

# INSULINOTHÉRAPIE

UE 43 : Nutrition, maladies métaboliques- 4<sup>e</sup> année

Pr Patrick Hindlet

2024-2025

# 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

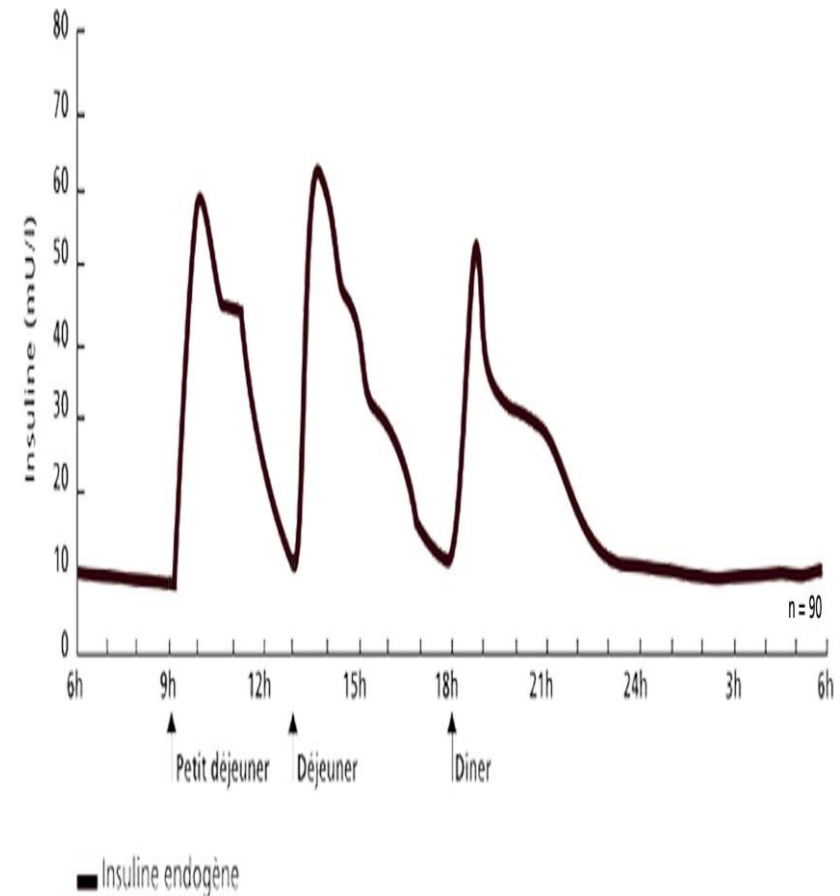
### En continu:

- 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 %



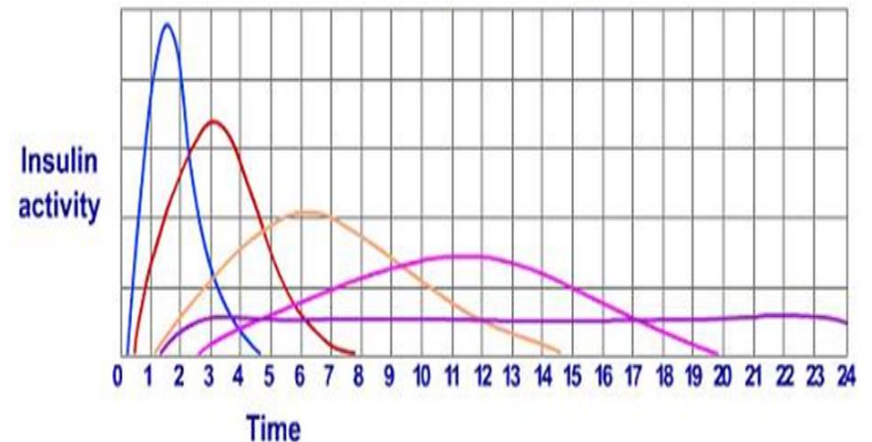
## 3.2. Caractéristiques cinétiques des insulines

