

Sir Frederick Banting et Dr Charles Best

INSULINOTHÉRAPIE

UE 43 : Nutrition, maladies métaboliques- 4^e année

Patrick Hindlet

2023-2024

Objectifs

- Connaître les différents types d'insuline
- Connaître les indications de l'insulinothérapie
- Connaître les bases de l'adaptation de dose
- Connaître la prise en charge des complications aiguës

Plan

1. Prérequis
2. Les insulines: indications
3. Les différents types d'insulines
4. Stratégies thérapeutiques

1. Prérequis

Connaitre la définition du diabète de type 1 et de type 2

Connaitre la physiopathologie

Connaitre la prise en charge hygiéno-diététique

2. Les Insulines : Indications

- **Diabète de type I** : traitement substitutif, en continu, indispensable au patient (pas de sécrétion pancréatique)

- **Objectifs de la prise en charge**

- Equilibrer la glycémie
- Prévenir les hyperglycémies et hypoglycémies
- Prévenir les complications micro et macrovasculaires en limitant la glycation membranaire

➤ **Simplement : Vital!**

Diabète de type II

Transitoirement:

- En péri-opératoire
- Décompensation liée à une pathologie associée en particulier infectieuse
- Diabète gestationnel : CI des ADO

En continu:

- Echec progressif des traitements oraux.
- Si contre-indication définitive aux traitements oraux (insuffisants rénaux+++)

3. Insulines

3.1. Besoins physiologiques:

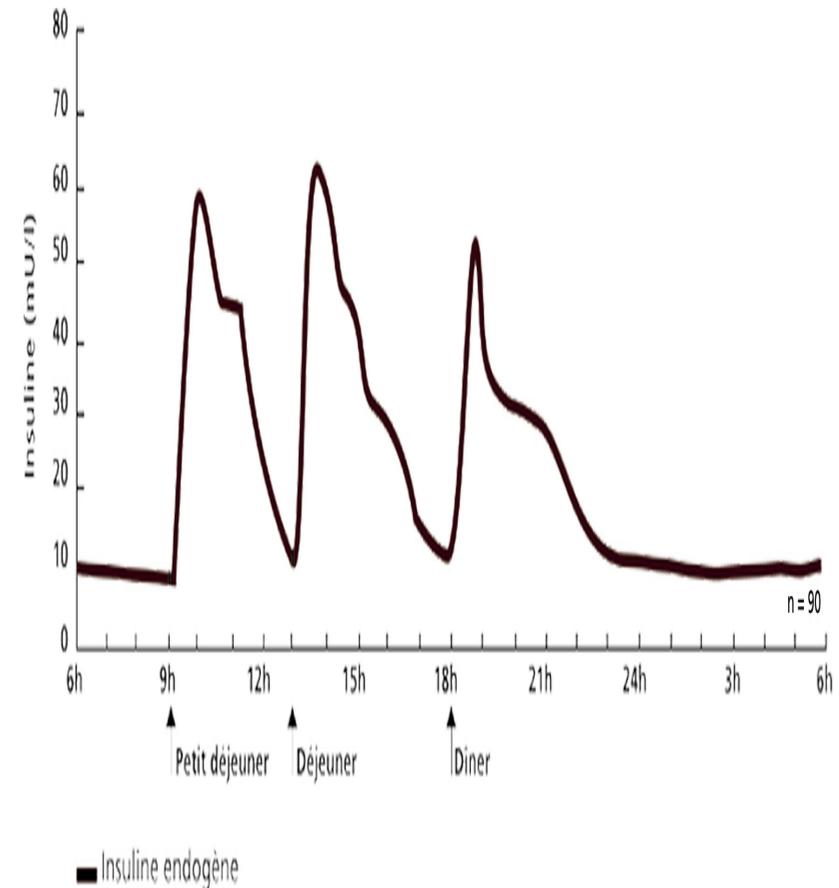
Besoins journaliers en insuline:

0,7 à 0,8 U/Kg/J (mais variables)

dont 2/3 la journée et 1/3 la nuit

: **production base (pour vivre)** = 50 %

: **pic prandiaux (pour manger)** = 50 %



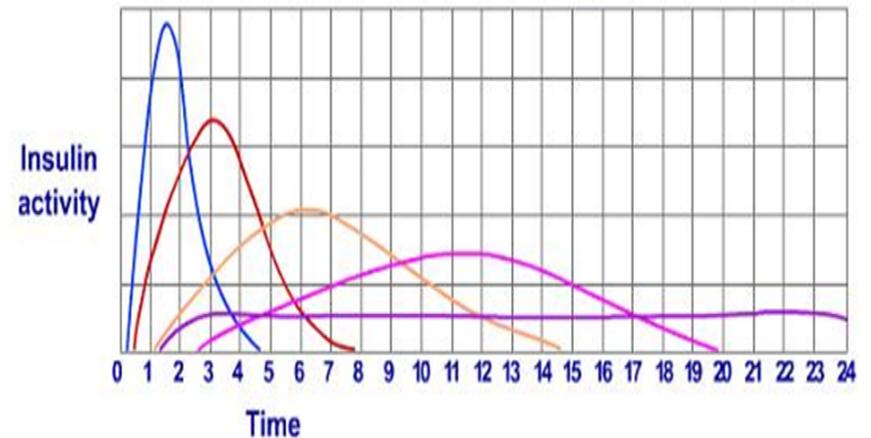
3.2. Caractéristiques cinétiques des insulines

3 paramètres pharmacologiques importants permettent de différencier facilement les insulines :

Début d'action

Période d'activité maximale

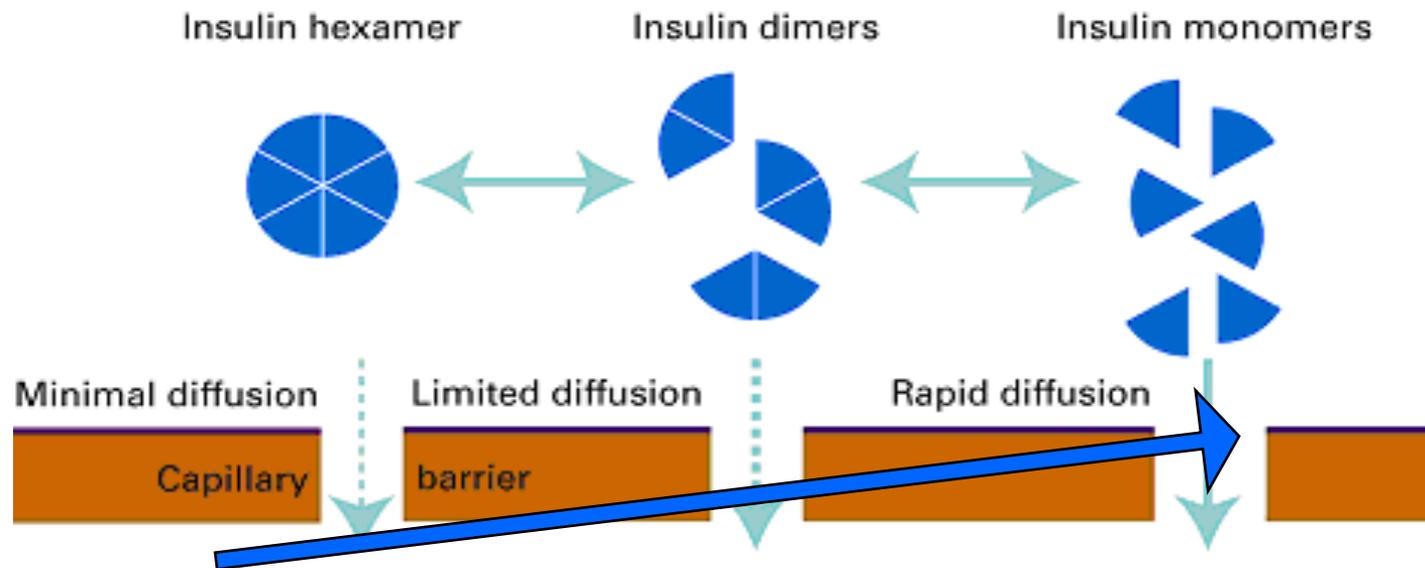
Fin d'action



modulation pharmacocinétique

Comment moduler la $\frac{1}{2}$ vie de l'insuline ?

