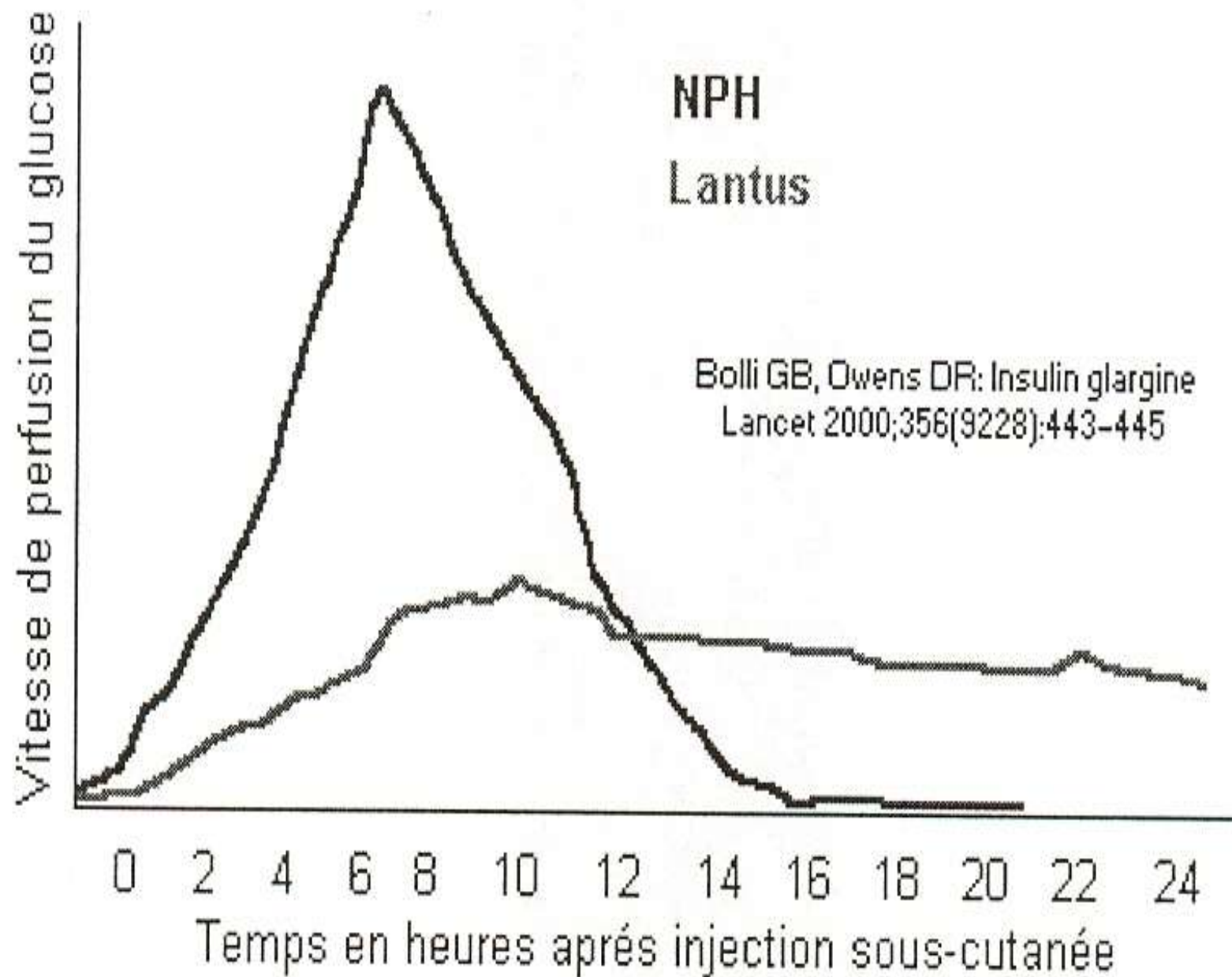
Pièges des dénominations commerciales IV

- Il ne faut pas confondre
 - L'INSULATARD (NPH= action intermédiaire)
 - Et la MIXTARD 30 (PREMIX 30% NPH et 70% ACTRAPID, *Short-acting insulin*)
 - Ni celle-ci avec la NOVOMIX 30 (PREMIX 30%ASPART=*Rapid-acting* ou *mealtime insulin* et 70% ASPART Protaminée)

