

MONOGRAPHIE

HUMULIN[®]
(insuline humaine biosynthétique)
Solution pour injection

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Agent antidiabétique

©ELI LILLY CANADA INC.
3650 Danforth Avenue
Toronto (Ontario)
M1N 2E8

N^o de contrôle : 142345, 142347

Date de révision :
1^{er} février 2011

MONOGRAPHIE

HUMULIN[®]

(insuline humaine biosynthétique)
Solution pour injection

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antidiabétique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'insuline humaine biosynthétique est une hormone polypeptidique formée d'une chaîne A de 21 acides aminés et d'une chaîne B de 30 acides aminés, liées par deux ponts disulfures⁶. Il a été démontré que, des points de vue chimique, physique, biologique et immunologique, HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est identique à l'insuline humaine pancréatique qui diffère légèrement de l'insuline de source porcine ou bovine dans la composition des acides aminés^{5, 10, 11}.

Les études indiquent que l'insuline humaine biosynthétique (IHB), fruit de la technologie de l'ADN recombiné, cause vraisemblablement moins de problèmes d'immunogénicité que l'insuline de source animale^{4, 18, 19, 40, 47, 51}. L'insuline humaine biosynthétique ne contient aucun des contaminants protéiniques d'origine pancréatique qui existent normalement à l'état de traces dans toutes les insulines d'origine pancréatique⁵⁰. Grâce aux techniques de purification utilisées dans la fabrication de l'insuline humaine biosynthétique, le produit obtenu ne contient pas suffisamment de polypeptides provenant d'*E. coli* pour le rendre antigénique chez des animaux délibérément sensibilisés^{2, 33}. Des essais radio-immunologiques mis au point pour cette étude n'ont révélé aucun anticorps anti-polypeptide d'*E. coli* dans des échantillons de sérum de patients⁵⁷.

L'administration de doses appropriées d'insuline à des patients souffrant de diabète sucré, en plus d'un régime alimentaire surveillé et de l'exercice, rétablit temporairement leur aptitude à métaboliser les hydrates de carbone, les graisses et les protéines, à emmagasiner le glycogène dans le foie et à convertir le glucose en graisse. Lorsque l'insuline est administrée en doses appropriées et à intervalles réguliers à un patient souffrant de diabète sucré, la glycémie est maintenue à un niveau raisonnable, l'urine demeure relativement exempte de sucre et de corps cétoniques et l'on prévient l'acidose et le coma diabétiques.

L'entrée en action, l'activité maximale et la durée de l'effet diffèrent selon les préparations d'insuline. Les variations individuelles des profils de réponse glycémique dépendent de facteurs comme la dose, le site d'injection et l'activité physique (pour toutes les préparations d'insuline humaine). L'ajout de protamine à l'insuline, en présence de zinc, produit un complexe stable ayant une action moins intense et de plus longue durée, en raison de la lenteur de sa dissolution²⁶.

HUMULIN R, insuline humaine biosynthétique (source ADN_r) injectable RÉGULIÈRE, est une insuline à effet rapide et d'une durée d'action relativement courte (6 à 8 heures)^{24, 57}.

HUMULIN N, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane NPH, est une insuline à effet intermédiaire possédant un début d'action plus lent que l'insuline Régulière et une durée d'action plus longue (allant jusqu'à 24 heures)²⁵.

LES MÉLANGES HUMULIN, insuline injectable et insuline isophane humaines biosynthétiques (source ADNr) 30/70, sont des insulines à effet intermédiaire possédant un début d'action plus rapide que l'insuline NPH seule et une durée d'action allant jusqu'à 24 heures.

HUMULIN N peut être mélangé avec HUMULIN R pour répondre aux besoins métaboliques individuels du patient qui ont été déterminés par le médecin^{45, 46}.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est indiqué dans le traitement des diabétiques insulino-dépendants.

HUMULIN R seulement, mais non HUMULIN N ou les MÉLANGES HUMULIN, doit être utilisé pour les traitements d'urgence comme le coma et le précoma diabétiques et chez les diabétiques subissant une intervention chirurgicale.

Il est possible que les patients qui passent d'une insuline de source animale à HUMULIN nécessitent une posologie différente. En ce cas, l'ajustement peut être fait dès la première dose ou au cours des semaines suivantes. Tout changement d'insuline doit être effectué avec précaution et seulement sous surveillance médicale.

Des changements dans le raffinage, la pureté, la teneur, la marque, le type et/ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.

CONTRE-INDICATIONS

Hypoglycémie (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE pour plus de détails).

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'insuline humaine ou à l'un des excipients contenus dans la préparation (à moins que ce ne soit dans le cadre d'un programme de désensibilisation).

HUMULIN N et les mélanges HUMULIN ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse ni utilisés dans le traitement du coma diabétique.

MISES EN GARDE

Quelques patients qui ont manifesté des réactions hypoglycémiques après être passés à

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) ont déclaré que les symptômes prémonitoires étaient moins marqués avec HUMULIN qu'avec l'insuline de source animale.

Les mélanges HUMULIN ne doivent en aucun cas être administrés par voie intraveineuse.

Ne pas utiliser HUMULIN N ni les mélanges HUMULIN si la fiole contient des grumeaux, si des particules collent aux parois de la fiole ou si le contenu de la fiole est limpide et demeure limpide après avoir agité la fiole ou l'avoir roulée dans les mains. REMARQUE : Le contenu de la fiole d'HUMULIN R doit être limpide et ne doit pas être utilisé s'il est trouble.

PRÉCAUTIONS

GÉNÉRALES :

Les troubles de la vision qui accompagnent le diabète non équilibré, en raison des changements de l'indice de réfraction, sont inversés pendant la phase initiale du traitement. Cependant, étant donné que le rétablissement de l'équilibre osmotique entre les lentilles et les fluides oculaires peut prendre plusieurs semaines après le début du traitement, il est sage de retarder de 3 à 6 semaines la prescription de nouveaux verres correcteurs.

Les besoins en insuline peuvent augmenter en cas de maladie ou de trouble émotionnel ou si le patient reçoit en traitement concomitant un médicament à effet hyperglycémique, comme des contraceptifs oraux, des corticostéroïdes ou une hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

Les besoins en insuline peuvent diminuer s'il y a insuffisance rénale ou hépatique ou s'il y a prise d'antidiabétiques oraux, de salicylés, de sulfamides, de certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), de bêtabloquants, d'alcool, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Le nombre et l'importance des doses quotidiennes, l'heure de l'administration ainsi que le régime alimentaire et l'exercice constituent des problèmes qui nécessitent une surveillance médicale continue. Généralement, le meilleur moment pour injecter l'insuline est avant le déjeuner.

La découverte rapide et le traitement approprié des complications allergiques de l'insulinothérapie sont des facteurs importants pour assurer une maîtrise sûre et efficace du diabète sucré.

Changement d'insuline - Un petit nombre de patients qui passent d'une insuline de source animale à une insuline issue de la technologie de l'ADN recombiné peuvent nécessiter une réduction de la posologie, surtout si leur glycémie est étroitement contrôlée et qu'ils sont à la limite de l'hypoglycémie. En ce cas, la diminution de la posologie pourra être faite dès la première dose ou au cours des semaines suivantes. Il y a risque d'hypoglycémie si le besoin en insuline diminue. Le patient et le médecin devraient être au courant de ce risque qui peut être considéré comme minime si la dose quotidienne d'insuline est inférieure à 40 unités.

GROSSESSE :

Il est essentiel de surveiller la glycémie de la patiente diabétique tout au long de la grossesse. En général, les besoins en insuline diminuent au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres.

ALLAITEMENT :

Il sera peut-être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou le régime alimentaire des femmes diabétiques qui allaitent.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certaines hormones tendent à neutraliser les effets hypoglycémisants de l'insuline, par exemple, l'hormone de croissance, la corticotrophine, les glucocorticoïdes, l'hormone thyroïdienne et le glucagon. L'adrénaline inhibe non seulement la sécrétion de l'insuline, mais elle stimule également la transformation du glycogène en glucose. Par conséquent, la présence d'acromégalie, du syndrome de Cushing, d'hyperthyroïdisme et d'un phéochromocytome compliquent le traitement du diabète.

L'action hypoglycémisante de l'insuline peut également être entravée par la phénytoïne. L'action hypoglycémisante de l'insuline peut être augmentée chez certains patients par l'administration concomitante de stéroïdes anabolisants, d'inhibiteurs de la MAO, de guanéthidine, d'alcool, de propranolol (effet masque), ou d'autres médicaments affectant les récepteurs bêta-adrénergiques, ou par des doses quotidiennes de 1,5 à 6 g de salicylates.