- **Principe** : les hexamères ne sont absorbés que sous forme de monomères



Pour accélérer : diminuer la formation d'hexamères par substitution ou remplacement d'un AA (analogues rapides=insulines ultra-rapides)

Pour ralentir :

-Utiliser une association à la protamine qui fixe l'insuline (**insulines NPH**)

-Se lier à un AG transporté par l'albumine, l'acide myristique (**insuline détémir**)

-Créer un dépôt sous-cutané par modification du point isoélectrique (**insuline glargine**)

3.3. Les différentes insulines



- Concentration 100 UI/mL
- Certaines **insulines concentrées** (200 UI/mL, 300 UI/mL)

Les insulines de courte durée d'action :

- L'insuline humaine rapide
- **Les ANALOGUES rapides de l'insuline**

Les insuline basales :

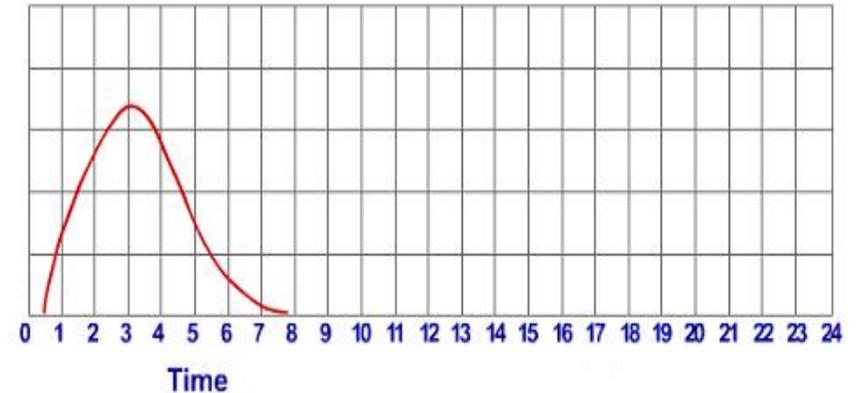
- **Intermédiaires**
NPH à durée intermédiaire
- **Lentes**
Insuline glargine (Lantus[®] ou biosimilaires)
Insuline detemir (Levemir[®])
- **Ultra Lente**
Insuline dégludec (Tresiba[®])

Les mélanges :

Mélanges traditionnels (rapide/NPH)
Mélanges analogues rapides/NPH 11

L'insuline humaine (rapide)

- Aspect limpide
- Délai d'action : 30 min
- Pic d'action : 1 à 3 h
- Durée d'action : 6 à 8 h
- Délai nécessaire entre injection et repas : environ 30 min
- Présentation : cartouches, stylos, flacons = solution



Nom	Laboratoire
Umuline [®] Rapide	Lilly
Actrapid [®]	Novo Nordisk

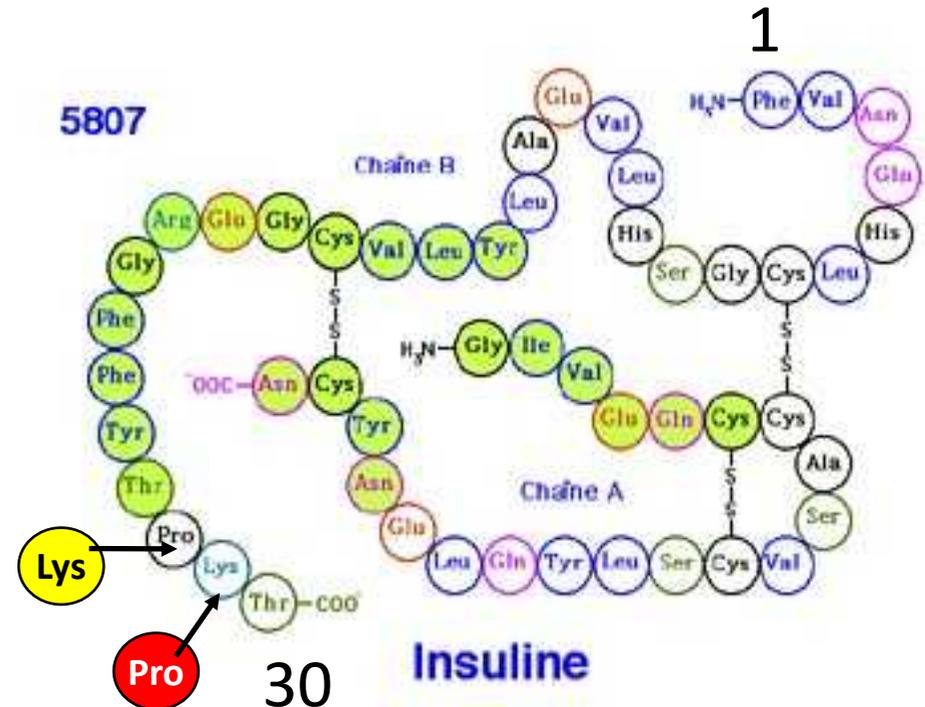
Inconvénients

- **Importante variabilité intra- et interindividuelle** pour la résorption par voie SC
- Tendance à l'auto agrégation dimères et hexamères ⇨ **délai de résorption augmenté.**

- ⇨ **Analogues de l'insuline** dits **d'action rapide/ultra-rapide**
 - Par modification de certains acides aminés de l'insuline humaine sur la **chaîne β (30AA)**
 - Accélération de l'absorption SC de l'insuline ⇨ **effet immédiat**

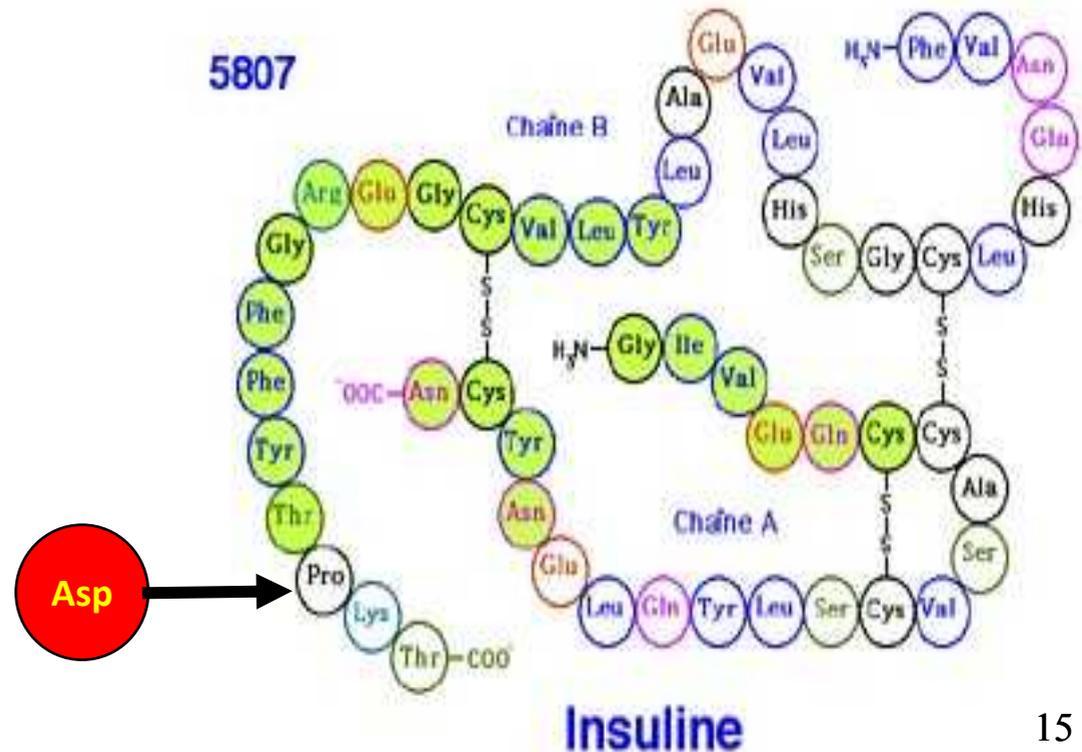
Analogues rapides de l'insuline (1)

- Insuline **lispro** (Humalog[®]),
- Inversion de la lysine et de la proline en B28-29