3 paramètres pharmacologiques importants permettent de différencier facilement les insulines :

**Début d'action**

**Période d'activité maximale**

**Fin d'action**

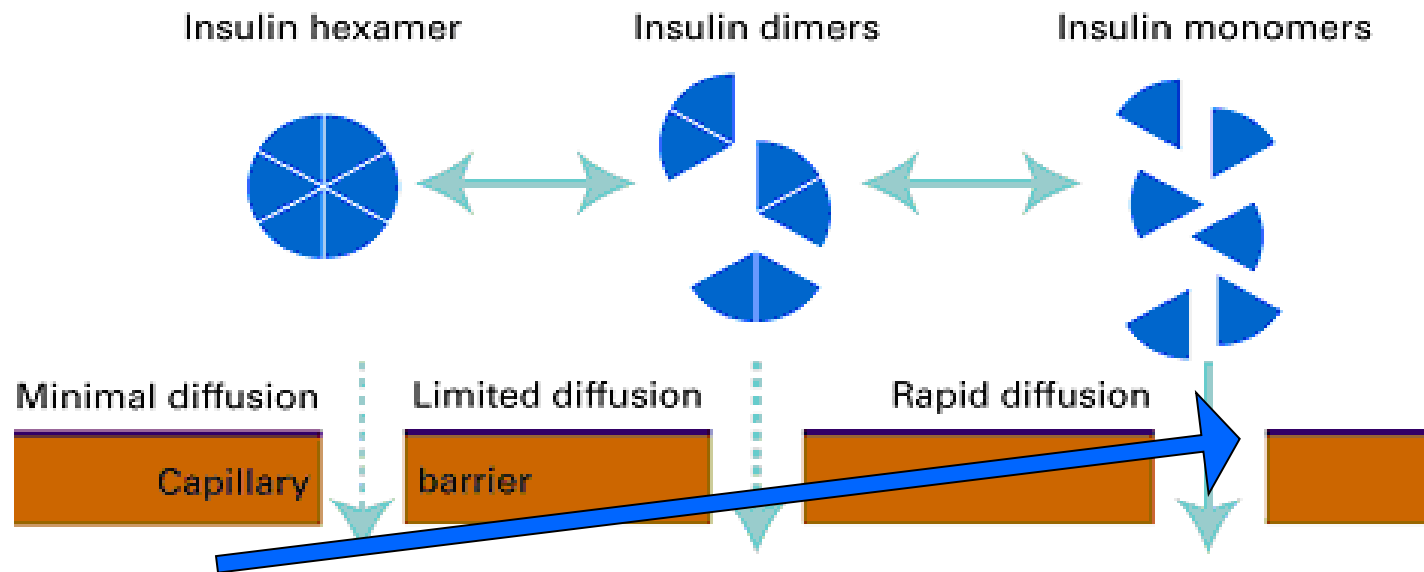


modulation pharmacocinétique



# 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 :

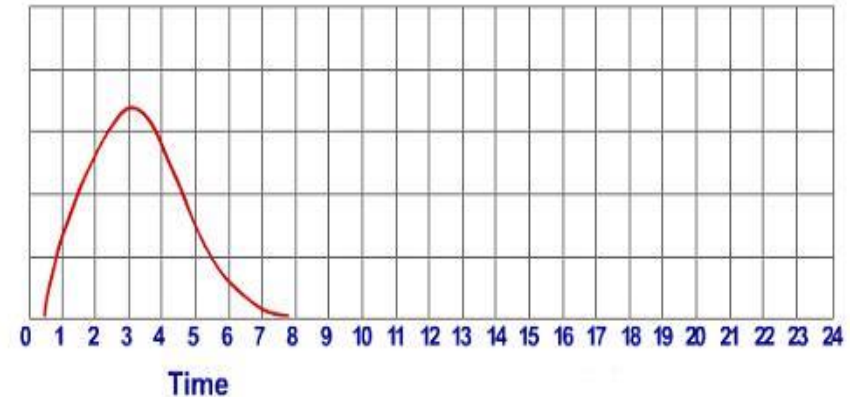
- **Intermédiaires**  
NPH à durée intermédiaire
- **Lentes**  
Insuline glargine (Lantus<sup>®</sup> ou biosimilaires)  
Insuline detemir (Levemir<sup>®</sup>)
- **Ultra Lente**  
Insuline dégludec (Tresiba<sup>®</sup>)