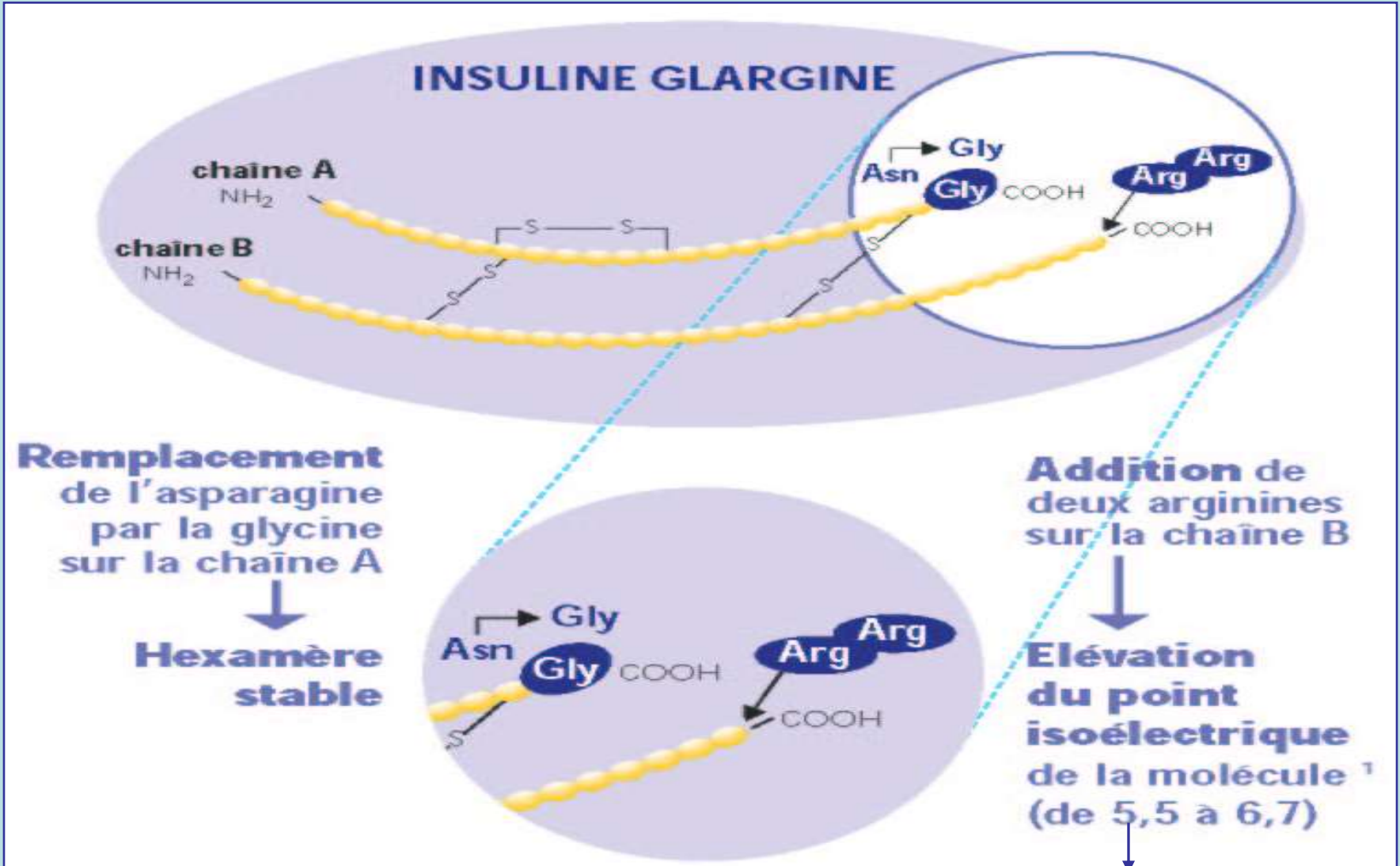


ANALOGUES LENTS

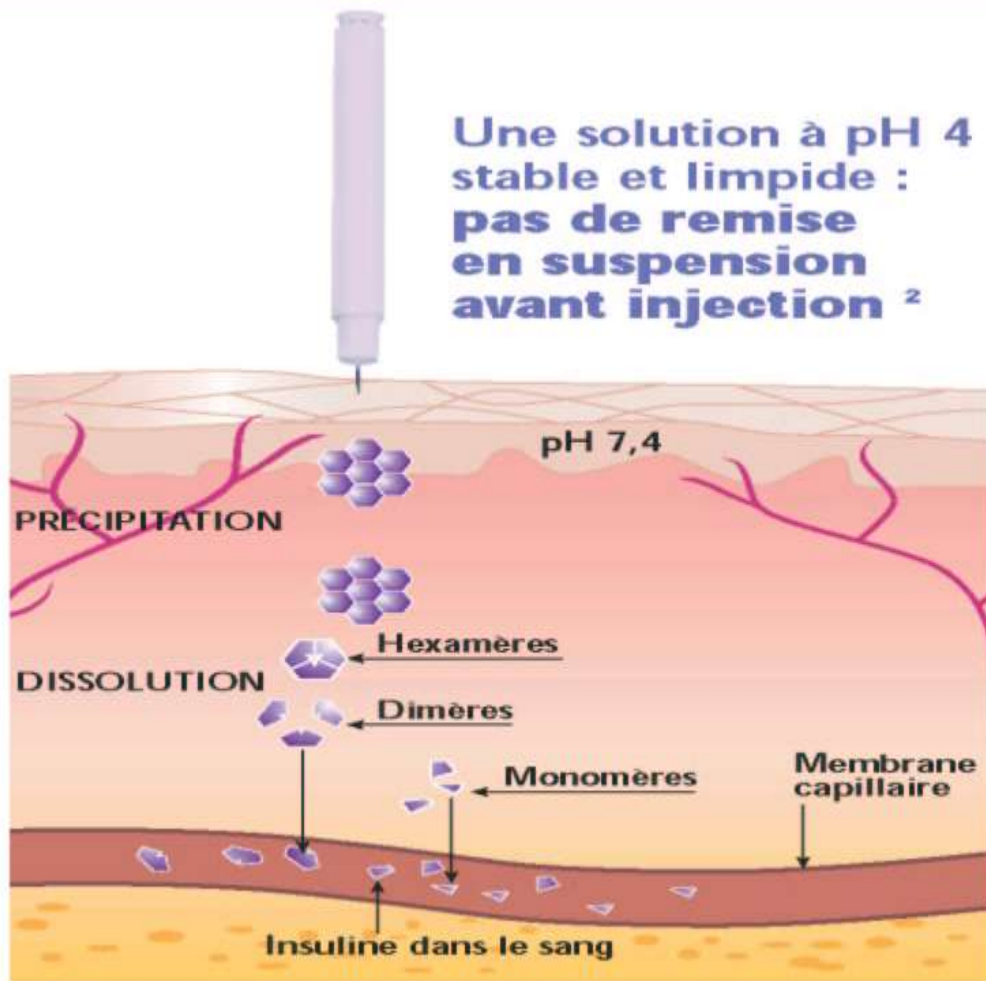
Nom	Labo	Composition	Cinétique
LANTUS	Sanofi-Aventis	Glargine	Début: 1h Pic: pas de pic Durée: 24h
LEVEMIR	Novo	Détémir	Début: 1h Pic: pas de pic Durée: 18/24h, dose dépendante