Les besoins en insuline peuvent être augmentés, diminués ou stables chez les patients recevant des diurétiques. L'administration concomitante de contraceptifs oraux peut causer une diminution de la tolérance au glucose des femmes diabétiques, ce qui peut éventuellement augmenter les besoins quotidiens en insuline.

Insuline plus thiazolidinédiones (TZD) : Les TZD, utilisées seules ou en association avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), peuvent entraîner de l'insuffisance cardiaque et de l'œdème. L'association d'une insuline et d'une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la section Mises en garde et précautions de la monographie de la TZD en question avant d'administrer une TZD en concomitance avec une insuline, y compris les insulines HUMULIN R, HUMULIN N et HUMULIN 30/70.

Les patients doivent consulter leur médecin s'ils prennent d'autres médicaments en plus de l'insuline humaine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Depuis qu'HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est offert sur le marché mondial, des réactions allergiques locales et généralisées chez des patients recevant cet agent ont été signalées^{1, 7, 30, 52, 59}. Comme avec toutes les insulines, des réactions inflammatoires locales peuvent résulter du nettoyage inadéquat de la peau, de la contamination du site d'injection avec de l'alcool, de l'usage d'un antiseptique contenant des impuretés ou d'une injection accidentelle

par voie intra-cutanée plutôt que sous-cutanée. Les réactions locales qui causent un phénomène de sensibilité cutanée disparaissent généralement de façon spontanée.

Des réactions de lipohypertrophie insulinique ont été observées chez des patients recevant HUMULIN. Cette complication a été attribuée aux effets pharmacologiques locaux de l'injection sous-cutanée d'insuline. On a également signalé quelques cas de lipoatrophie et de maladie sérique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Cause

L'hypoglycémie (taux faible de glucose sanguin, aussi nommée « réaction à l'insuline ») peut être provoquée par une dose excessive d'insuline, l'omission de repas, trop de travail ou d'exercices juste avant un repas. Une infection ou une maladie, surtout si elles sont accompagnées de diarrhée ou de vomissements, ainsi que des changements dans les besoins en insuline pour d'autres raisons, peuvent aussi causer l'hypoglycémie.

Symptômes et traitement

L'hypoglycémie peut survenir chez tout patient recevant de l'insuline et elle se manifeste le plus souvent par la faim, la nervosité, les bouffées de chaleur, la transpiration et les palpitations. Les patients pourront également présenter des maux de tête, de la confusion, de la somnolence, de la fatigue, de l'anxiété, une vision trouble, de la diplopie, un engourdissement des lèvres, du nez ou des doigts. Les manifestations cliniques d'hypoglycémie peuvent être masquées par l'administration concomitante de propranolol ou d'autres agents bêta-bloquants.

Les symptômes peuvent survenir à tout moment lorsque la concentration de sucre dans le sang chute sous 2,2 mmol/L (40 mg/100 mL), mais également en cas de chute soudaine de la glycémie, même si elle reste supérieure à 2,2 mmol/L (40 mg/100 mL).

Si le patient est incapable de prendre oralement des hydrates de carbone solubles ou des jus de fruits, on peut traiter l'hypoglycémie par une injection intraveineuse de 10 à 20 g de dextrose ou l'administration de glucagon par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être déterminée par le médecin, selon les besoins du patient⁴¹.

Nouveaux patients

Chez les patients qui reçoivent de l'insuline pour la première fois, le traitement par HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) peut être instauré de la même façon que celui par l'insuline de source animale.

On doit surveiller de près les patients durant la période d'ajustement⁴⁷.

Patients qui changent d'insuline

Administrer la même dose et utiliser le même schéma posologique qu'avec l'insuline de source animale chez les patients qui passent à HUMULIN.

Certains patients passant d'une insuline de source animale à HUMULIN nécessitent une posologie différente⁴⁷. Dans ce cas, l'ajustement peut être fait dès la première dose ou au cours des semaines suivantes.

La maîtrise optimale de la glycémie pourra exiger des modifications de la dose quotidienne totale, du nombre d'injections par jour et/ou du moment des injections.

Il peut s'avérer opportun de diminuer la dose initiale et de surveiller de près un patient qui reçoit des doses élevées d'insuline animale et passe à HUMULIN.

Les patients qui souffrent d'allergie généralisée à l'insuline porcine ou bovine peuvent également manifester une réaction à l'insuline humaine^{48, 49}. Chez ces patients, des mesures appropriées (test intradermique et, si nécessaire, désensibilisation) doivent être prises avant l'administration de doses thérapeutiques d'insuline humaine.

Quelques patients qui ont eu des réactions hypoglycémiques après être passés à HUMULIN ont signalé que les signes annonciateurs comme nervosité, sueurs et palpitations étaient moins marqués avec HUMULIN qu'avec l'insuline de source animale⁴⁹.

Les préparations d'HUMULIN semblent posséder un début d'action légèrement plus rapide et une durée d'action légèrement plus courte que les préparations correspondantes d'insulines de source animale^{9, 26, 56, 57}.

HUMULIN R est une solution limpide et incolore. Il peut être administré par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

HUMULIN N et les mélanges HUMULIN sont des suspensions. Elles doivent être administrées par voie sous-cutanée seulement.

L'administration par voie sous-cutanée, de préférence par le patient, doit se faire dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. On doit faire la rotation des sites d'injection, de façon à ne pas injecter l'insuline au même endroit plus d'une fois par mois environ.

Des précautions s'avèrent nécessaires pour éviter d'injecter l'insuline dans un vaisseau sanguin. Il ne faut pas frotter le site d'injection.

Directives sur les mélanges des insulines :

La rapidité d'action de l'insuline HUMULIN R demeure inchangée quand on la mélange avec HUMULIN N, indépendamment de l'intervalle de temps entre les mélanges et l'administration,

et de la proportion d'insuline régulière dans les mélanges.

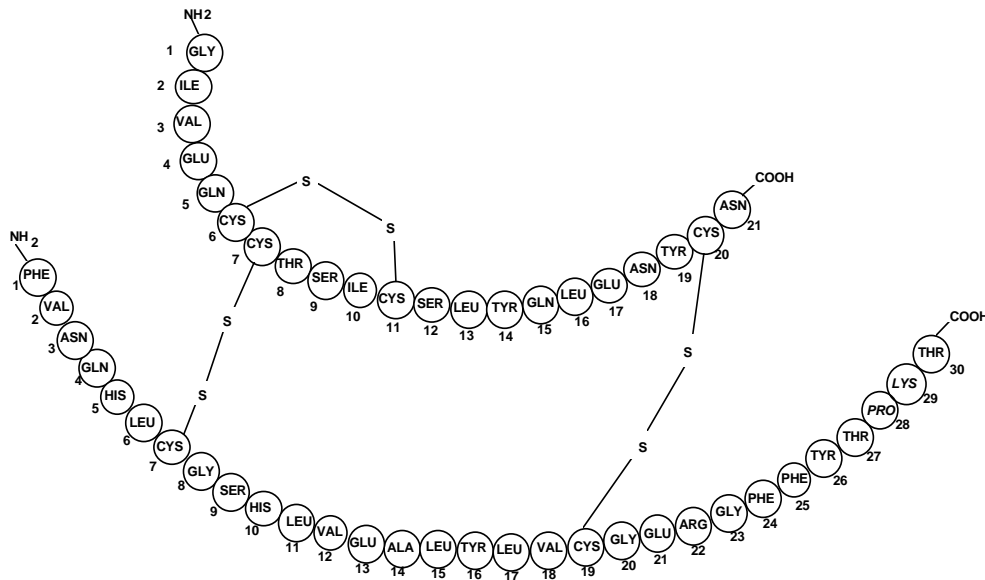
Les effets du mélange d'HUMULIN avec des insulines de source animale n'ont pas été étudiés, et ce procédé n'est pas recommandé.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE :

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est une hormone polypeptidique formée d'une chaîne A de 21 acides aminés et d'une chaîne B de 30 acides aminés, liées par deux ponts disulfures. Elle est synthétisée en laboratoire dans une souche particulière de *E. coli* non porteuse de maladie qui a été modifiée génétiquement par l'ajout du gène humain de l'insuline.