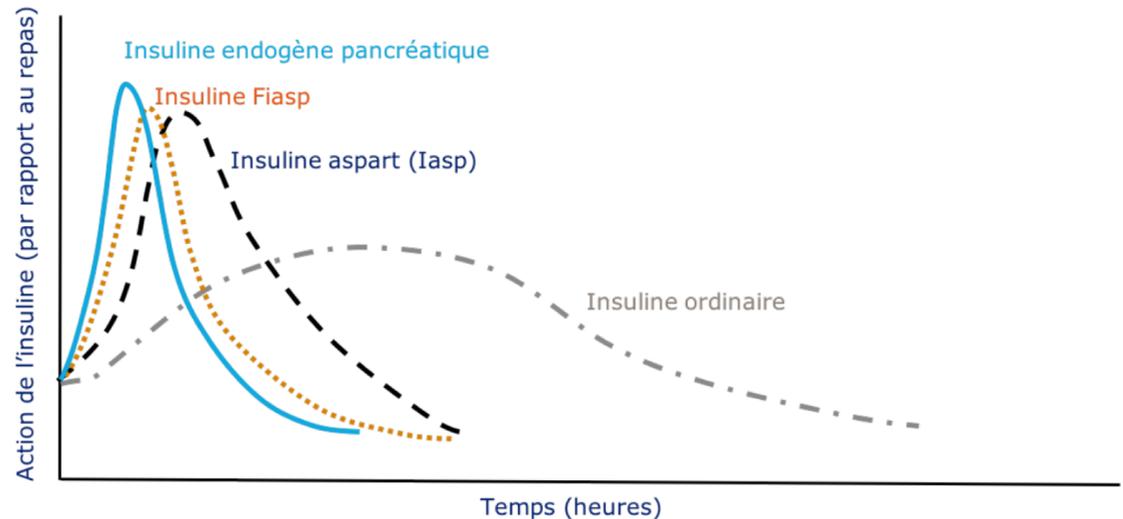
Analogues rapides de l'insuline (2)

- Insuline **aspart** (Novorapid®),
- Substitution de la proline en B28 par l'acide aspartique



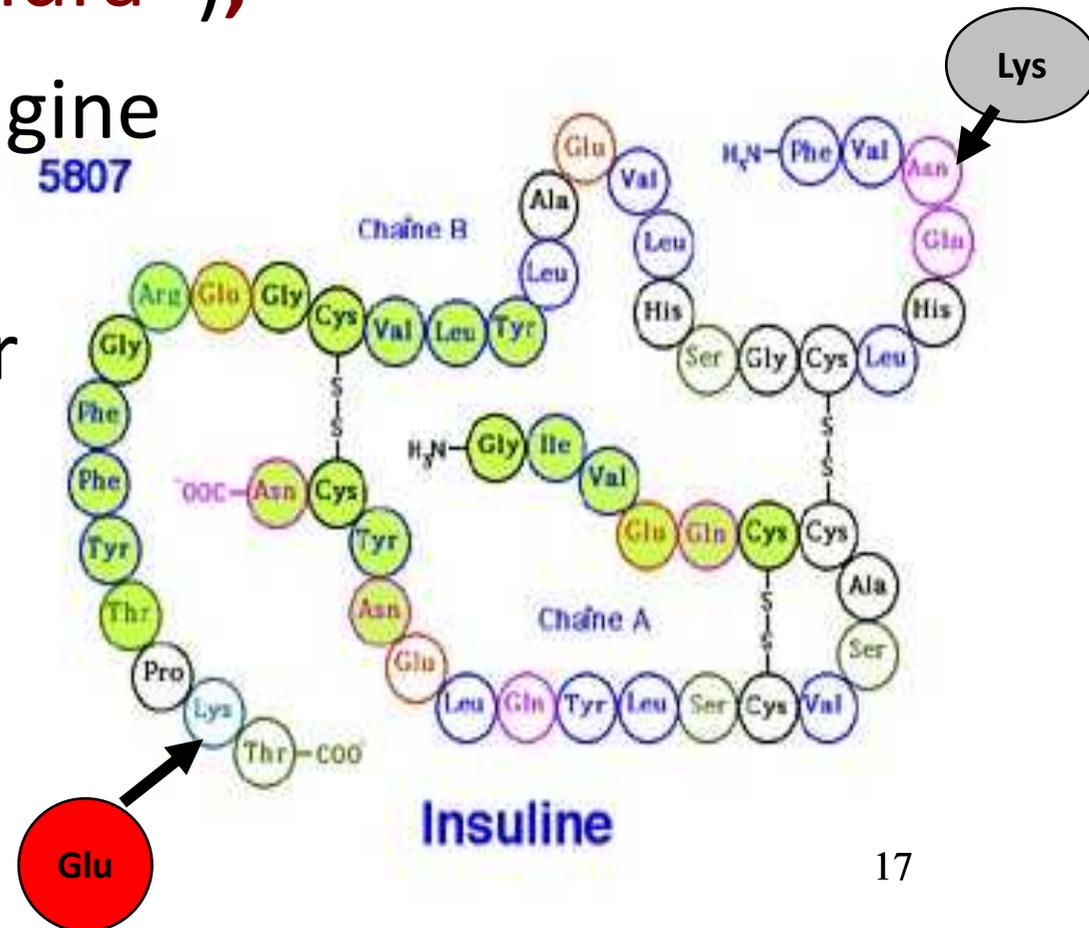
Analogues rapides de l'insuline (2 bis)

- Insuline **aspart + nicotinamide + arginine** (Fiasp[®])
- Augmentation de la diffusion sous cutanée
 - Analogue Ultra-rapide ?



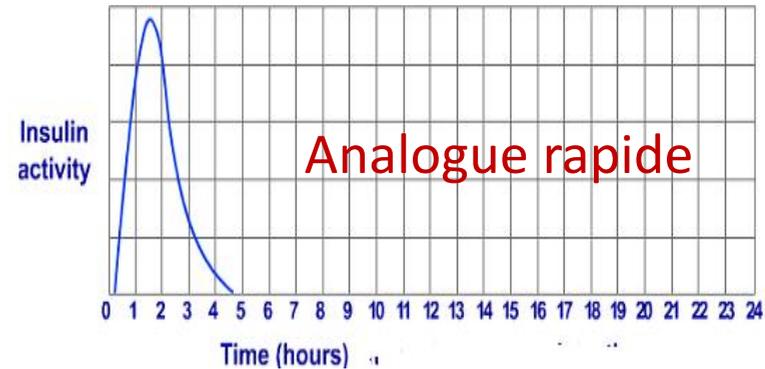
Analogues rapides de l'insuline (3)

- Insuline dite **glulisine** (Apidra[®]),
- Remplacement de l'asparagine en B3 par de la lysine,
- et de la lysine en B29 par l'acide glutamique.



Les analogues rapides de l'insuline

- aspect limpide
- Délai d'action : 5 à 10 min
- Pic d'action : 30 min à 1h30
- Durée d'action : 4 à 6 h
- Pas de délai entre l'injection et le repas, effet hypoglycémiant plus rapide et plus court.
- Evitent les hypoglycémies tardives
- Présentations : cartouches, stylos, flacons



Nom	Laboratoire
Humalog (lispro)*	Lilly
Novorapid/Fiasp (aspart)	Novo Nordisk
Apidra (glulisine)	Sanofi

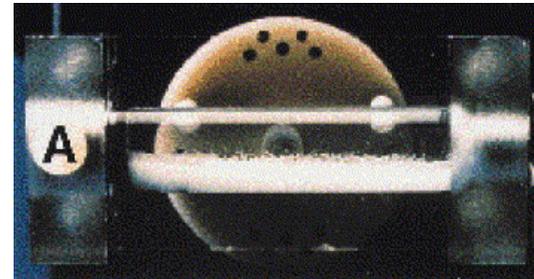


* 100 et 200 UI/mL

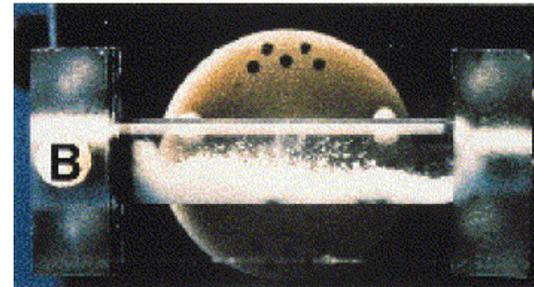
Insulines basales intermédiaires

NPH = Neutral Protamine Hagedorn

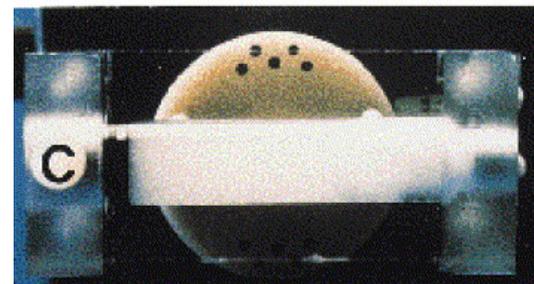
- la **protamine** fixe l'**insuline humaine** dans un rapport 1/1
- l'insuline humaine est libérée progressivement
- Il s'agit de **suspensions**