Lantus® (analogue lent) : structure chimique

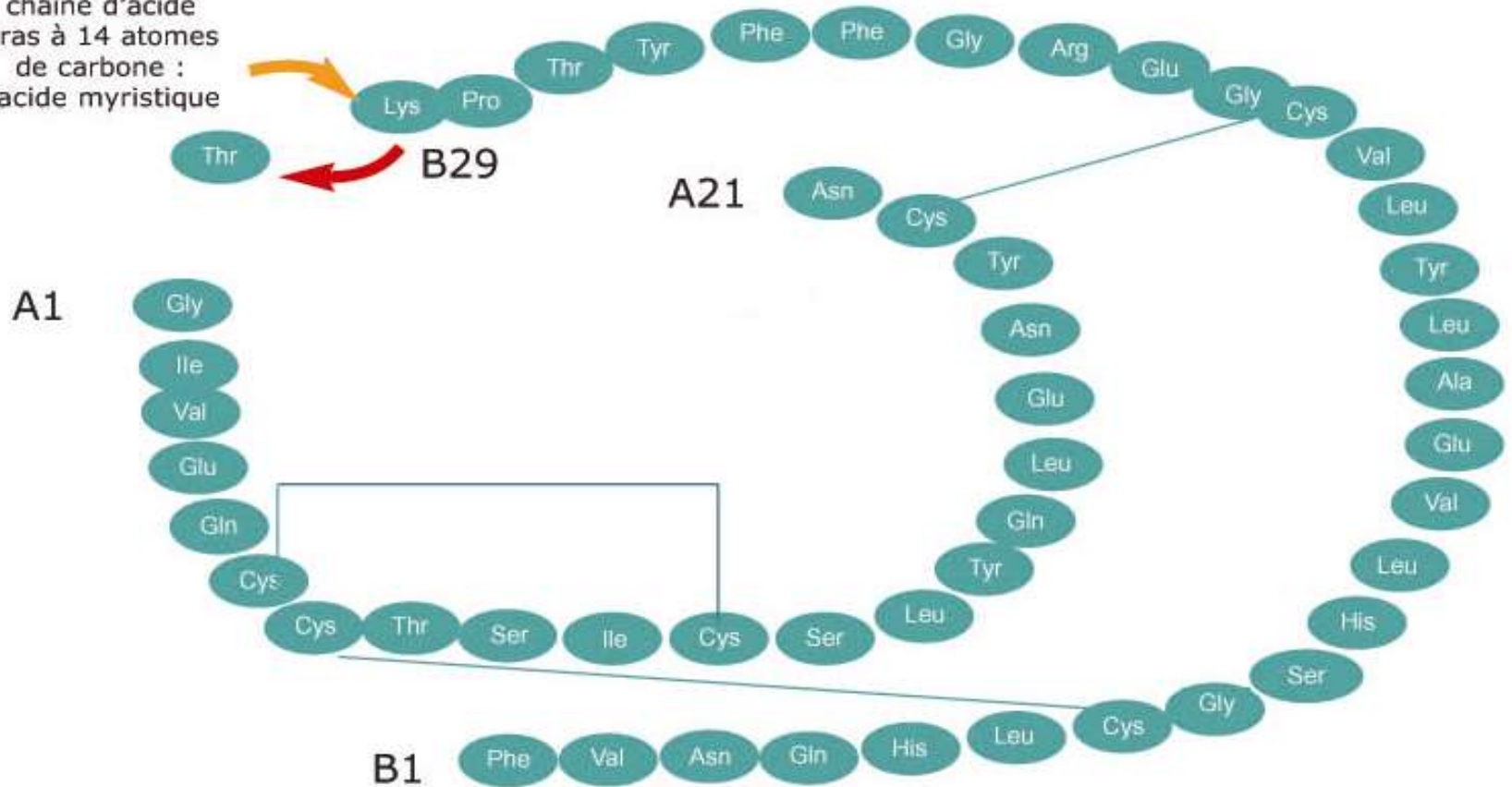
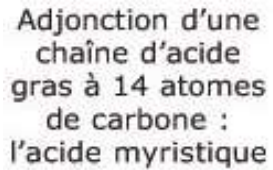