Formule chimique :



Formule moléculaire : $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

Poids moléculaire : 5 807,72

STABILITÉ ET CONSERVATION :

Avant la première utilisation, l'insuline doit être conservée au froid (2° à 8 °C), de préférence au réfrigérateur, mais non au congélateur. Ne pas congeler ni exposer directement aux rayons du soleil. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette.

Les cartouches, fioles et stylos pré-remplis en cours d'utilisation doivent être conservés à la température ambiante et doivent être jetés après 28 jours.

FORMES POSOLOGIQUES

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est offert dans les présentations suivantes :

HUMULIN R, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) injectable RÉGULIÈRE :

Fiole HI-210, 10 mL, 100 unités/mL.

Fiole HI-213, 3 mL, 100 unités/mL.

Cartouche HI-219, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte.

HUMULIN N, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane NPH :

Fiole HI-310, 10 mL, 100 unités/mL.

Fiole HI-313, 3 mL, 100 unités/mL.

Cartouche HI-319, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte.

HUMULIN N Pen, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane NPH :

Cartouche et stylo HP-8730, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos/boîte.

HUMULIN N KwikPen^{MC}, insuline humaine biosynthétique isophane (source ADNr) NPH :

Cartouche et stylo pré-rempli HP-8805, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos/boîte.

HUMULIN 30/70, 30 % d'insuline humaine biosynthétique injectable et 70 % d'insuline humaine biosynthétique isophane (source ADNr) :

Fiole HI-710, 10 mL, 100 unités/mL.

Cartouche HI-719, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte.

Les cartouches d'HUMULIN sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly.

Les formats et présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

FIOLES, CARTOUCHES ET STYLOS PRÉ-REMPILIS D'HUMULIN® (insuline humaine biosynthétique)

MISES EN GARDE

L'INSULINE HUMAINE DE LILLY DIFFÈRE DES INSULINES DE SOURCE ANIMALE PARCE QU'ELLE EST IDENTIQUE PAR SA STRUCTURE À L'INSULINE PRODUITE PAR LE PANCRÉAS ET QU'ELLE EST SYNTHÉTISÉE PAR UN PROCÉDÉ DE FABRICATION UNIQUE.

TOUT CHANGEMENT D'INSULINE DOIT ÊTRE EFFECTUÉ AVEC PRÉCAUTION ET SEULEMENT SOUS SURVEILLANCE MÉDICALE. DES CHANGEMENTS DANS LE RAFFINAGE, LA PURETÉ, LA TENEUR, LA MARQUE (FABRICANT), LE TYPE

(RÉGULIÈRE, NPH, ETC.), LA SOURCE (PORCINE, BOVINE-PORCINE, HUMAINE) ET/OU LE PROCÉDÉ DE FABRICATION (ADN RECOMBINÉ PAR RAPPORT À L'INSULINE DE SOURCE ANIMALE) PEUVENT DONNER LIEU À UNE MODIFICATION DE LA POSOLOGIE.

CERTAINS PATIENTS RECEVANT HUMULIN® NÉCESSITERONT UNE POSOLOGIE DIFFÉRENTE DE CELLE DE L'INSULINE DE SOURCE ANIMALE. DANS CE CAS, L'AJUSTEMENT POURRA SE FAIRE DÈS LA PREMIÈRE DOSE OU AU COURS DES SEMAINES SUIVANTES.

L'ADMINISTRATION DE THIAZOLIDINÉDIONES (TELLES QUE LA ROSIGLITAZONE ET LA PIOGLITAZONE), SEULES OU AVEC D'AUTRES AGENTS ANTIDIABÉTIQUES (Y COMPRIS L'INSULINE), A ÉTÉ ASSOCIÉE À L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET L'ENFLURE DES MEMBRES INFÉRIEURS. COMMUNIQUEZ IMMÉDIATEMENT AVEC VOTRE MÉDECIN SI DES SYMPTÔMES D'ESOUFFLEMENT, DE FATIGUE, D'INTOLÉRANCE À L'EFFORT OU D'ENFLURE DES MEMBRES INFÉRIEURS SE MANIFESTENT PENDANT LA PRISE DE CES AGENTS.

L'INSULINE ET LE DIABÈTE

Votre médecin vous a appris que vous souffriez de diabète et que des injections d'insuline étaient nécessaires au traitement de cette maladie.

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. Dans le diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront la teneur en sucre dans le sang à un niveau presque normal et, autant que possible, l'urine exempte de sucre. Chaque cas de diabète est différent. Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser, ainsi que le moment et la fréquence des injections. Ce schéma posologique est particulier à votre cas. Une collaboration étroite et constante avec votre médecin est nécessaire pour assurer la maîtrise de votre diabète.

Malgré cette maladie, vous pouvez jouir d'une vie bien remplie, saine et utile grâce à un régime alimentaire quotidien équilibré, une activité physique régulière et l'injection d'insuline exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Le diabète exige de votre part une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang et/ou votre urine. Si l'examen sanguin révèle régulièrement des taux de sucre au-dessus ou au-dessous de la normale ou l'examen d'urine la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé et vous devez en parler à votre médecin.

Toute maladie dont vous pouvez souffrir, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut donner lieu à une modification de vos besoins en insuline. Vous devez vérifier le taux de glucose dans le sang et/ou l'urine et avertir immédiatement votre médecin.

Ayez toujours une réserve d'insuline. Le port du bracelet et la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications à l'extérieur du domicile.

EMPLOYEZ LE TYPE APPROPRIÉ D'INSULINE

Cette insuline fabriquée par Eli Lilly and Company de marque déposée Humulin®, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) - Lilly, est offerte en différentes préparations.

Ces produits peuvent être identifiés par une lettre ou un chiffre de grande dimension qui apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche, de la fiole ou du stylo pré-rempli à la suite du nom Humulin : Humulin R (Régulière), Humulin N (NPH) et Humulin 30/70 (30 % d'insuline Régulière et 70 % d'insuline NPH).

Ces types d'insuline diffèrent principalement par le début et la durée de leur action. Le médecin vous a prescrit le type d'insuline qu'il ou elle croit être le mieux adapté à vos besoins. **N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.**

Lorsque vous recevez votre insuline de la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom Humulin apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche, de la fiole ou du stylo pré-rempli et est suivi des lettres et noms appropriés à la préparation d'insuline : R-Régulière; N-NPH et 30/70-30 % régulière/70 % NPH.
2. La boîte et l'étiquette de la cartouche, de la fiole ou du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline propre à vos besoins.
3. L'insuline humaine est de source ADNr.
4. La teneur en insuline est de 100 unités (U-100).
5. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

INSULINE HUMAINE BIOSYNTHÉTIQUE

Humulin est synthétisé par recombinaison de l'ADN. Les mélanges Humulin est un mélange fixes d'Humulin R (insuline humaine biosynthétique injectable) et d'Humulin N (insuline humaine biosynthétique isophane). Ce sont des insulines à action intermédiaire qui possèdent un début d'action plus rapide que l'insuline NPH seule. La durée d'action de ces insulines peut aller jusqu'à 24 heures après l'injection.

Humulin doit être utilisé pour les injections par voie sous-cutanée seulement.

MISES EN GARDE (VOIR LES MISES EN GARDE CI-DESSUS)

N'utilisez les mélanges Humulin que si votre médecin vous a prescrit un mélange précis d'insuline RÉGULIÈRE et d'insuline NPH. Vous ne devez pas tenter de changer les proportions d'insuline de ces mélanges en y ajoutant de l'insuline NPH ou RÉGULIÈRE. Si le médecin vous prescrit un mélange d'Humulin N et d'Humulin R dans des proportions différentes, vous devez mélanger les insulines dans les proportions recommandées en suivant ses instructions ou acheter le mélange prescrit s'il est offert sur le marché.

GROSSESSE

Il est essentiel de surveiller le taux de sucre sanguin (glycémie) pour s'assurer de la santé du bébé à la naissance. Il faut chercher à atteindre une glycémie normale avant la conception et pendant la grossesse. Étant donné l'importance de la maîtrise du diabète et le fait que la grossesse peut aggraver cette maladie, les patientes qui envisagent de devenir enceintes ou qui le sont doivent consulter des spécialistes.

Il est possible que les patientes diabétiques qui allaitent doivent modifier leur dose d'insuline ou leur régime alimentaire ou les deux.