Après 24h
de
sédimentation



Après 7
retournements

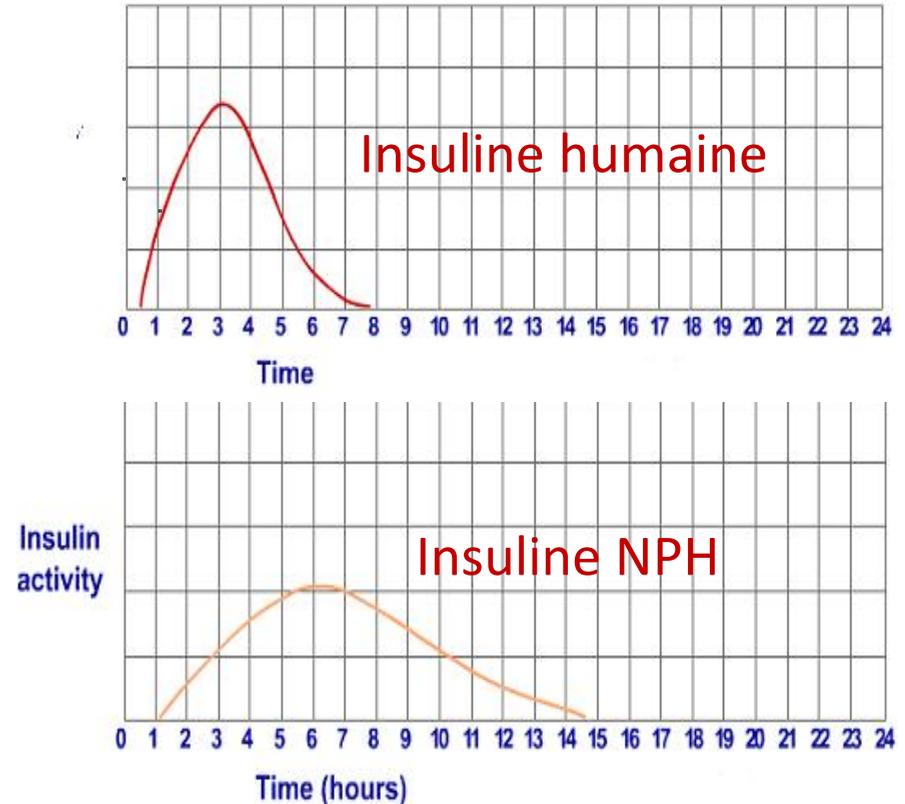


Après 20
retournements



L'insuline NPH à durée intermédiaire

- NPH : Neutral Protamin Hagedorn
- Aspect laiteux : suspension
- Délai d'action : 1 h
- Pic d'action : 3 à 6 h
- Durée d'action : 14 ± 2 h
- Existe sous forme de mélanges
- Présentations : cartouches, flacons et stylos



Nom	Laboratoire
Umuline NPH	Lilly
Insulatard	Novo Nordisk

Insulines lentes

- Détemir (Levemir[®]) plateau sur 18h
- Glargine (Lantus[®], biosimilaires Toujéo^{*}) plateau sur 24h
- Dégludec (Trésiba[®]***) plateau sur 42h

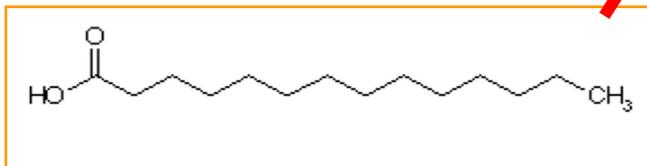
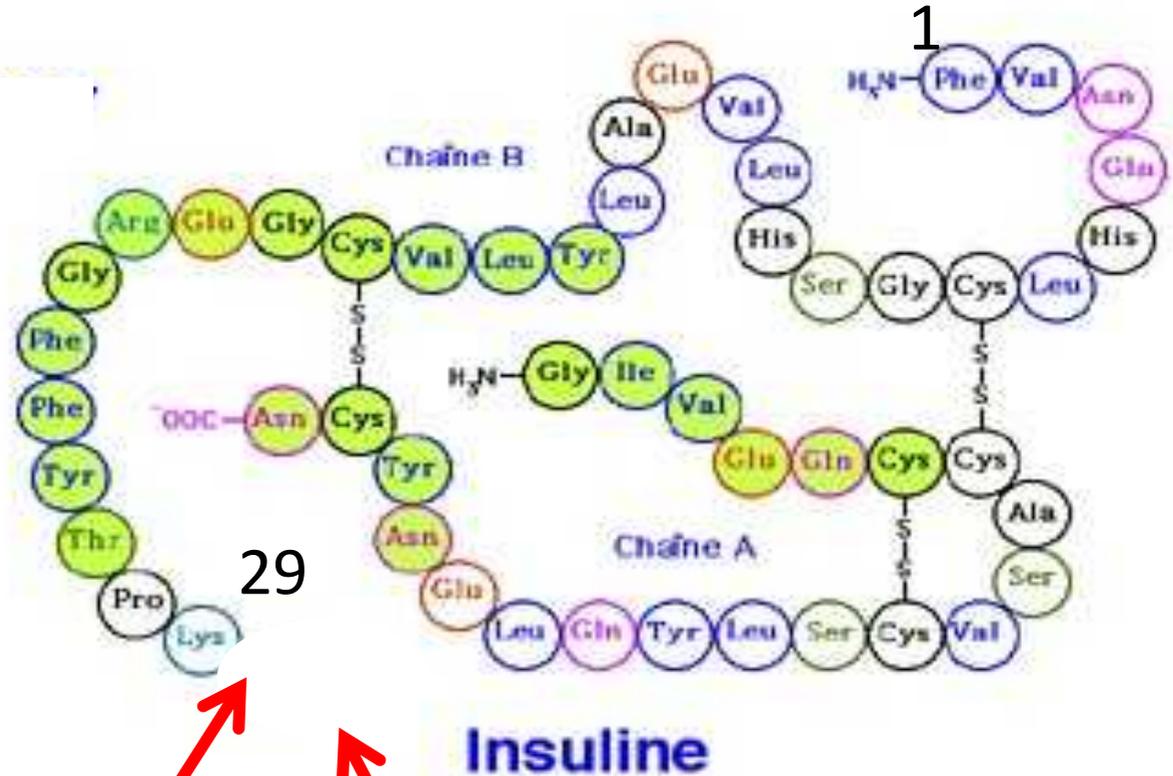


*** Lantus 100 UI/mL, Toujéo 300 UI/mL ; ** 100 et 200 UI/mL**

Objectifs : réduire la variabilité
éviter les hypoglycémies nocturnes

Insuline lente (1)