Lantus® : mécanisme d'action



**Et:

Structure moléculaire de l'insuline détémir – soluble à pH neutre

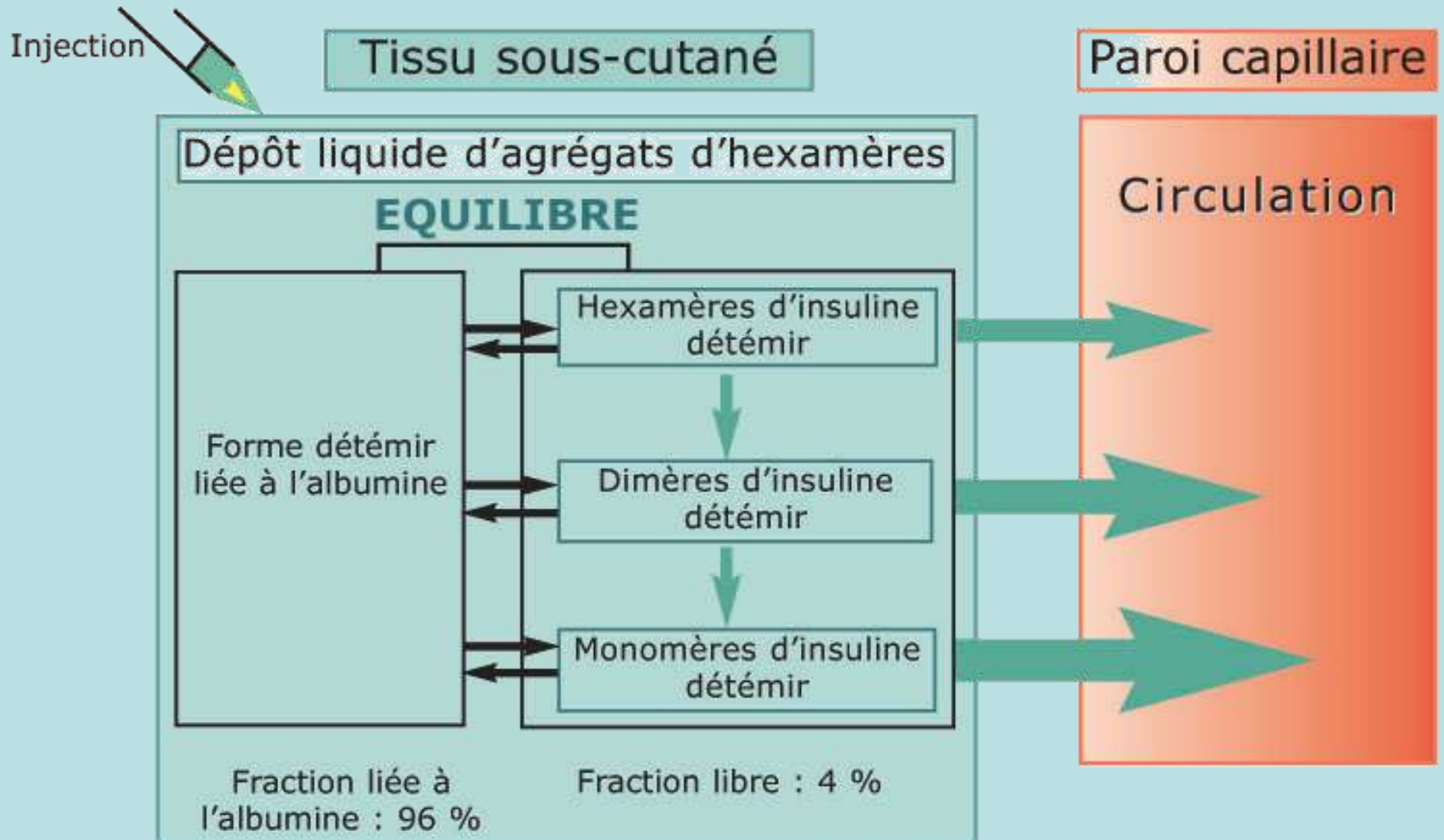


Modification qui permet de prolonger la durée d'action

Détémir (Levemir®): mécanisme d'action

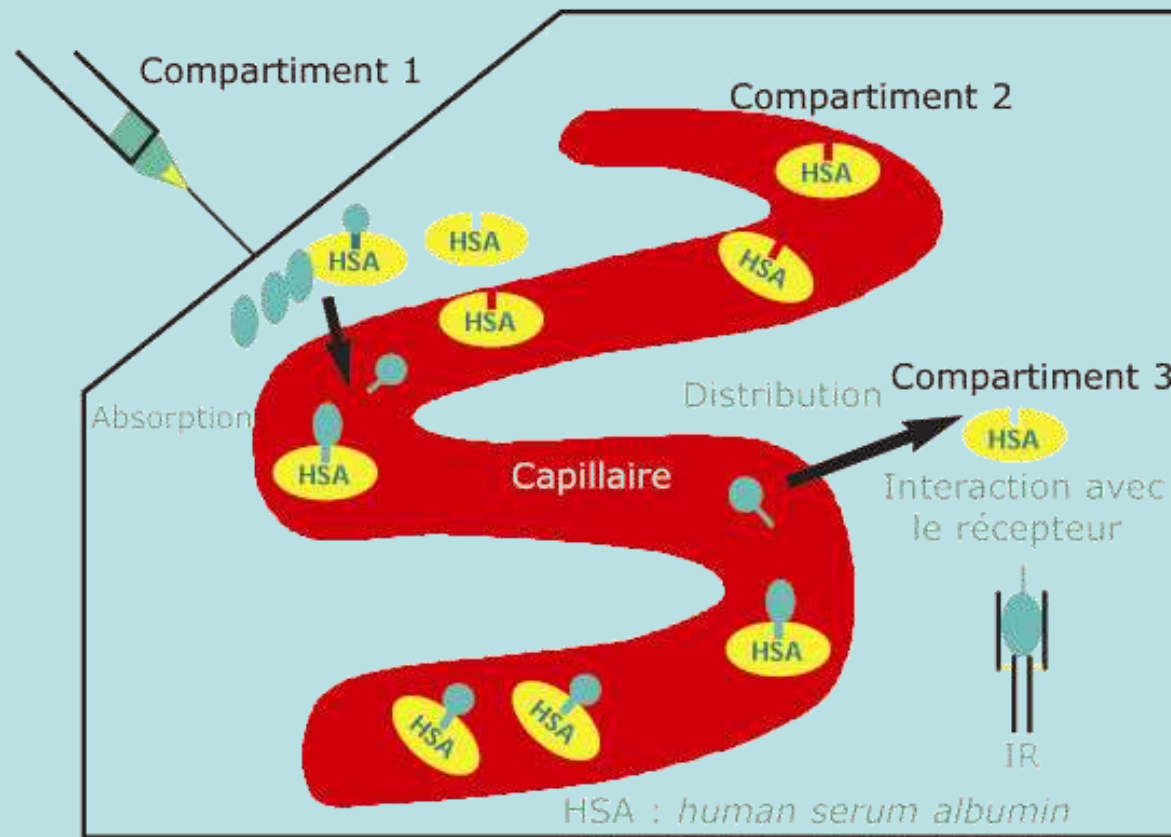
- Dépôt sous cutané liquide
- Auto-aggrégation d'hexamères d'insuline
- Sous l'effet de l'acide myristique
- Liaison avec l'albumine, réversible
- Passage de la forme libre dans la circulation sanguine
- Nouvelle fixation à l'albumine. Equilibre entre formes libre (2%) et liée (98%)
- Passage de la forme libre dans le liquide interstitiel
- Nouvelle liaison réversible à l'albumine
- Plus grande affinité de l'insuline pour les récepteurs que pour l'albumine → fixation aux récepteurs