RÉACTION À L'INSULINE ET ÉTAT DE CHOC

Cause :

Une réaction à l'insuline (déficience de sucre dans le sang, nommée hypoglycémie) peut être provoquée par :

1. Une dose excessive d'insuline
2. Les repas omis ou non pris à l'heure habituelle
3. Un surplus de travail ou d'exercices juste avant le repas
4. Une infection ou une maladie, surtout si elles sont accompagnées de diarrhée ou de vomissements
5. Un changement dans les besoins en insuline.

Implications alimentaires :

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité d'hydrates de carbone prescrite pour le repas, sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier la dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avvertir votre médecin.

Symptômes et traitement :

Habituellement, les premiers symptômes d'une réaction à l'insuline se manifestent de façon soudaine et peuvent comprendre de vagues symptômes de fatigue, de nervosité ou de « tremblements », de palpitations, de nausées et de sueurs froides. Il est d'importance capitale que vous compreniez que ces symptômes requièrent des soins immédiats.

Quelques patients qui ont eu des réactions hypoglycémiques après être passés à Humulin ont

signalé que les symptômes prémonitoires étaient moins marqués avec Humulin qu'avec l'insuline de source animale.

L'ingestion de sucre ou de produits additionnés de sucre apporte souvent un soulagement et prévient l'apparition de symptômes plus graves. Les édulcorants artificiels ne conviennent pas au traitement de l'hypoglycémie.

En cas de délire ou de confusion mentale, de perte de mémoire ou d'hallucinations, du sirop de maïs dilué ou du jus d'orange sucré devrait être administré au patient diabétique par voie orale. En cas de réactions graves, le médecin pourra injecter par voie intraveineuse 15 à 20 grammes de dextrose (d-glucose), en solution stérile. Dans tous les cas d'hypoglycémie, qu'ils soient légers ou graves, vous devez avertir votre médecin sans tarder, afin qu'il puisse prescrire tout changement souhaitable dans le régime alimentaire ou dans la posologie.

ACIDOSE ET COMA DIABÉTIQUE

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est contraire à l'hypoglycémie provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, l'infection ou la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes de l'acidose diabétique se manifestent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, par la somnolence, la rougeur du visage, la soif, la perte de l'appétit; une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

La perte de connaissance, le coma ou la mort peuvent s'ensuivre si un traitement n'est pas instauré, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

ALLERGIE À L'INSULINE

Le point d'injection peut parfois devenir rouge, enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, avertissez votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourra recommander de faire des tests cutanés, qui visent à déterminer quelle insuline vous convient par l'injection de petites doses d'autres insulines dans la peau. Les patients qui ont présenté des réactions graves d'allergie

généralisée à l'insuline doivent subir un test cutané pour chaque nouvelle préparation d'insuline avant qu'elle ne soit utilisée dans le traitement.

REMARQUES IMPORTANTES

1. Ne modifiez jamais le type d'insuline prescrit pour vous, sans directives précises de votre médecin. La modification du type, de la teneur, de la source ou de la marque de commerce de l'insuline peut empêcher la maîtrise de votre maladie.
2. Votre médecin vous indiquera quelle mesure prendre si vous omettez une dose d'insuline ou un repas à cause d'une maladie. Il est recommandé de toujours avoir sous la main une réserve d'insuline et une aiguille. Si vous omettez un repas, utilisez comme substitut du sucre, un bonbon sucré, un jus de fruits ou un breuvage sucré, selon les directives de votre médecin. Si un manque d'insuline semble inévitable, on peut réduire temporairement la dose d'insuline, diminuer aux deux tiers la quantité habituelle d'aliments et augmenter généreusement les liquides à valeur nutritive minime ou nulle, tels l'eau, le café, le thé, les bouillons ou les soupes claires.
3. Toute maladie dont vous pouvez souffrir, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut donner lieu à une modification de vos besoins en insuline. Vous devez faire un examen du sang et/ou de l'urine et avertir immédiatement votre médecin.
4. Si vous vous apercevez d'un changement quelconque ou si votre état ou votre traitement d'insuline vous inquiètent, consultez votre médecin.
5. Consultez votre médecin pour ajuster l'horaire de vos injections si vous voyagez au-delà de deux fuseaux horaires.
6. Le port du bracelet et la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications à l'extérieur de votre domicile.
7. Pour mener une vie bien remplie et saine, apprenez à maîtriser votre diabète.

MODE D'EMPLOI DES FIOLES

Vous ne devez utiliser Humulin que si cette insuline a été prescrite par votre médecin. Humulin doit être administré par voie sous-cutanée seulement. Ne pas injecter l'insuline dans une veine.

Examen de la fiole (bouteille) :

NE PAS UTILISER APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION.

N'UTILISEZ PAS la fiole d'Humulin si, après avoir remis l'insuline en suspension, elle contient des grumeaux ou si des particules blanches collent au fond ou sur les parois de la fiole, lui donnant un aspect givré. (Remettre l'insuline en suspension en suivant les indications à l'étape 2 sous le paragraphe Préparation de la dose). Retournez à la pharmacie toute fiole renfermant des grumeaux ou ayant un aspect givré et demandez qu'on la remplace.

Consultez votre médecin si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence ou l'effet de votre insuline.

Conservation :

Les fioles d'insuline Humulin non utilisées doivent être conservées au réfrigérateur (2° à 8 °C). **NE PAS CONGELER.** La fiole d'insuline que vous utilisez ne requiert pas de réfrigération, mais doit être gardée à une température au-dessous de 25 °C. Ne pas exposer directement à la chaleur ou aux rayons du soleil ni congeler. Les fioles non gardées au réfrigérateur ou celles qui sont utilisées doivent être jetées après 28 jours même si elles renferment encore de l'insuline.

INJECTION AVEC SERINGUE ET AIGUILLE

Utilisez la seringue appropriée

Les doses d'insuline sont calculées en **unités**. L'insuline U-100 contient 100 unités/mL. Il est important d'utiliser une seringue fabriquée pour l'administration d'insuline U-100. L'utilisation d'une seringue de calibre différent peut modifier la dose et vous causer de graves problèmes, comme un taux de sucre sanguin trop faible ou trop élevé.

Utilisation de la seringue

Suivez exactement les instructions suivantes pour tenter d'éviter la contamination de la préparation et la possibilité d'infection.

Les seringues et aiguilles jetables ne doivent être utilisées qu'une fois et jetées après usage. **IL NE FAUT PAS UTILISER LA SERINGUE ET L'AIGUILLE D'UNE AUTRE PERSONNE.** Si on utilise des seringues et des aiguilles réutilisables, elles doivent être stérilisées avant chaque injection. **Suivez les instructions données avec la seringue.**

Préparation de la dose :

1. Lavez-vous les mains.
2. Mélangez la préparation d'insuline en agitant la fiole avec soin ou en la roulant entre vos mains plusieurs fois.
3. Examinez l'insuline. À l'exception d'Humulin R, toutes les autres insulines Humulin devraient avoir un aspect opaque ou laiteux. N'utilisez pas l'insuline si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans son apparence.
4. Si vous utilisez une nouvelle fiole, retirez le capuchon de protection en plastique, mais n'enlevez pas le bouchon. Nettoyez le dessus de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool.
5. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de la dose d'insuline à injecter. Percez le bouchon de caoutchouc de la fiole avec l'aiguille et injectez l'air de la seringue dans la fiole.

6. Inversez la fiole et la seringue. Tenez la fiole et la seringue fermement dans une seule main.
7. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans la préparation d'insuline. Aspirez dans la seringue la dose d'insuline nécessaire.
8. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air qui réduisent la dose d'insuline. S'il y a des bulles d'air, tenez la seringue en position verticale et tapotez-la jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Éjectez-les en appuyant sur le piston et aspirez la dose d'insuline nécessaire.
9. Retirez l'aiguille de la fiole et déposez la seringue à plat de manière à ce que l'aiguille **ne touche à rien**.

Injection de la dose d'insuline :

Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. D'une main, tendez la peau ou pincez la chair entre le pouce et l'index. Insérez l'aiguille en suivant les instructions de votre médecin. Enfoncez le piston jusqu'au fond. Retirez alors l'aiguille et pressez au point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection. Laissez au moins 1,5 cm (0,5 pouce) entre chaque point d'injection pour éviter toute lésion des tissus.

MODE D'EMPLOI DES CARTOUCHES

Les cartouches d'Humulin sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly.