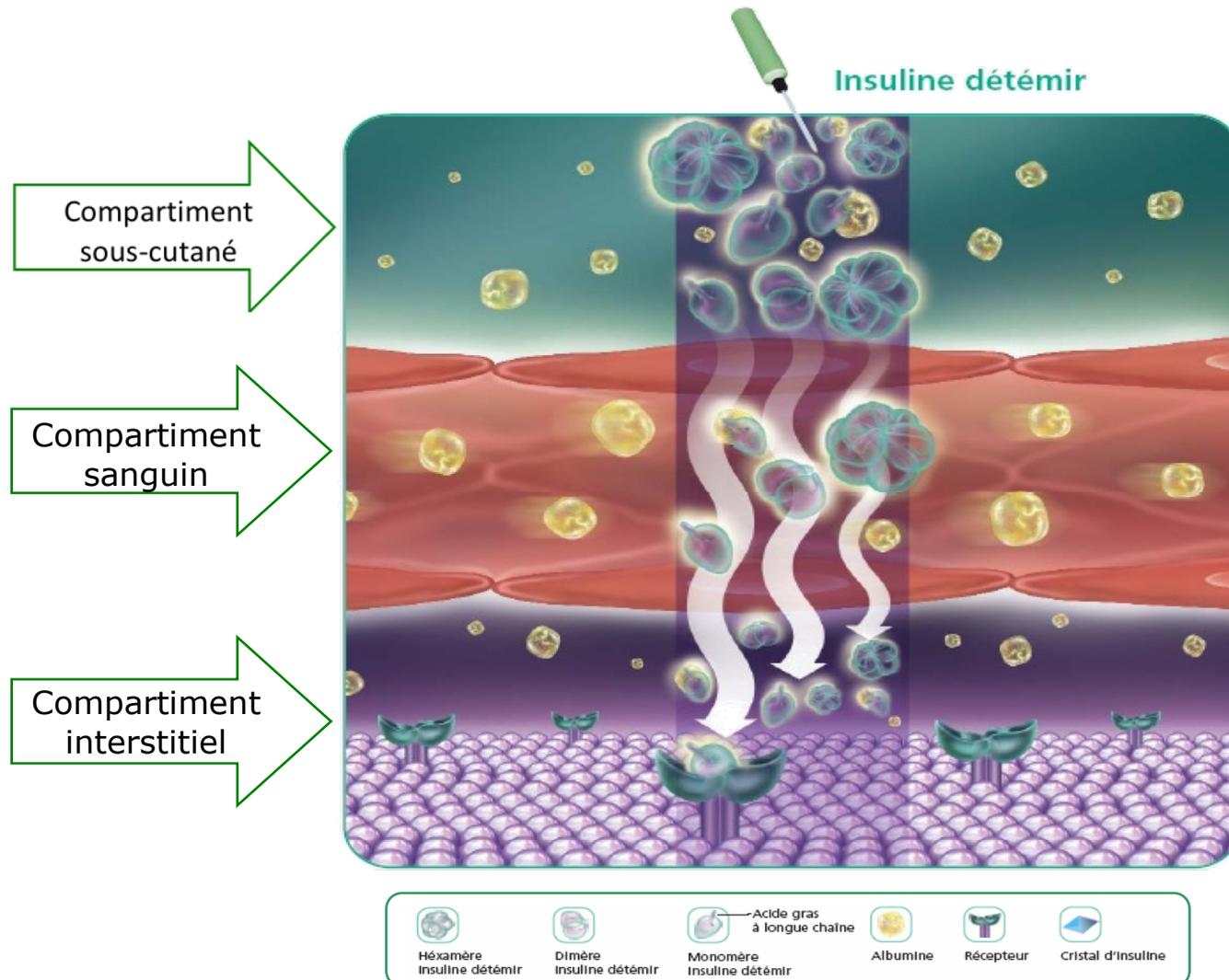
Insuline Détémir : **Levemir®**



Acide myristique

Absence de thréonine en B 30

Insuline Détémir : Levemir®



- Liaison réversible à l'albumine ⁽¹⁾
- Utilisation des 3 compartiments de l'organisme comme réservoirs physiologiques⁽¹⁾
- Profil d'action plus prévisible que l'insuline NPH ⁽²⁾
- Variabilité d'absorption intra-individuelle plus faible avec Levemir®

1 • Havelund S et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long acting, acylated analog of human insulin. Pharm Res 2004; 21 (8): 1498-1504.

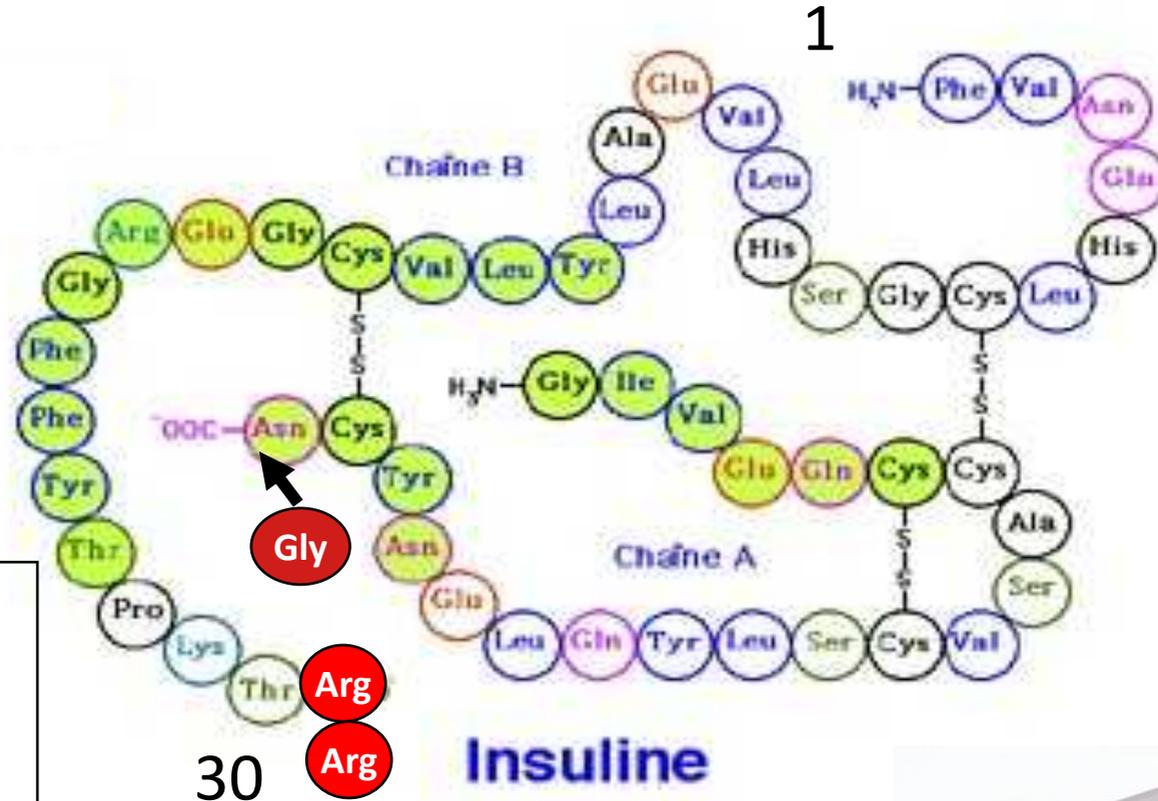
2 • RCP Levemir®

Insuline lente (2)