## 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 <sup>®</sup> Rapide	Lilly
Actrapid <sup>®</sup>	Novo Nordisk

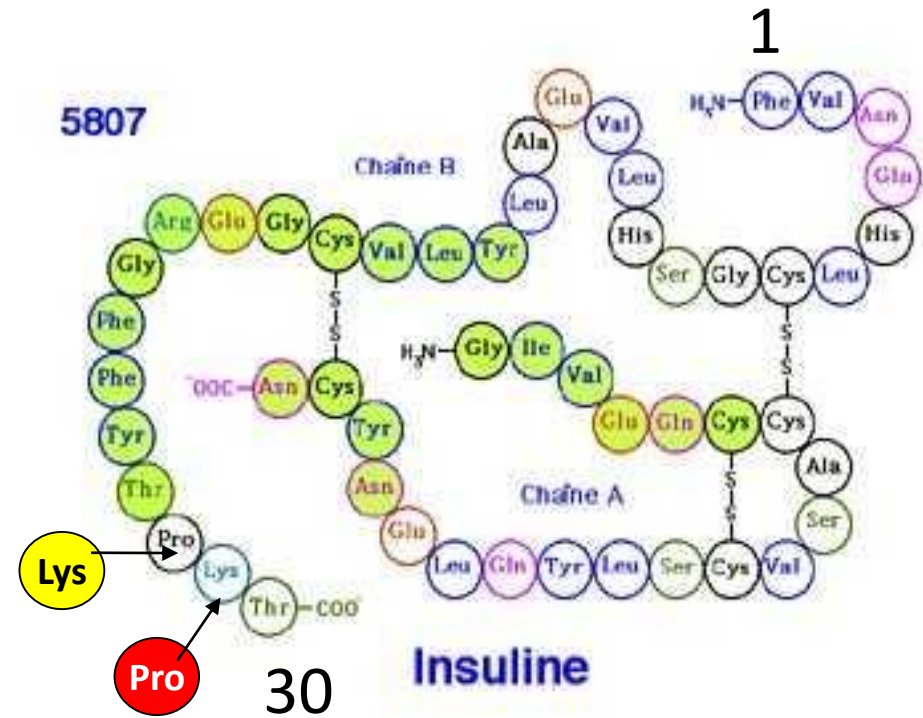
# Inconvénients

- **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  $\beta$  (30AA)**
  - Accélération de l'absorption SC de l'insuline ⇨ **effet immédiat**