Les cartouches et les stylos pré-remplis d'Humulin ne sont pas conçus pour y mélanger d'autres insulines. Les cartouches et les stylos pré-remplis d'Humulin **NE DOIVENT PAS** être rechargés ni utilisés pour les injections avec une seringue. Cependant, il est recommandé de garder une seringue ou un stylo pré-rempli qui seront utilisés une seule fois. La cartouche ou le stylo pré-rempli ne doivent pas être réutilisés.

Pour savoir comment utiliser le stylo pré-rempli jetable contenant de l'insuline, voir le *manuel d'utilisation* qui se trouve dans l'emballage.

Vous ne devez utiliser Humulin que si cette insuline a été prescrite par votre médecin. Les cartouches d'Humulin et les stylos pré-remplis doivent être utilisés pour les injections par voie sous-cutanée seulement. Ne pas injecter l'insuline dans une veine.

Examen de la cartouche :

NE PAS UTILISER APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION.

N'UTILISEZ PAS la cartouche d'Humulin si, après avoir remis l'insuline en suspension, elle contient des grumeaux ou si des particules blanches collent au fond ou sur les parois de la cartouche, lui donnant un aspect givré. (Remettre l'insuline en suspension en suivant les indications à l'étape 2 sous le paragraphe Préparation de la dose). Retournez à la

pharmacie toute cartouche renfermant des grumeaux ou ayant un aspect givré et demandez qu'on la remplace.

Consultez votre médecin si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence ou l'effet de votre insuline.

Conservation :

Les cartouches ou les stylos pré-remplis d'insuline Humulin non utilisés doivent être conservés au réfrigérateur (2° à 8 °C). NE PAS CONGELER. La cartouche d'insuline que vous utilisez doit être laissée dans le stylo et peut être transportée. Le stylo et la cartouche ne requièrent pas de réfrigération, mais ils doivent être gardés à une température au-dessous de 25 °C. Ne pas exposer directement à la chaleur ou aux rayons du soleil ni congeler. Les cartouches ou les stylos pré-remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours même s'ils renferment encore de l'insuline.

Préparation de la dose :

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez toujours la cartouche d'Humulin avant de vous en servir. Roulez la cartouche ou le stylo pré-rempli entre les mains 10 fois et renversez 10 fois pour remettre l'insuline en suspension. Assurez-vous que la suspension est uniforme; répétez l'étape précédente au besoin. Après avoir été remis en suspension, Humulin devrait avoir un aspect opaque ou laiteux (sauf Humulin R qui est une solution limpide). N'UTILISEZ PAS l'insuline si des particules blanches collent au fond ou sur les parois de la cartouche ou si elle contient des grumeaux.
3. Suivez attentivement les directives du fabricant pour la mise en place de la cartouche dans le stylo réutilisable.
4. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la capsule métallique de la cartouche ou du stylo pré-rempli avec un tampon imbibé d'alcool et vissez l'aiguille.
5. Remettez Humulin en suspension en roulant la cartouche et le stylo entre les mains 10 fois et en les renversant 10 fois. Répétez cette étape avant chaque injection même juste après avoir mis la cartouche dans le stylo.
6. Amorcez le stylo selon les directives du fabricant. Si des bulles d'air se forment, tenez le stylo en position verticale, l'aiguille dirigée vers le haut, et tapotez le côté du stylo légèrement jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Gardez le stylo dans cette position et expulsez l'air de la cartouche en tournant le sélecteur de dose deux fois (2 unités) et en appuyant sur le bouton-poussoir. Répétez jusqu'à l'obtention d'une goutte d'insuline au bout de l'aiguille. Il est possible que de petites bulles d'air restent dans le stylo. Bien que ces bulles soient sans danger, une bulle d'air de grand volume nuira à la précision de la dose d'insuline.

7. Sélectionnez la dose selon les instructions de votre médecin. La graduation sur le côté permet de voir la quantité d'insuline qui reste dans la cartouche. Chaque marque correspond à environ 10 unités pour les cartouches de 1,5 mL et à 20 unités pour les cartouches de 3,0 mL ou les stylos pré-remplis.

Injection de la dose :

1. Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Faites la rotation des points et laissez au moins 1,5 cm (0,5 pouce) entre chaque point d'injection pour éviter toute lésion des tissus.
2. D'une main, pincez la chair entre le pouce et l'index.
3. Introduisez l'aiguille selon les directives de votre médecin ou de votre infirmière.
4. Suivez les directives du fabricant du stylo pour l'injection de l'insuline.
5. Retirez l'aiguille et appuyez doucement sur le point d'injection pendant plusieurs secondes. **NE PAS FROTTER.**
6. Immédiatement après l'injection, dévissez l'aiguille usagée afin de maintenir la stérilité et d'éviter la fuite d'insuline, la rentrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille.

Distribué par Eli Lilly Canada Inc.
Toronto (Ontario)
M1N 2E8

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie avant les essais cliniques

L'insuline humaine biosynthétique (IHB) a été longuement étudiée par plusieurs chercheurs^{8, 22, 24, 31, 32, 35, 36, 44}. Dans presque toutes les études, l'insuline IHB a été comparée avec l'insuline humaine pancréatique naturelle et avec l'insuline porcine purifiée. Les résultats de ces études indiquent clairement qu'aux points de vue chimique, physique, biologique et immunologique, l'insuline IHB est équivalente à l'insuline pancréatique standard appropriée¹⁰. L'insuline IHB dérive de la proinsuline, à partir de fermentations d'*E. coli* en utilisant des plasmides contenant l'ADN recombiné. On a constaté que les séquences des acides aminés des chaînes d'insuline étaient positionnées correctement et la configuration des ponts disulfures, exacte. Des études chimiques et physiques supplémentaires ont confirmé que la structure normale de la molécule d'insuline humaine était formée intégralement à partir de la proinsuline^{11, 13, 33}.

Les essais radio-immunologiques effectués avec l'insuline confirment que la composition de l'insuline IHB est identique à celle de l'insuline humaine pancréatique. L'insuline IHB et l'insuline humaine pancréatique ont réagi de façon identique lors de l'épreuve radio-immunologique de l'insuline, une méthode sensible aux variations structurelles mineures à l'intérieur de la molécule d'insuline^{10, 37, 38, 58}.

L'activité biologique de l'insuline IHB a été étudiée au moyen de nombreuses techniques *in vitro*; toutes les études ont démontré que l'insuline IHB et l'insuline humaine pancréatique étaient identiques à une erreur expérimentale près^{15, 17, 21, 29, 53, 60}. De plus, l'essai USP avec les lapins a déterminé que l'insuline IHB avait une activité hypoglycémiant identique à celle des insulines pancréatiques purifiées^{10, 39, 51}.

L'insuline IHB n'a pas provoqué de réaction antigénique lorsqu'elle a été administrée à des rats et des cochons d'Inde sensibilisés aux polypeptides provenant d'*E. coli*³³. Lors d'une expérience clinique, il a été démontré que les taux d'anticorps polypeptidiques anti-*E. coli* étaient les mêmes chez 20 nouveaux patients diabétiques, indépendamment d'un traitement à l'insuline IHB ou à l'insuline porcine purifiée^{3, 12, 23}.

On n'a décelé aucun anticorps polypeptidique spécifique à *E. coli* dans le sérum de plus de 1 350 sujets.

Pharmacologie clinique

Des études de pharmacologie clinique avec l'insuline humaine biosynthétique (ADNr) (IHB) démontrent que la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'insuline IHB et de l'insuline porcine purifiée (IPP) sont généralement les mêmes^{24, 32, 39, 44}. Toutefois, les taux sériques peuvent être plus élevés ou atteints plus rapidement avec l'administration sous-cutanée d'insuline IHB qu'avec l'insuline IPP^{9, 24, 26, 27}. On attribue généralement ces différences à la plus grande solubilité de l'IHB, laquelle semble attribuable à la présence de thréonine plutôt que d'alanine à la position B₃₀ de la molécule²⁸.

Un mélange d'insuline NPH (70 parties) et Régulière (30 parties) a produit le même effet que des

doses équivalentes des deux préparations administrées séparément. Les mélanges d'insulines IHB Régulière et NPH a entraîné un léger excès de protamine dans l'insuline IHB NPH, qui en se liant à l'insuline Régulière, retarde légèrement l'obtention de concentrations sériques maximales²⁶. Les effets de l'insuline IHB sur des substrats et des paramètres autres que le glucose et l'insuline ont été étudiés^{43, 46}. La plupart des chercheurs ont signalé que la suppression d'insuline endogène telle qu'indiquée par les taux sériques de C-peptide était équivalente pour l'insuline IHB et l'insuline IPP⁵⁷.