Insuline Glargine : Lantus®

Remplacement
asparagine
par glycine en A21
Hexamères +
stables

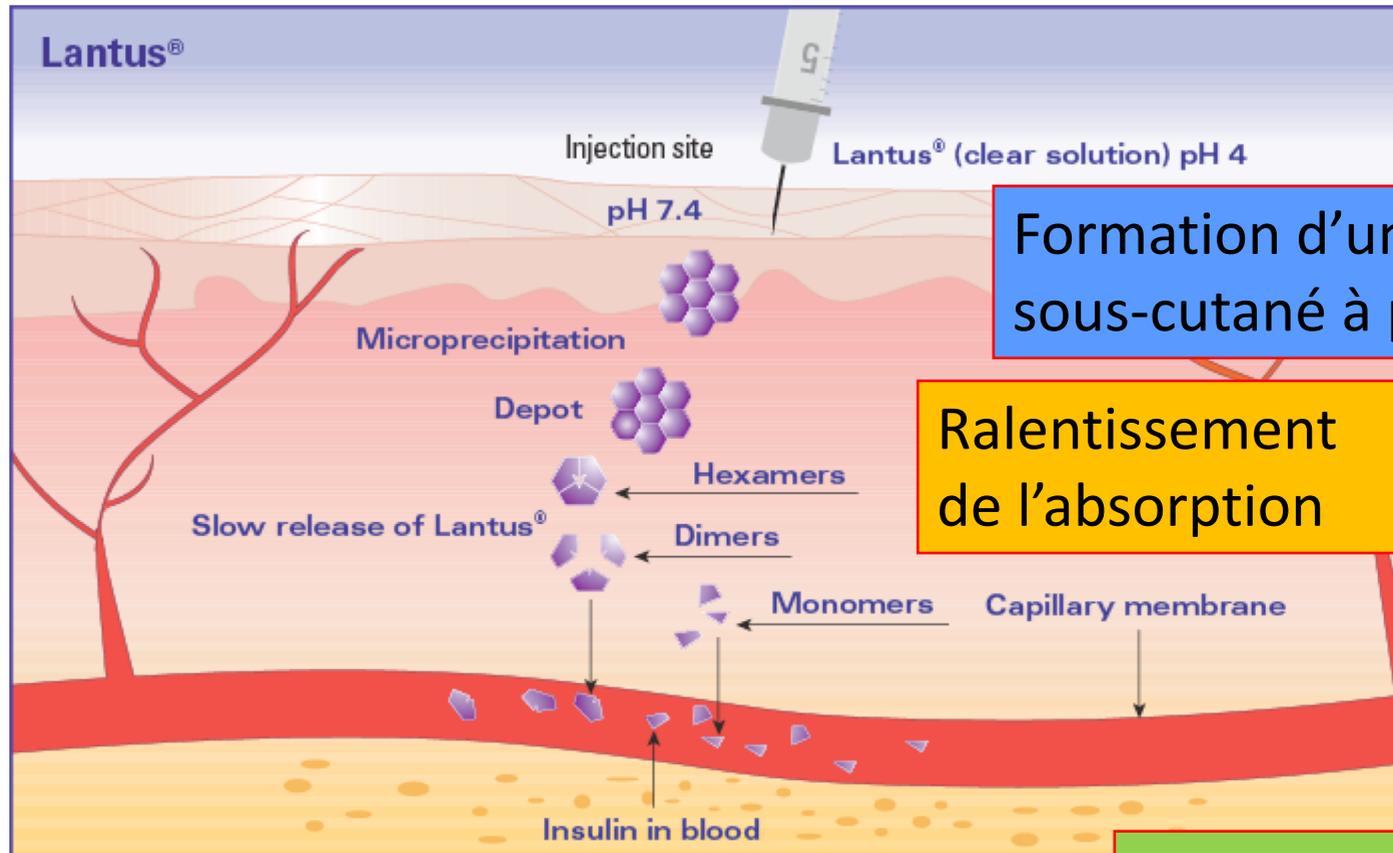
Ajout de
2 arginines en B30
→ augmente le pt
isoélectrique



Solution limpide – hexamères
Précipite dans le tissu sous cutané



Insuline Glargine : Lantus®



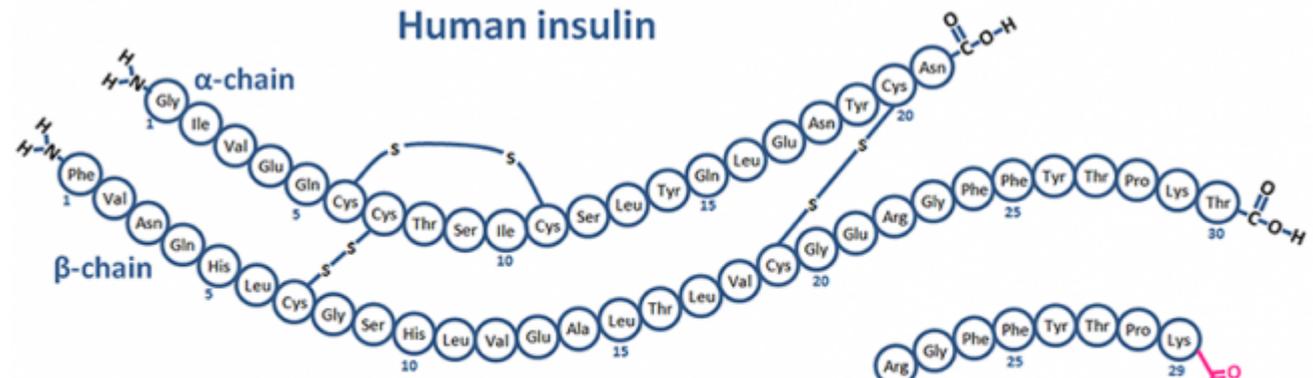
Formation d'un dépôt sous-cutané à pH neutre

Ralentissement de l'absorption

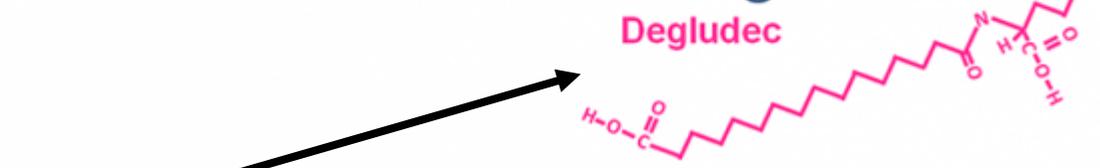
Prolongation de la durée d'action 25

Insuline lente (3)