Compartiment 1 : le mécanisme de diffusion dans le tissu sous-cutané



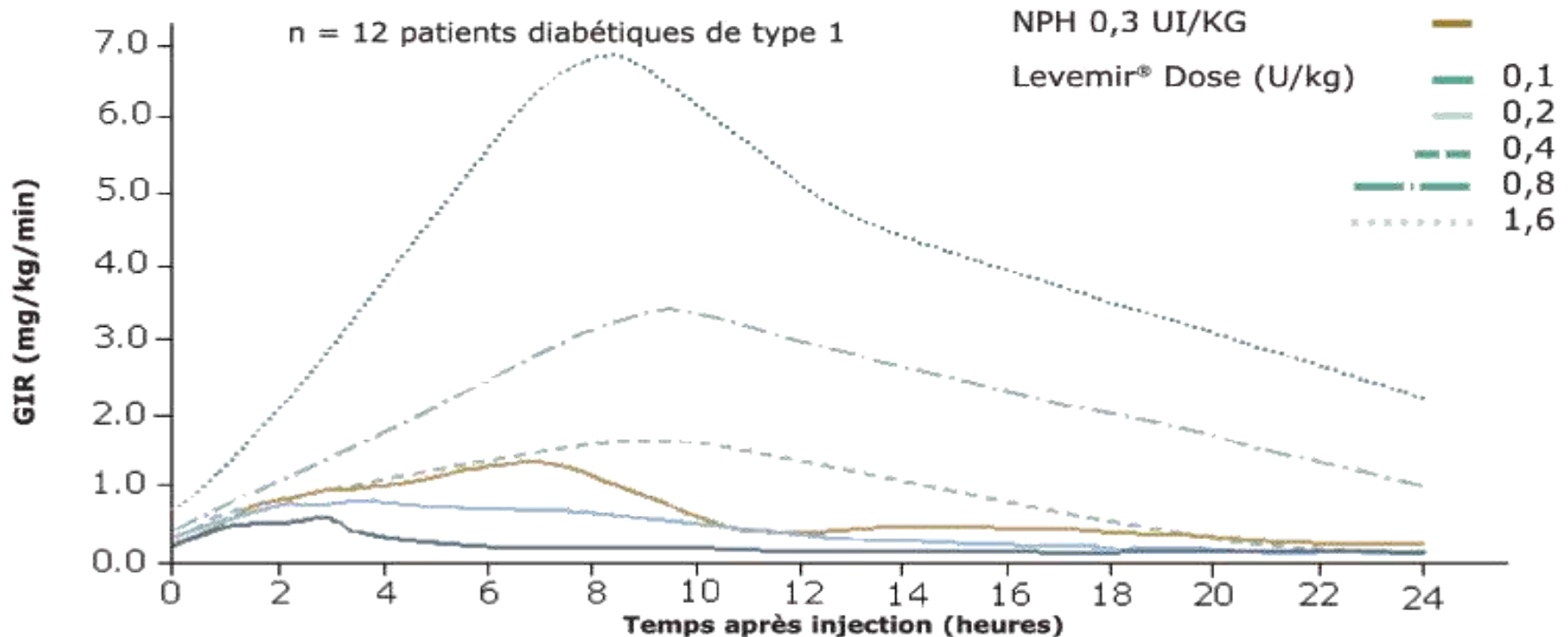
Insuline *Détémir* (Lévémir®) : une action ralentie grâce à une diffusion particulière dans les trois compartiments

- Albumine présente dans les trois compartiments
- Dissociation des hexamères en dimères ou monomères
- Equilibre forme libre, forme liée à l'albumine