L'augmentation de l'hormone de croissance (HC) était aussi équivalente ou légèrement moindre avec l'insuline IHB. La réponse de la prolactine était plus faible avec l'insuline IHB qu'avec l'insuline IPP, alors que la réponse du cortisol à l'hypoglycémie insulinique peut être plus élevée avec l'insuline IHB qu'avec l'insuline IPP. Il n'y avait aucune différence dans la diminution des taux d'acides gras libres ou de glycérol sanguin, de lactate ou de 3-hydroxybutyrate, entre l'insuline IHB et l'insuline IPP^{16, 42, 51}.

Alors que les effets de l'insuline IHB sur la suppression du C-peptide humain sont habituellement les mêmes que ceux de l'insuline IPP, il est possible que l'insuline IHB agisse différemment de l'insuline IPP sur d'autres variables⁵⁵. Des études subséquentes seront nécessaires pour évaluer l'importance des différences entre les insulines IHB et IPP sur les taux de prolactine, d'hormone de croissance et de glucagon.

Expérience clinique

Études chez de nouveaux patients :

129 patients soumis à l'insulinothérapie pour la première fois ont été traités pendant une période d'un an²⁸. Le traitement à l'IHB a amélioré de façon dramatique, quoique prévisible, le contrôle métabolique. On a mesuré l'insuline liée aux anticorps et comparé les résultats à ceux obtenus chez un groupe apparié de témoins historiques traités avec des insulines animales. L'IHB était moins immunogène que l'insuline bovine-porcine (IBP) ou l'insuline porcine purifiée¹⁹. (Il est possible que l'IHB soit immunogène chez l'humain pour les raisons suivantes : l'administration de cette insuline est sous-cutanée et il y a formation d'agrégats d'insuline³⁴.)

Études chez des patients qui passent à l'IHB :

Lors d'un essai croisé à deux voies, en double insu, on a transféré des patients de l'insuline bovine à l'IPP ou à l'IHB, pour revenir ensuite au traitement original; les patients traités à l'IHB avaient à jeun des taux de glucose sanguin légèrement plus élevés. De plus, la dose d'insuline humaine biosynthétique du matin pouvait être administrée à un moment plus rapproché du déjeuner qu'on ne pouvait le faire avec les insulines de source animale¹⁴.

Dans le cadre d'une autre étude en double insu^{25, 28}, on a transféré un groupe de patients qui recevaient de l'insuline porcine purifiée ou de l'insuline mixte bovine-porcine à l'IHB, alors qu'un autre groupe a continué de recevoir le traitement à l'IPP ou à l'IBP. Chez les patients recevant l'IHB, les taux de glucose sanguin étaient légèrement plus élevés à jeun et/ou après les repas que dans les groupes témoins qui continuaient le traitement aux insulines animales mis en

place avant l'étude. Une réduction nette de la liaison des anticorps anti-insuline dans le sérum a été observée chez les patients passant de l'insuline bovine-porcine à l'IHB. Six mois après le passage de l'IPP à l'IHB, l'insuline liée était nettement moindre chez ces patients; après 24 mois, les taux d'insuline liée étaient essentiellement les mêmes dans les 2 groupes⁶⁷.

Fineberg *et al*²⁰ ont analysé d'un point de vue statistique les réponses immunitaires d'un sous-groupe de 142 patients parmi 427 qui sont passés à une autre insuline. On avait choisi au hasard un traitement à l'IHB, l'IPP ou l'IBP pour ces patients. Tenant compte du type de diabète, cette étude a confirmé que l'IHB était l'insuline la moins immunogène.

Utilisation de l'IHB chez des patients présentant des complications liées à l'insulinothérapie :

Dans des cas isolés où des patients présentaient des problèmes d'allergie ou de résistance à l'insuline, le succès de l'utilisation de l'IHB était limité^{54, 61-66}.

On a signalé quelques cas où des patients présentant des complications liées à l'insulinothérapie, en particulier lipoatrophie, allergie et résistance à l'insuline, ont été traités avec l'IHB.

De façon générale, les études cliniques indiquent que l'IHB est une insuline sûre et efficace chez les patients recevant l'insuline pour la première fois et chez ceux qui passent de l'insuline animale à l'IHB. La durée d'action de l'IHB semble toutefois être plus courte que celle de l'insuline animale. Les données provenant de ces études sont insuffisantes pour établir si l'IHB est supérieure à l'IPP pour prévenir ou traiter les complications de l'insulinothérapie. Cependant, on a démontré qu'HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) était moins immunogène que l'insuline bovine-porcine ou l'insuline porcine purifiée.

TOXICOLOGIE

Comme l'insuline de porc, l'insuline humaine biosynthétique sera surtout injectée par voie sous-cutanée chez les humains et, par conséquent, la majorité des études animales ont été menées en utilisant ce mode d'administration. Cependant, dans des études de toxicité aiguë chez les singes et dans une étude de toxicité sub-aiguë chez les chiens, l'insuline a été administrée par voie intraveineuse. Les résultats des études de toxicité aiguë sont présentés au Tableau 1 et ceux des études de toxicité sub-aiguë au Tableau 2. Un résumé de ces études est présenté ci-dessous.

1. Le choix des niveaux de doses d'insuline humaine pour les études avec doses uniques ou multiples chez les animaux, était limité par l'activité hypoglycémiant puissante de ce produit. Les effets pharmacologiques de l'insuline étant bien connus vu le nombre d'années d'utilisation de ce produit pour le traitement des diabétiques, les études de toxicité visaient à évaluer les réactions indésirables causées par la contamination possible de l'insuline par des polypeptides provenant d'*E. coli*.
2. La dose sous-cutanée létale minimale d'insuline humaine biosynthétique chez les rats et souris était supérieure à 10 unités/kg. Cette dose était nettement supérieure à la dose initiale utilisée dans l'essai clinique chez les humains et beaucoup plus élevée que la dose

thérapeutique quotidienne moyenne d'insuline (0,6 unités/kg/jour).

3. Les chiens qui ont reçu une dose sous-cutanée unique de 2 unités/kg ou une dose intraveineuse de 0,1 unité/kg d'insuline humaine ont manifesté des signes d'hypoglycémie et des effets pharmacologiques connexes, mais aucun effet toxique significatif.
4. Aucun effet toxique associé au produit n'a été observé chez les rats recevant des injections sous-cutanées quotidiennes de 2,4 unités/kg d'insuline humaine biosynthétique pendant un mois. Parallèlement, des chiens beagle recevant des injections sous-cutanées quotidiennes de 2 unités/kg ou des injections intraveineuses de 0,1 unité/kg d'insuline humaine pendant un mois, ont présenté une hypoglycémie marquée, mais aucune réaction indésirable n'a été observée dans les paramètres hématologiques ou de chimie sérique, et il n'y a eu aucun changement pathologique. On n'a noté aucune lésion ni irritation des tissus aux sites d'injection chez les rats ou les chiens.
5. L'insuline humaine biosynthétique a donné des résultats négatifs dans les épreuves de mutagenèse (test d'Ames modifié, test des hépatocytes chez les rats et test de mutagénicité chez des hamsters chinois).

On peut conclure que l'injection à des animaux de doses d'insuline humaine biosynthétique efficaces au point de vue pharmacologique n'a produit aucun effet toxique. On n'a noté aucun résultat qui empêcherait l'utilisation de ce produit chez l'homme.

Toxicité aiguë - Tableau 1 :

<u>Espèces</u>	<u>Nombre par dose</u>	<u>Mode d'admin.</u>	<u>Dose unique</u>	<u>Durée (jours)</u>	<u>Observations</u>
Rats	10 femelles 10 mâles	SC	10 UI/kg	14	Aucun décès. Dose létale minimale > 10 UI/kg
Souris	10 femelles 10 mâles	SC	10 UI/kg	14	Aucun décès. Alopecie chez les femelles sous IHB. Dose létale minimale > 10 UI/kg.
Souris	10 femelles 10 mâles	SC	10 UI/kg	14	Aucun décès. Dose létale minimale > 10 UI/kg.
Rats	10 femelles 10 mâles	SC	10 UI/kg	14	Tolérance marquée aux doses, sans signes de toxicité.
Chiens	2 femelles 2 mâles	SC	2 UI/kg	14	Tolérance marquée aux doses, sans signes de toxicité.
Singes	2 femelles 2 mâles	IV	1 UI/kg	14	Tolérance marquée aux doses, sans signes de toxicité. Baisse brusque de la glycémie chez tous les sujets, 15-20 min. après l'administration.