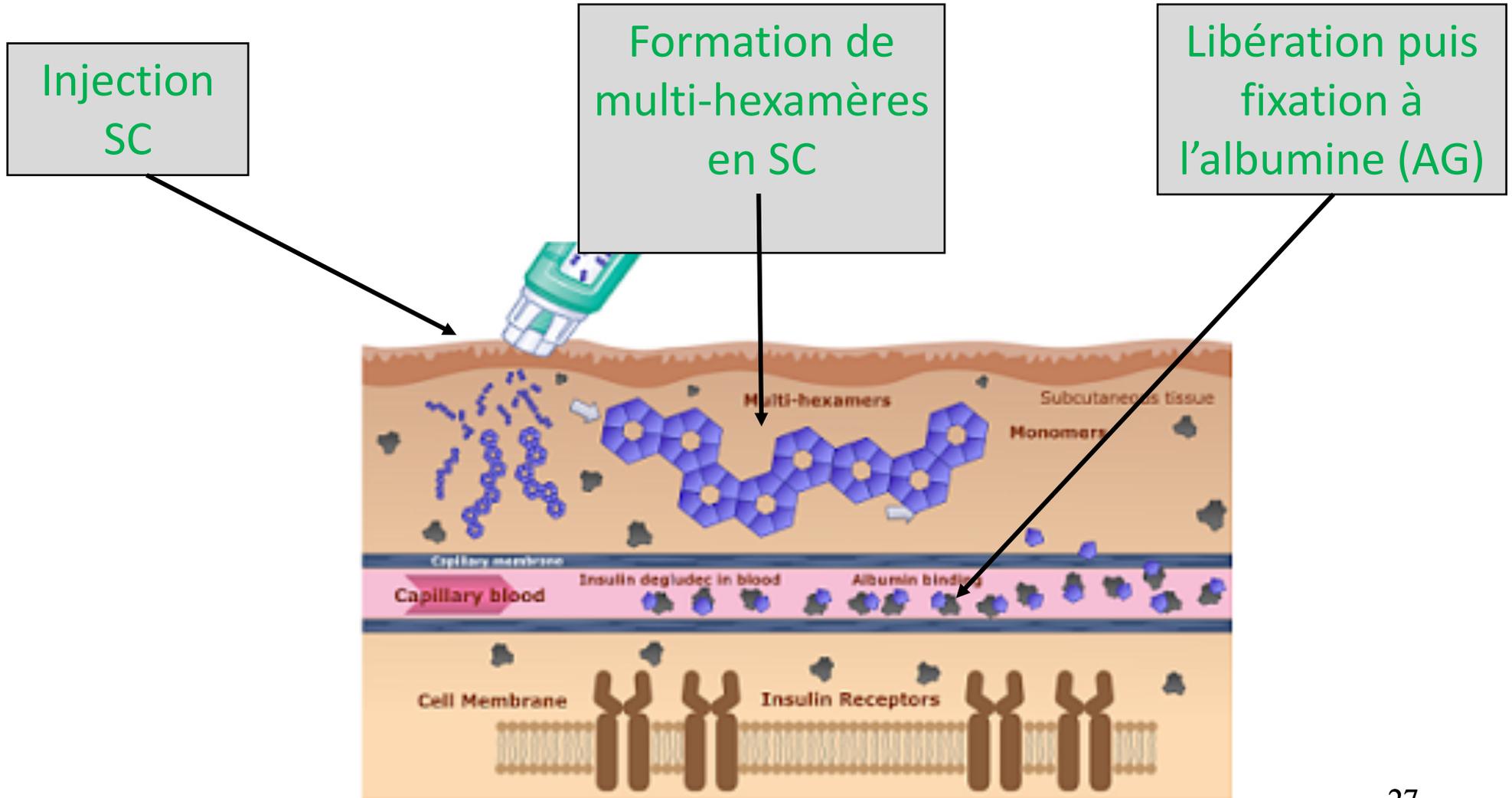
Insuline Dégludec : Tresiba®



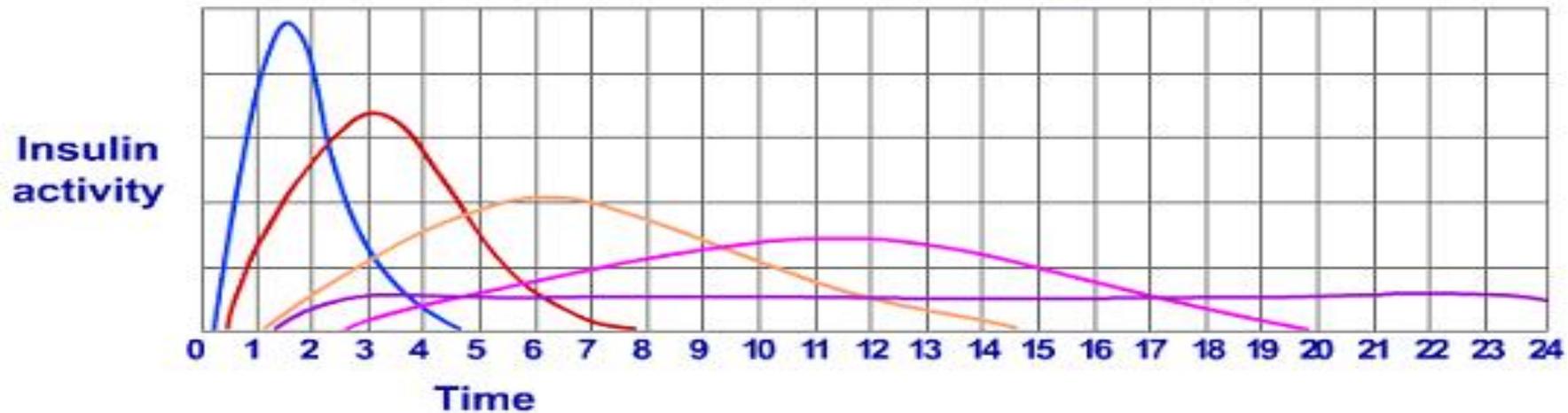
Remplacement
Thréonine B30
par acide
glutamique+l'acide
hexadécanedioïque



Insuline Dégludec : Tresiba®



Comparaison des différentes insulines

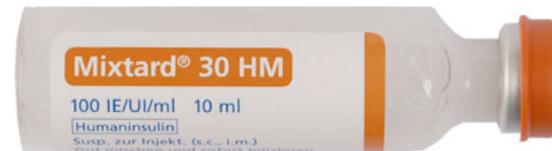


	Délai d'action	Pic d'action	Pic d'action
Analogue rapide	5-10 min	30 min-1,5h	4-6h
Insuline rapide	15-30 min	1-3h	6-8h
Insuline NPH	1h	3-6h	12-16h
Détémir Glargine Dégludec	1,5h	Sans pic	16-18h(détémir) 20-24 h(glargine) 42h (dégludec)

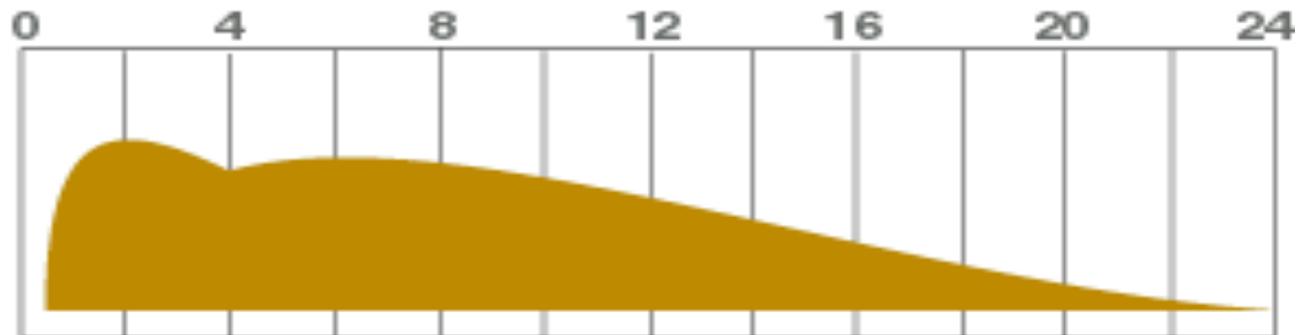
Les mélanges

Insuline humaine rapide + Insuline NPH

- Mixtard[®] 30
- Umuline profil[®] 30 } 30 % rapide/70% NPH
- Mais abandon progressif en faveur des mélanges avec analogues rapides
- Stylos – flacons



MIXTARD 30[®]



Les mélanges avec des analogues rapides

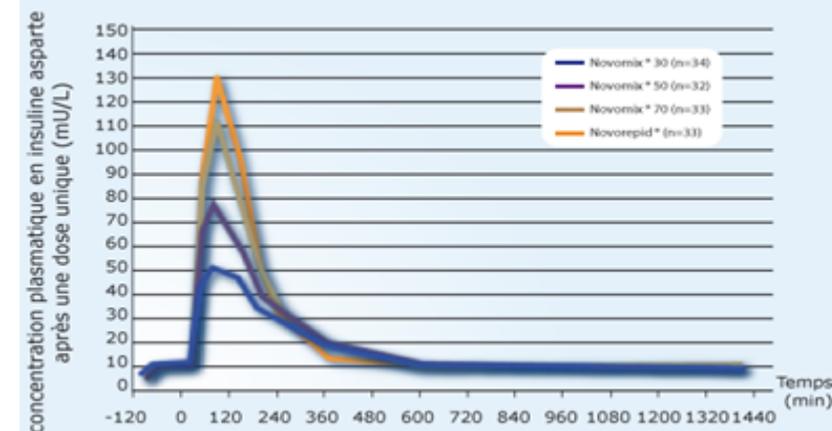
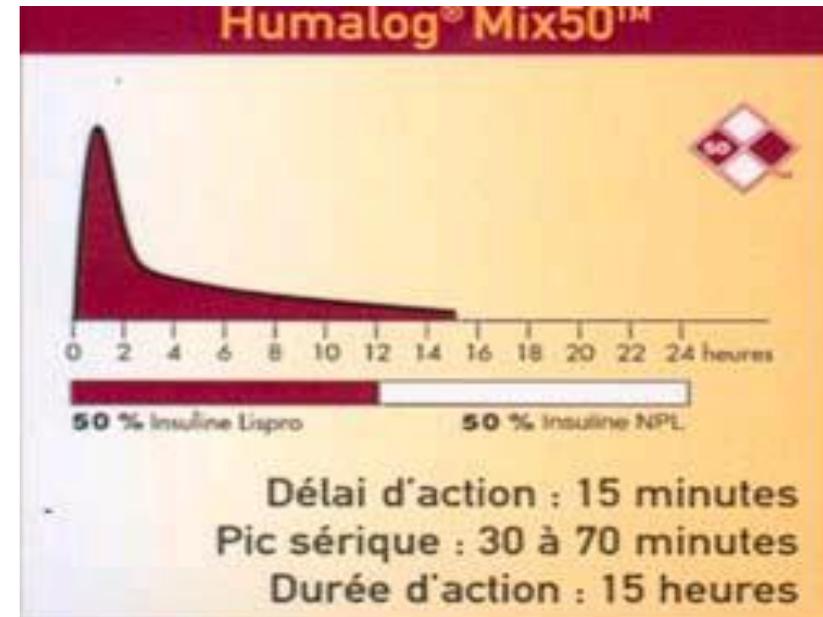
Analogue de l'insuline +
protamine qui ralentit l'action