Insuline détémir : une action prolongée en fonction de la dose injectée

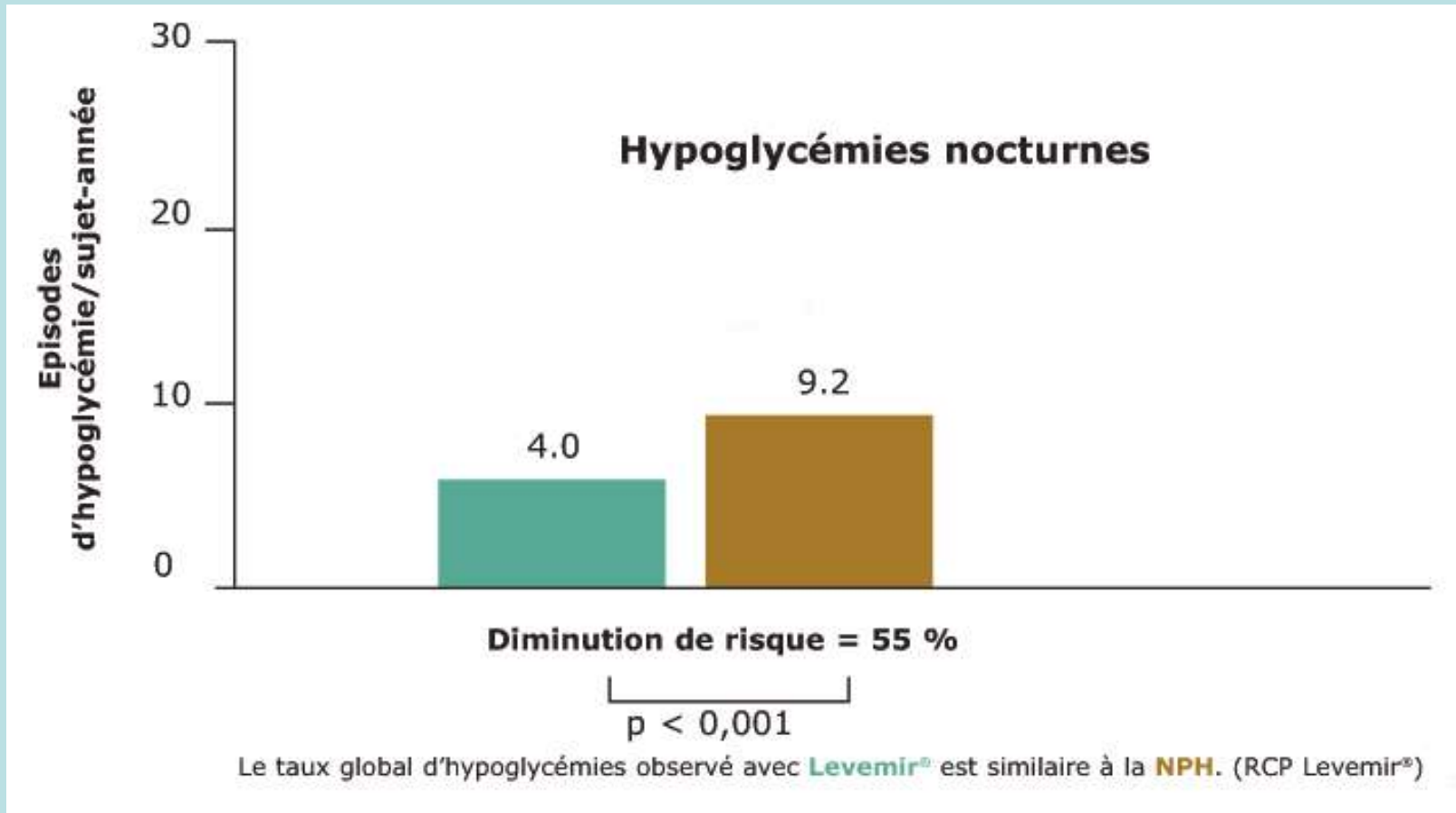
- Etude randomisée en double insu avec 6 périodes de cross-over sur 6 jours d'étude (clamps euglycémiques)



- RCP Levemir®

**“La durée d'action peut atteindre selon la dose 24 heures:
possibilité d'une injection une à deux fois par jour.”**

Tolérance de l'association Détémir et Aspart Vs NPH et Insuline rapide humaine après 18 semaines de traitement chez 595 patients diabétiques de type 1



K. Hermansen, P. Fontaine, KK. Kukolja, V. Peterkova, G. Leth, M.-A. Gall. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologia, 2004 ; 47 : 622-629

Comparaison des insulines

Intermédiaires (NPH) Ou lentes au zinc

- A homogénéiser
- Aspect trouble
- Pas en IV
- Résorption aléatoire
- Hypos fréquentes
- Mélanges avec IO ou analogues R possible
- Schémas + simples mais moins adaptables avec PREMIX

Analogues lents

- Pas d'homogénéisation
- Limpides = confusion possible avec rapides ou analogues R.
- Pas en IV
- Résorption plus régulière
- Moins d'hypos
- Pas de mélange possible
- Multiplication des injections

Les insulines pour pompes

- **Toujours rapides ou analogues rapides**
- **Pas d'intérêt à utiliser un analogue par voie IV**
- **Pompes implantées= régime spécial: insulines Hyper concentrées (400 u/ml)**

Les nouvelles insulines

Sont toutes disponibles

- **En flacons multidoses pour injections à la seringue**
- **En dispositifs (stylos ou autres) jetables après la fin du réservoir (300 unités)**
- **Ou en cartouches pour stylos réutilisables**

Les nouvelles insulines

- **Les dispositifs (stylos ou autres) jetables ou non ne doivent être utilisés que pour 1 seul patient: reflux de matériel par l'aiguille dans la cartouche.**
- **De même que les seringues à usage unique ne doivent servir... qu'une seule fois**

Les nouvelles insulines, C'est mieux?

Souvent mais pas toujours!

C'est plus cher?

- Oui mais ...

Différence de prix minime:

- Actrapid en flacon multidoses = 0.020 euros/unité
- Humalog ou Novo-Rapid= 0.022euros/unité

Plus importante pour une même insuline selon la présentation:

- Humalog en stylos jetables=0.028 euros/unité
- Humalog en cartouches pour stylos réutilisables
= 0.027euros/unité

Sans comparaison avec les économies faites par la prévention des complications

Alors en pratique?

- **Utiliser (= prescrire) plutôt une seule insuline de chaque type, qu'on aura appris à bien connaître**
- **Apprendre la durée d'action et les caractéristiques des insulines utilisées par ses patients**
- **Il n'y a pas de mauvaise insuline... mais il y a plein de mauvaises façons de s'en servir**

- Le choix de la longueur d'aiguille est souvent déterminant dans la technique d'injection notamment depuis l'arrivée d'aiguilles plus courtes.