Toxicité sub-aiguë - Tableau 2 :

<u>Espèces</u>	<u>Nombre par dose</u>	<u>Mode d'admin.</u>	<u>Dose unique quotidienne</u>	<u>Nombre de doses</u>	<u>Observations</u>
Rats	15 femelles 15 mâles	SC	2,4 UI/kg/jour	30	Aucun changement toxicologique marqué.
Chiens	3 femelles 3 mâles	SC	2,0 UI/kg/jour	30	Un mâle sous IHB a présenté des convulsions. Ataxie et hypoactivité.
Chiens	4 femelles 4 mâles	IV	0,1 UI/kg/jour	30	Thrombocytopenie. Changements mineurs dans l'activité de l'alanine-transaminase.

BIBLIOGRAPHIE

1. Altman, J.J.; Pehuet, M.; Slama, G.; and Tchobroutsky, C.: Three Cases of Allergic Reaction to Human Insulin, *The Lancet*, August 27, 1983, p. 524.
2. Bachmann, W.; Sieger, C.; Lacher, F.; and Lotz, N.: Binding of Biosynthetic Human Insulin to Erythrocytes of Normal and Insulin-Dependent Diabetic Subjects: Comparison with Pork and Human Pancreatic Insulin, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):215-219.
3. Baker, R.S.; Ross, W.J.; Schmidtke, J.R.; and Smith, W.C.: Preliminary Studies on the Immunogenicity and Amount of Escherichia Coli Polypeptides in Biosynthetic Human Insulin Produced by Recombinant DNA Technology, *Lancet*, 1981, 2:1139-1141.
4. Bauman, W.; and Yalow, R.S.: Immunologic Potency of Recombinated A and B-Chains of Synthetic Human and Pancreatic Pork Insulins, *Diabetes*, 1981, 30:265-266.
5. Beischer, W.; Maier, V.; Jonatha, E.; Hartweg, D.; and Kratzsch, G.: Immunologic Properties of Biosynthetic Human Insulin In Vitro, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):202-204.
6. Bell, G.I.; Pictet, R.L.; Rutter, W.J.; Cordell, B.; Tischer, E.; and Goodman, H.M.: Sequence of the Human Insulin Gene, *Nature*, 1980, 284:26-32.
7. Berke, L.; Owen, J.A., Jr.; and Atkinson, R.L.: Allergies to Human Insulin, *Diabetes Care*, 1984, 7(4):402-403.
8. Beyer, J.; Weber, T.; Schultz, G.; Hassinger, W.; Westerburg, A.; and Cordes, U.: Comparison of Biosynthetic Human Insulin and Pork Insulin During Rest, Food Ingestion, and Physical Work in Insulin-dependent Diabetic Subjects Using a Glucose Controlled Insulin Infusion System, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):189-192.
9. Bottermann, P.; Gyaram, H.; Wahl, K.; Ermler, R.; and Lebender, A.: Pharmacokinetics of Biosynthetic Human Insulin and Characteristics of its Effect, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):168-169.
10. Carpentier, J.; Halban, P.A.; Renold, A.E.; and Orci, L.: Internalization of ¹²⁵I-Insulin by IM-9 Cultured Human Lymphocytes: A Comparison Between A-14-Monoiodo-Pork and Biosynthetic Human Insulin, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):220-222.
11. Chance, R.E.; Enzmann, F.H.; Galloway, J.A.; Glynne, A.; and Marsden, J.H.: Introduction to Symposium on Biosynthetic Human Insulin held in Athens, Greece, September 1980 and Wiesbaden, Germany, December 1980. Skyler, J.S., and Raptis, S. editors, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):139.
12. Chance, R.E.; Kroeff, E.P.; Hoffman, J.A.; and Frank, B.H.: Chemical, Physical, and Biologic Properties of Biosynthetic Human Insulin, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):147-154.

13. Check, W.A.: Bacterially Produced Human Insulin Given Therapeutically, *JAMA*, 1981, 245:322-323.
14. Clark, A.J.; Wiles, P.G.; Leiper, J.M.; Knight, G.; Adeniyi-Jones, R.O.; Watkins, P.J.; Ward, J.D.; MacCuish, A.C.; Keen, H.; and Jones, R.H.: A Double-Blind Crossover Trial Comparing Human Insulin (recombinant DNA) with Animal Insulins in the Treatment of Previously Insulin-treated Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):129-134.
15. De Meyts, P.; Halban, P.; and Hepp, K.D.: In Vitro Studies on Biosynthetic Human Insulin: An Overview, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):144-146.
16. Federlin, K.; Laube, H.; Velcovsky, H.: Biologic and Immunologic In Vivo and In Vitro Studies With Biosynthetic Human Insulin, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):170-174.
17. Fehlmann, M.; Le Marchand-Brustel, Y.; Dolais-Kitabgi, J.; Odette, M.; and Freychet, P.: Biologic Activity and Receptor Binding Properties of Biosynthetic Human Insulin in Isolated Rat Hepatocytes and Mouse Soleus Muscle In Vitro, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):223-227.
18. Fineberg, S.E.; Galloway, J.A.; Fineberg, N.S.; and Rathbun, M.J.: Immunologic Improvement Resulting from the Transfer of Animal Insulin-treated Diabetic Subjects to Human Insulin (recombinant DNA), *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):107-113.
19. Fineberg, S.E.; Galloway, J.A.; Fineberg, N.S.; Rathbun, M.J.; and Hufferd, S.: Immunogenicity of Recombinant DNA Human Insulin, *Diabetologia*, 1983, 25:465-469.
20. Fineberg, N.S.; Fineberg, S.E.; Galloway, J.A.; Rathbun, M.J.; and Hufferd, S.: Differences Between IDDM and NIDDM in a 1-Year Double-Blind Trial of Human and Animal Insulins. Abstract, 1985 XII Congress of the IDF.
21. Fussgaenger, R.D.; Ditschuneit, H.H.; Martini, H.; Wiebauer-De Lenardis, H.; Etzrodt, H.; Thun, Ch.; Ditschuneit, H.; Pfeiffer, E.F.; and Enzmann, F.: Potency of Biosynthetic Human Insulin Determined In Vitro, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):228-234.
22. Gait, M.J.: Synthetic Genes for Human Insulin, *Nature*, 1979, 277(8):429-431.
23. Galloway, J.A.: Insulin Treatment for the Early 80's: Facts and Questions About Old and New Insulins and Their Usage, *Diabetes Care*, 1980, 3(5):615-622.
24. Galloway, J.A.; and Marsden, J.H.: Clinical Trials with Biosynthetic Human Insulin, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):260-261.
25. Galloway, J.A.; Peck, F.B., Jr.; Fineberg, S.E.; Spradlin, C.T.; Marsden, J.H.; Allemenos, D.; and Ingulli-Fattic, J.: The U.S. "New Patient" and "Transfer" Studies, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):135.

26. Galloway, J.A.; Root, M.A.; Bergstrom, R.; Spradlin, C.T.; Howey, D.C.; Fineberg, S.E.; and Jackson, R.L.: Clinical Pharmacologic Studies with Human Insulin (recombinant DNA), *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2): 13-22.
27. Galloway, J.A.; Spradlin, C.T.; Root, M.A.; and Fineberg, S.: Plasma Glucose Response of Normal Fasting Subjects to Neutral Regular and NPH Biosynthetic Human and Purified Pork Insulins, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):183-188.
28. Galloway, J.A.: Highlights of Clinical Experiences with Recombinant Human Insulin (r DNA) and Human Proinsulin (r DNA), *Neth. J. Med.*, 1985, 28(Suppl. 1):37-42.
29. Gammeltoft, S.: Receptor Binding of Biosynthetic Human Insulin on Isolated Pig Hepatocytes, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):235-237.
30. Garcia-Ortega, P.; Knobel, H.; and Mirada, A.: Sensitisation to Human Insulin, *British Medical Journal*, April 28, 1984, 288:1271.
31. Gerich, J.E.: Appraisal of the Role of Biosynthetic Human Insulin in the Future Treatment of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 1981, 4(2): 262-264.
32. Goeddel, D.V.; Kleid, D.G.; Bolivar, F.; Heyneker, H.L.; Yansura, D.G.; Crea, R.; Hirose, T.; Kraszewski, A.; Itakura, K.; and Riggs, A.D.: Expression in *Escherichia coli* of Chemically Synthesized Genes for Human Insulin, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1979, 76:106-110.
33. Halban, P.A.; Berger, M.; Gjinovci, A.; and Renold, A.: Biologic Activity and Pharmacokinetics of Biosynthetic Human Insulin in the Rat, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):238-243.
34. Herings R M C, Boer, A de, Stricker, B H Ch, Leufkens, H G M, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*, 1995;345:1195-98.
35. Home, P.D., and Alberti, K.G.M.M.: Human Insulin, *Clinics in Endoc. and Metab.*, (July), 1982, 11:543-583.
36. Howey, D.C.; Fineberg, S.E.; Nolen, P.A.; Stone, J.I.; Gibson, R.G.; Fineberg, N.S.; and Galloway, J.A.: The Therapeutic Efficacy of Human Insulin (recombinant DNA) in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus: A Comparative Study with Purified Porcine Insulin, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):73-77.
37. Johnson, I.S.: Authenticity and Purity of Human Insulin (recombinant DNA), *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):4-12.
38. Keefer, L.M.; Piron, M.A.; and De Meyts, P.: Human Insulin prepared by DNA