Meilleure reproductibilité

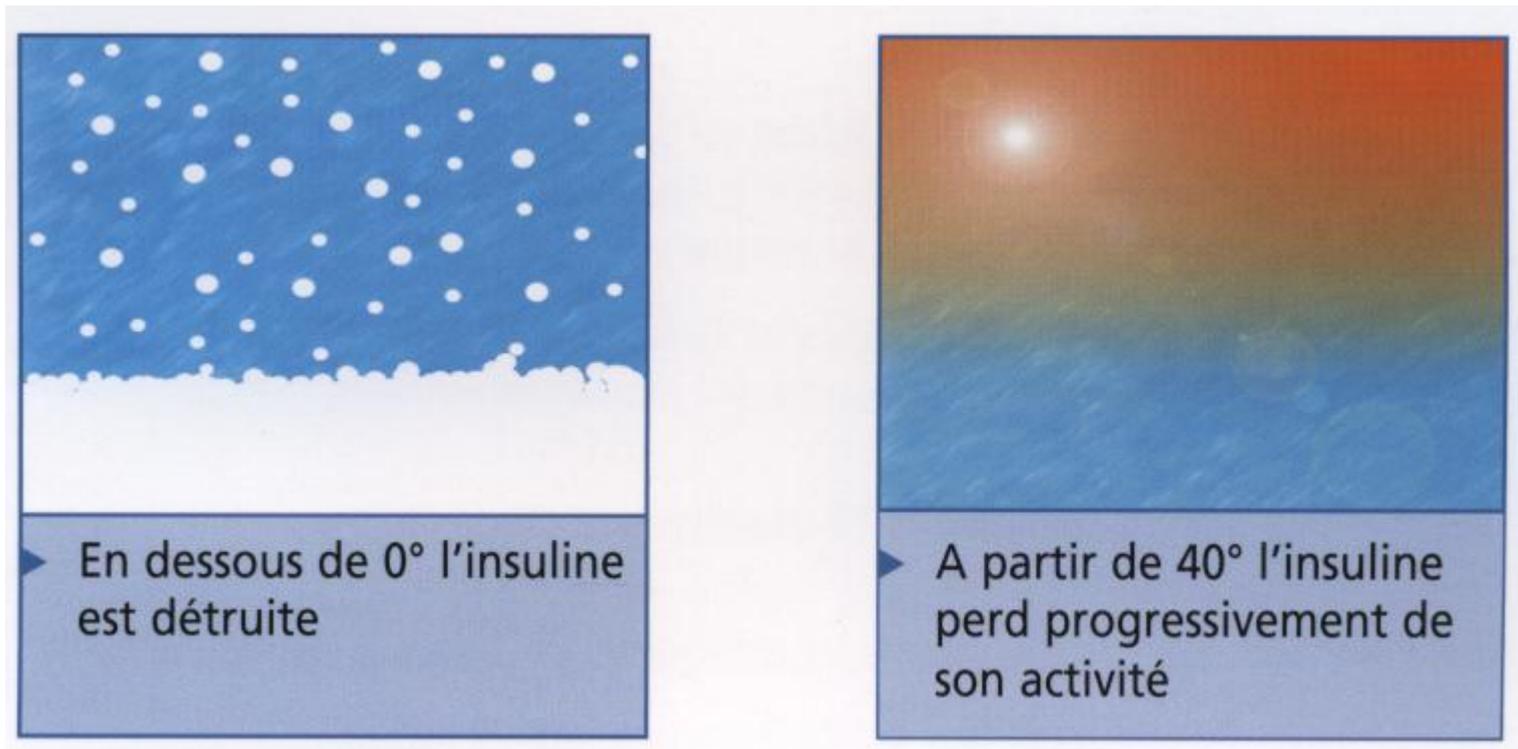
Humalog Mix[®] 25, 50

Novomix[®] 30, 50, 70

→ 25/30/50/70 = % rapide



Insuline : Conservation



Conserver dans le **bac à légumes du réfrigérateur** et non dans la porte pour éviter une perte d'efficacité par agitation intempestive

Insuline : Conservation

	Présentation	Durée de conservation	Température de conservation
Avant 1 ^{ère} utilisation	cartouches, stylos, flacons	jusqu'à péremption	+2° à +8° C
Après ouverture	cartouche, stylos	4 semaines	<ul style="list-style-type: none">• température ambiante (<25° C)• abris de la lumière
	flacons	6 semaines	

➤ **Il est déconseillé de conserver au frais les insulines une fois ouvertes** afin d'éviter les chocs thermiques risquant d'altérer le produit

Utilisation des insulines

Contenu du cours distanciel

- Matériel d'administration
- Règles d'administration
- Auto-surveillance des glycémies capillaires
- Auto-surveillance de la glycosurie
- Conduite à tenir devant une hypoglycémie
- Prévention des complications aiguës du diabète

4. Stratégie thérapeutique DT1

→ DT1 : insuline avec schéma basal-bolus

→ NB : DT2 = ADO/analogues GLP1 ± insuline

➤ Objectifs :

- mimer la physiologie,
- éviter les complications aiguës,
- prévenir le risque de micro-angiopathies et de macro-angiopathies

4. Stratégie thérapeutique (DT1)

➤ Schéma basal-bolus 4 injections (le plus courant)

Insulines « bolus »

Analogue

Rapide: « pour manger »

**Insuline lente
« pour vivre »**

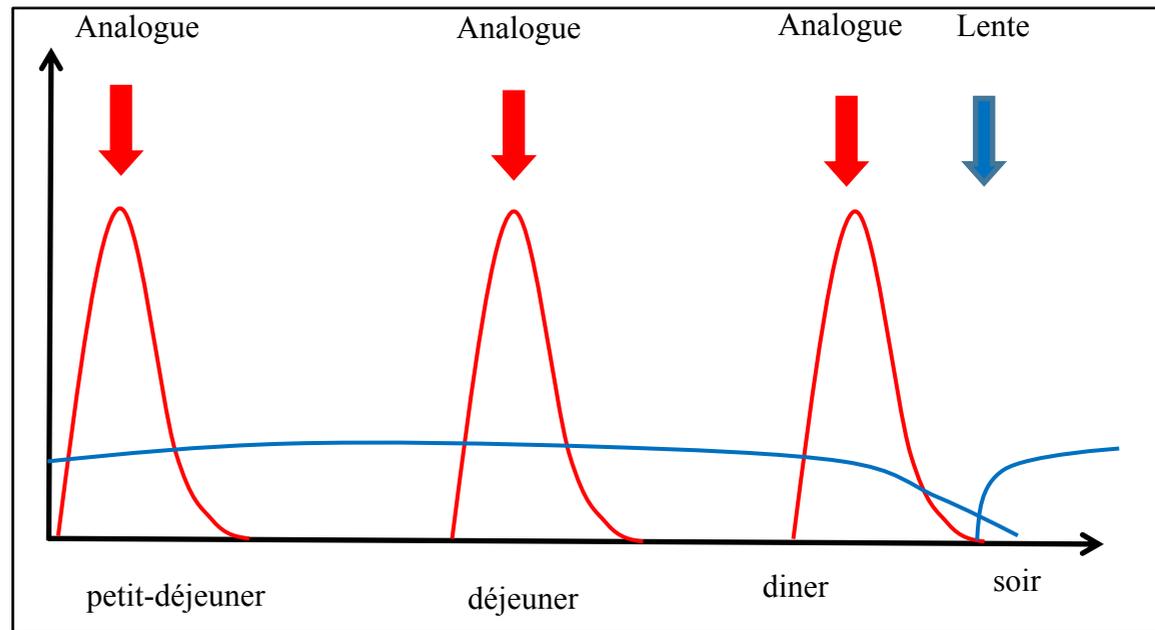
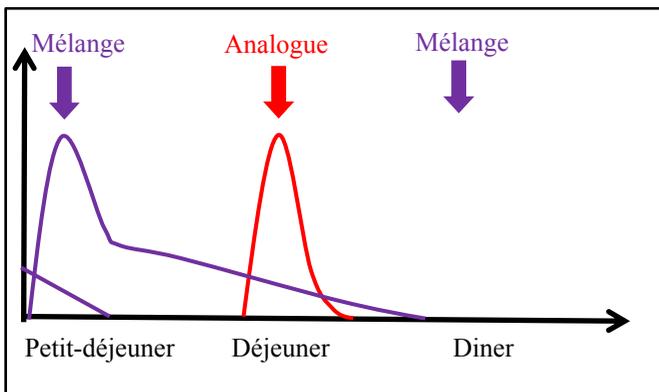


Schéma à 3/5 injections

Ce qu'il faut retenir

- Toujours associer une insuline basale et une insuline rapide
(sauf DT2 en début d'insulinothérapie)
- Adapter le matériel (injection, autosurveillance)
- Education thérapeutique du patient primordiale
- Savoir prendre en charge les hypoglycémie et les complications
aiguës