5 mm



8 mm



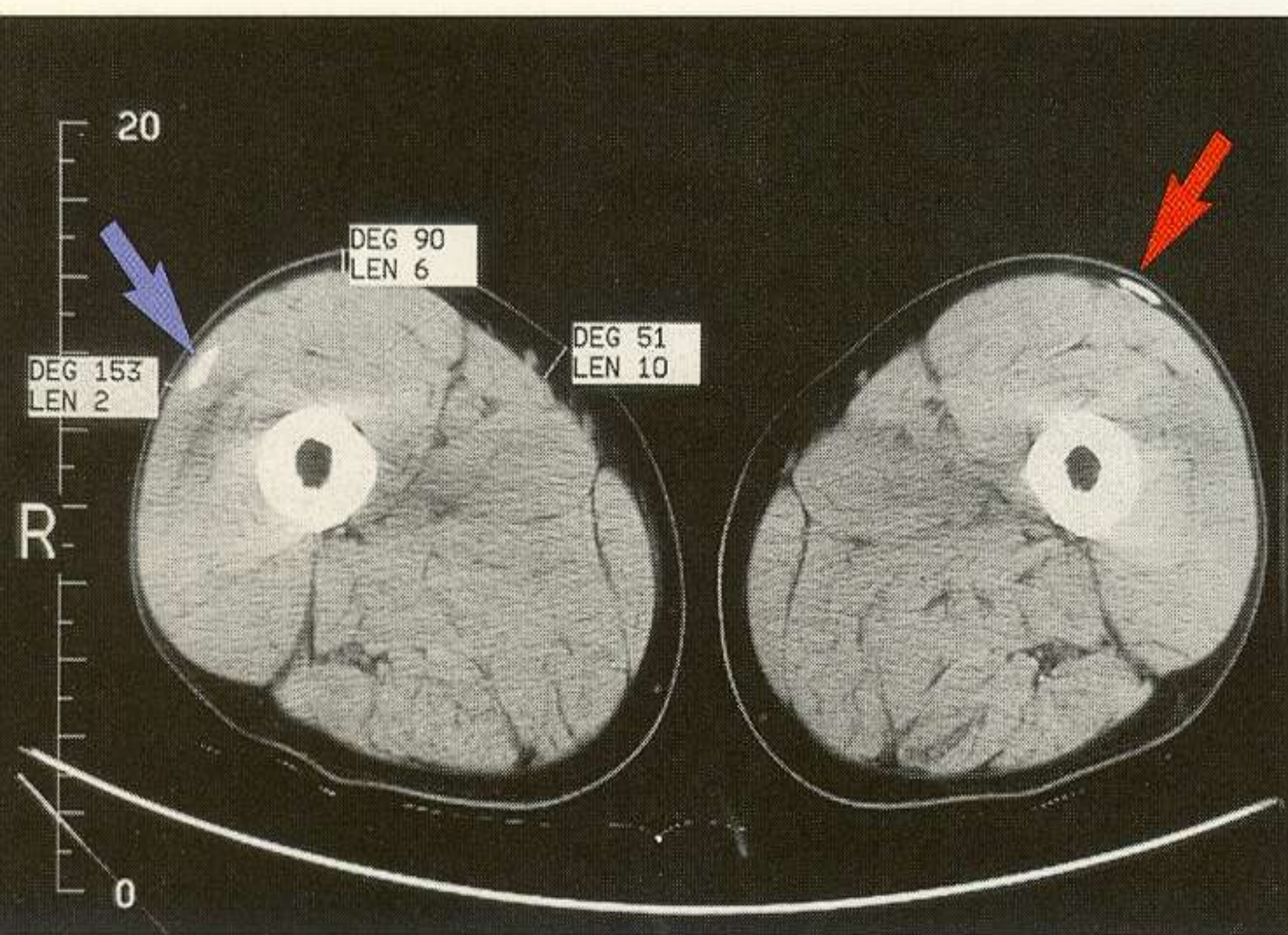
12,7 mm

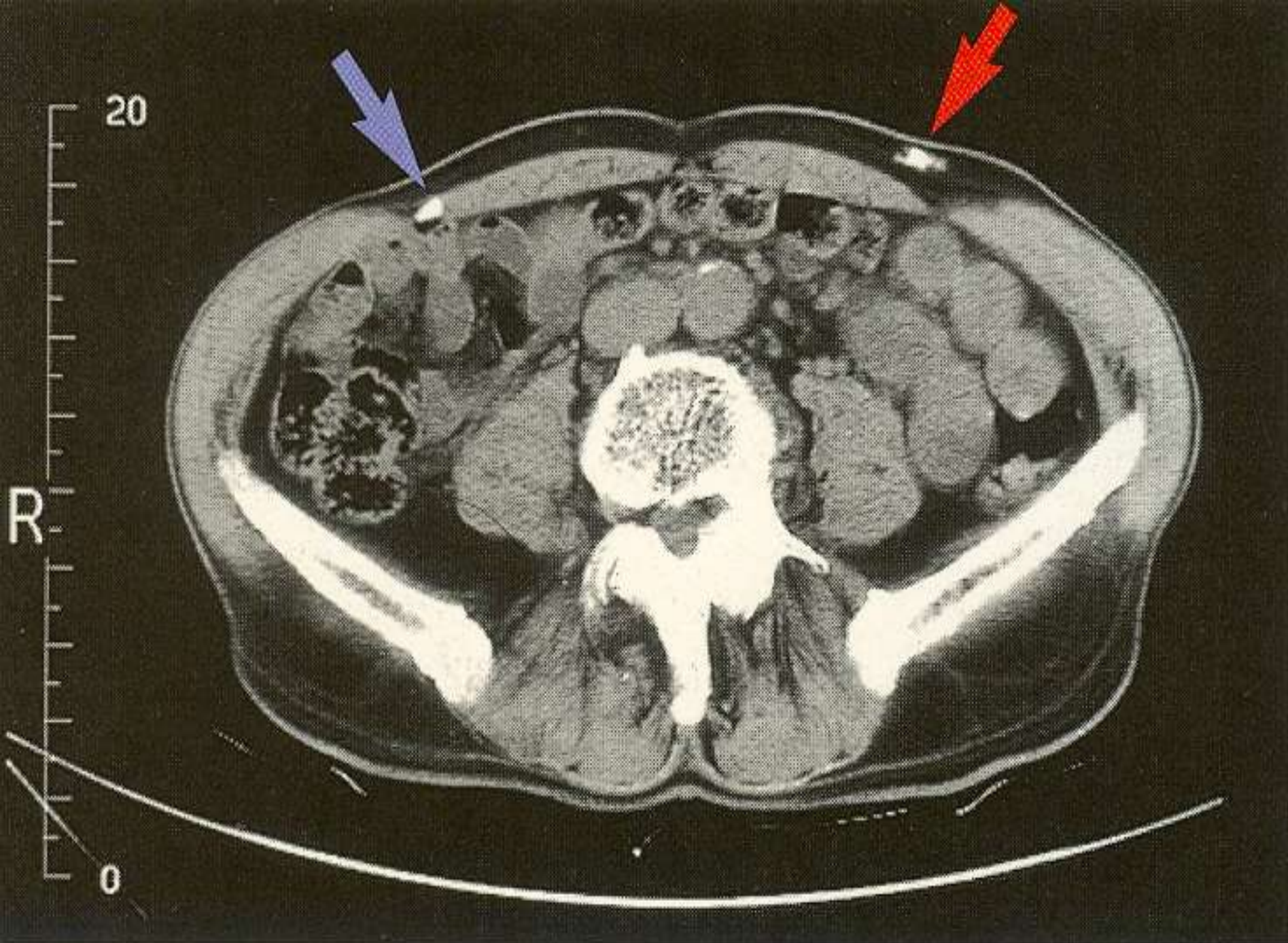
Pour réussir une injection en sous-cutané, en fonction :