- Recombinant Techniques and Native Human Insulin Interact Identically With Insulin Receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1981, 78:1391-1395.
39. Keefer, L.M.; Piron, M.A.; and De Meyts, P.: Receptor Binding Properties and Biologic Activity In Vitro of Biosynthetic Human Insulin, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):209-214.
 40. Keen, H.; Glynne, A.; Pickup, J.C.; Bilows, R.W.; Viberti, G.C.; and Jarrett, R.J.: Human Insulin Produced by Recombinant DNA Technology: Safety and Hypoglycaemic Potency in Healthy Men, *Lancet II*, 1980, 8191:398-401.
 41. Kumar, D; Alexander, C.M.; Zeidler, A.; Rhodes, J.J.; Boarman, C.C.; and Hoopes, M.T.: Immunoreactivity of Human Insulin of Recombinant DNA Origin, *Diabetes*, June 1983, 32:516-519.
 42. Kurtz W.T., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond: the renin-angiotensin system. *J Hypertension*, 2004;22(12):2253-2261.
 43. Landgraf, R.; Kammerer, S.; Bock, T.; Smolka, B.; Ladik, T.; Enzmann, F.; and Landgraf-Leurs, M.M.C.: Crossover Study with Human Insulin (recombinant DNA) in Type I Diabetic Subjects, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):39-42.
 44. Massi-Benedetti, M.; Burrin, J.M.; Capaldo, B.; and Alberti, K.: Comparative Study of Activity of Biosynthetic Human Insulin and Pork Insulin Using Glucose Clamp Technique in Normal Subjects, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):163-167.
 45. Olefsky, J.M.: Insulin Binding, Biologic Activity, and Metabolism of Biosynthetic Human Insulin, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):244-247.
 46. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, Hougaard P, Thorsteinsson B. Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 2001;357(9264):1248-1253.
 47. Raptis, S.; Karaïskos, C.; Enzmann, F.; Hatzidakis, D.; Zoupas, C.; Souvatzoglou, A.; Diamantopoulos, E.; and Mouloupoulos, S.: Biologic Activities of Biosynthetic Human Insulin in Healthy Volunteers and Insulin-Dependent Diabetic Patients Monitored by the Artificial Endocrine Pancreas, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):155-162.
 48. Renner, R.; Vocke, K.; and Hepp, K.D.: Search for the Most Practical Regular/NPH Mixtures for Type I Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):53-56.
 49. Sailer, D.; Ludwig, Th.; and Kolb, S.: Comparison of the Activity Profiles of Two Fixed Combinations of Regular/NPH Human Insulin (recombinant DNA) of Different Compositions with a Fixed Regular/NPH Porcine Insulin Combination (PPI) in Insulin-dependent Diabetic Individuals, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):57-59.

50. Schernthaner, G.: Affinity of IgG-Insulin Antibodies to Human (recombinant DNA) Insulin and Porcine Insulin in Insulin-treated Diabetic Individuals With and Without Insulin Resistance, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):114-118.
51. Schernthaner, G.; Ludwig, H.; Jarisch, R.; and Bruneder, H.: Immediate-Type Allergy Against Insulin Itself: Clinical and Immunologic Studies on Diabetic Patient with Insulin Intolerance, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):196-201.
52. Schluter, K.J.; and Kerp, L.: Receptor Binding Studies and Clinical Effects of Human Insulin (recombinant DNA): Studies in Patients with Newly Diagnosed Type I Diabetes, Type II Diabetes, Insulin Resistance (Type A and Type B), Insulin Antibodies, Insulin Allergy, and "Brittle" Diabetes, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):152-160.
53. Skyler, J.S.: Human Insulin of Recombinant DNA Origin: Clinical Potential, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):181-186.
54. Skyler, J.S.; Pfeiffer, E.F.; Raptis, S.; and Viberti, G.C.: Biosynthetic Human Insulin: Progress and Prospects, *Diabetes Care*, 1981, 4(2): 140-143.
55. Small, P.; and Lerman, S.: Human Insulin Allergy, *Annals of Allergy*, July 1984, 53(1):39-41.
56. Sonne, O.; Foley, J.E.; and Gliemann, J.: The Biologic Potency and Binding Affinity of Biosynthetic Human Insulin in Isolated Rat Adipocytes, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):250-251.
57. Spijker, A.J.; Poortman, J.; Thijssen, J.H.H.; and Erkelens, D.W.: Decrease of Circulating Insulin Antibodies in Two Patients Treated with Continuous Subcutaneous Infusion of Human Insulin (recombinant DNA), *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):171-174.
58. Waldhausl, W.K.; Kastner, G.; Komjati, M.; and Bratusch-Marrain, P.: Studies on the Biologic Actions of Biosynthetic Human Insulin In Vitro and in Diabetic Man, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):205-208.
59. Weinges, K.; Ehrhardt, M.; and Enzmann, F.: Comparison of Biosynthetic Human Insulin and Pork Insulin in the Gerritzen Test, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):180-182.
60. Weinges, K.; Ehrhardt, M.; Nell, G.; and Enzmann, F.: Pharmacodynamics of Human Insulin (recombinant DNA) - Regular, NPH, and Mixtures - Obtained by the Gerritzen Method in Healthy Volunteers, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):67-70.
61. Wieringa, T.J.; Van Putten, J.P.M.; Van Dijk-Besling, M.; and Krans, H.M.J.: Receptor Binding and Effect of Biosynthetic Human Insulin on 2-Deoxyglucose Transport, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):254-256.
62. Wiles, P.G.; Guy, R.; Watkins, S.M.; and Reeves, W.G.: Allergy to Purified Bovine,

- Porcine, and Human Insulins, *British Medical Journal*, August 20, 1983, 287:531.
63. Zapf, J.; and Froesch, E.R.: Comparison of Pancreatic Human and Biosynthetic Human Insulin With Respect to Their Action on Adipocytes and Chick Embryo Fibroblasts, *Diabetes Care*, 1981, 4(2):257-259.
 64. Bachmann, W.; Hasche, H.; and Mehnert, H.: Intradermal Desensitization with Human Insulin (recombinant DNA) in a Patient with Severe Allergic Skin Reaction due to Insulin, *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):165-167.
 65. DeLeeuw, I.; Delvigne, C.; and Bekaert, J.: Insulin Allergy Treated with Human Insulin (recombinant DNA), *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):168-170.
 66. Fineberg, S.E., Personal Communication.
 67. Maneschi, F.; Fineberg, S.E.; and Kohner, E.M.: Successful Treatment of Immune-mediated Insulin Resistance by Human Insulin (recombinant DNA), *Diabetes Care*, 1982, 5(Suppl. 2):175-179.
 68. Carveth-Johnson, A.O.; Mylvaganam, K.; and Child, D.F.: Generalised Allergic Reaction with Synthetic Human Insulin, *The Lancet*, December 4, 1982, page 1287.
 69. Fireman, P.; Chamovitz, A.; Ackerman, M.; Levine, R.; Greene, D.; and Galloway, J.: Management of Animal Insulin Allergy with Human Insulin, EASD Meeting, Oslo, Norway, September, 1983 (Abstract).
 70. Données des laboratoires de recherche de Lilly.