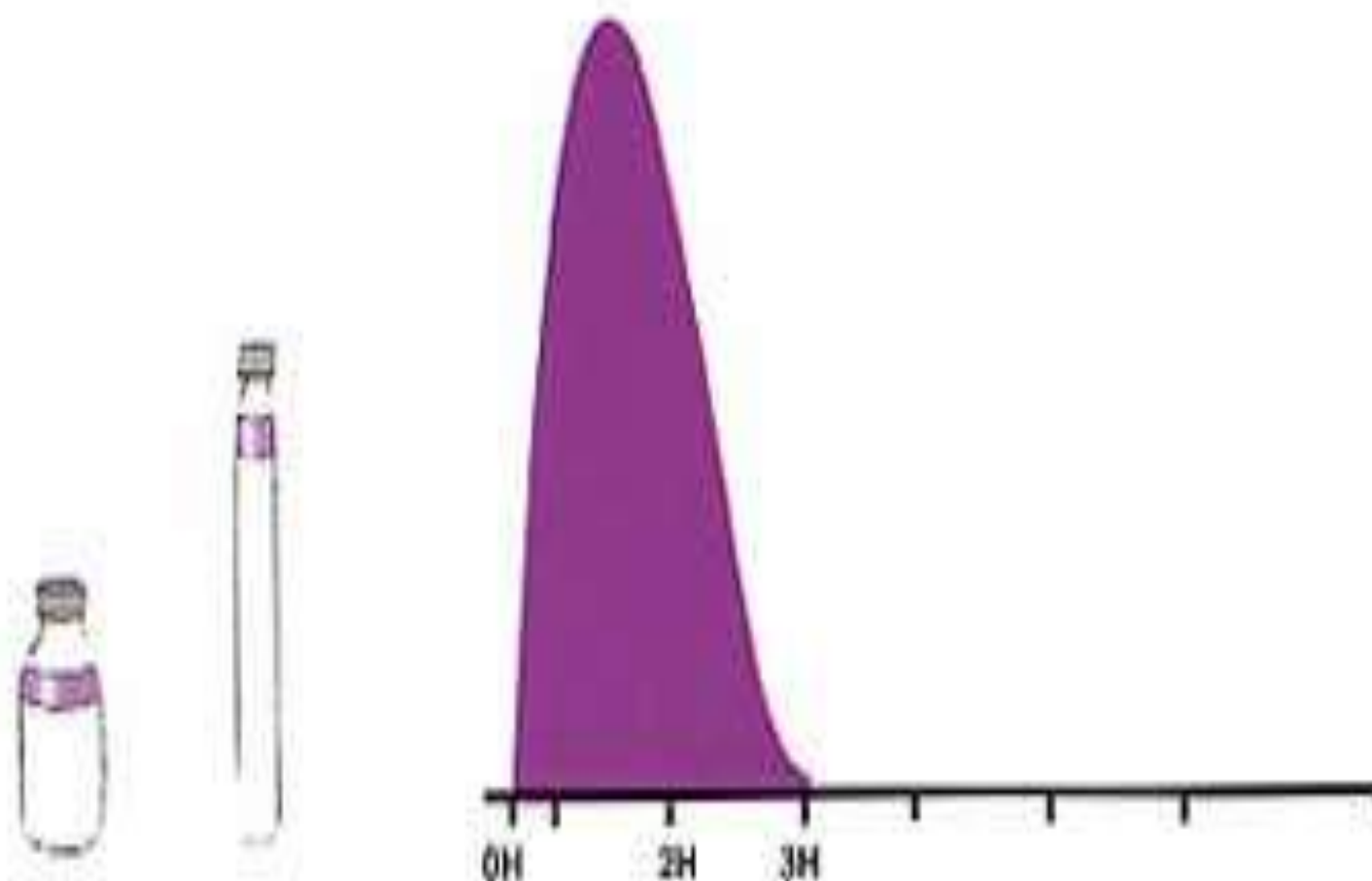
- du matériel utilisé
- de la zone d'injection

vous pouvez adapter la profondeur de pénétration grâce :

- à la pratique ou non du pli
- à l'angle d'injection
- à la longueur d'aiguille (6)









M. Gros

LE VISITEUR MÉDICAL

...et notre nouveau dentifrice au diéthyl-B-mercapto-benzophényl-barbiturate de désoxycorticostérone, sans effets secondaires, "remboursé" Sécurité Sociale et A.M.G...