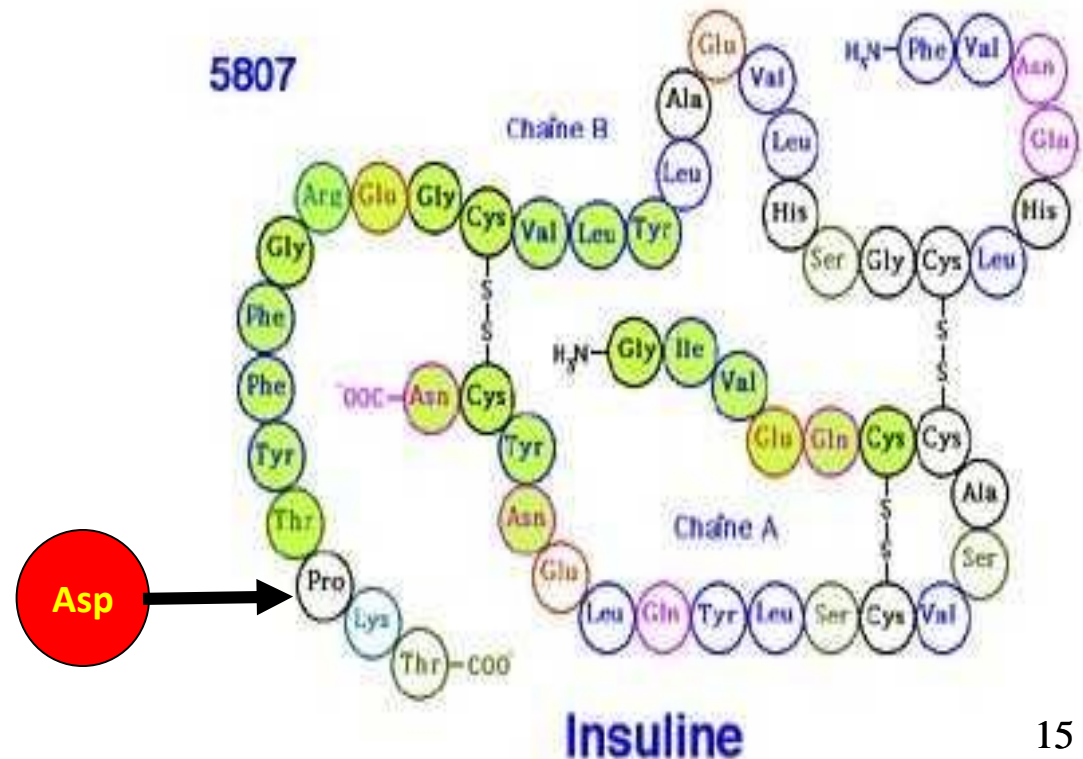
# Analogues rapides de l'insuline (1)

- Insuline **lispro** (Humalog<sup>®</sup>),
- Inversion de la lysine et de la proline en B28-29



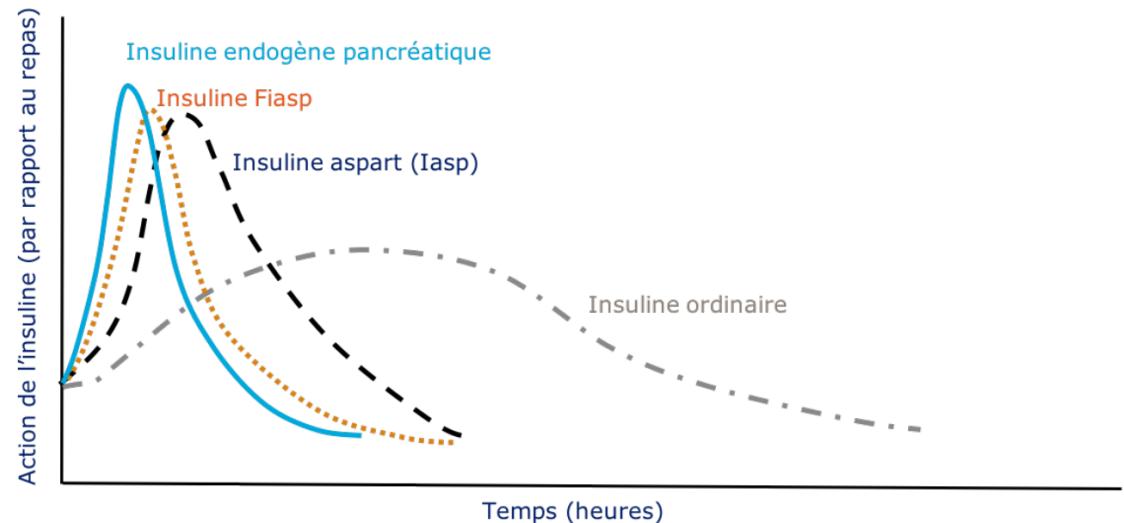
# Analogues rapides de l'insuline (2)

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



# Analogues rapides de l'insuline (2 bis)

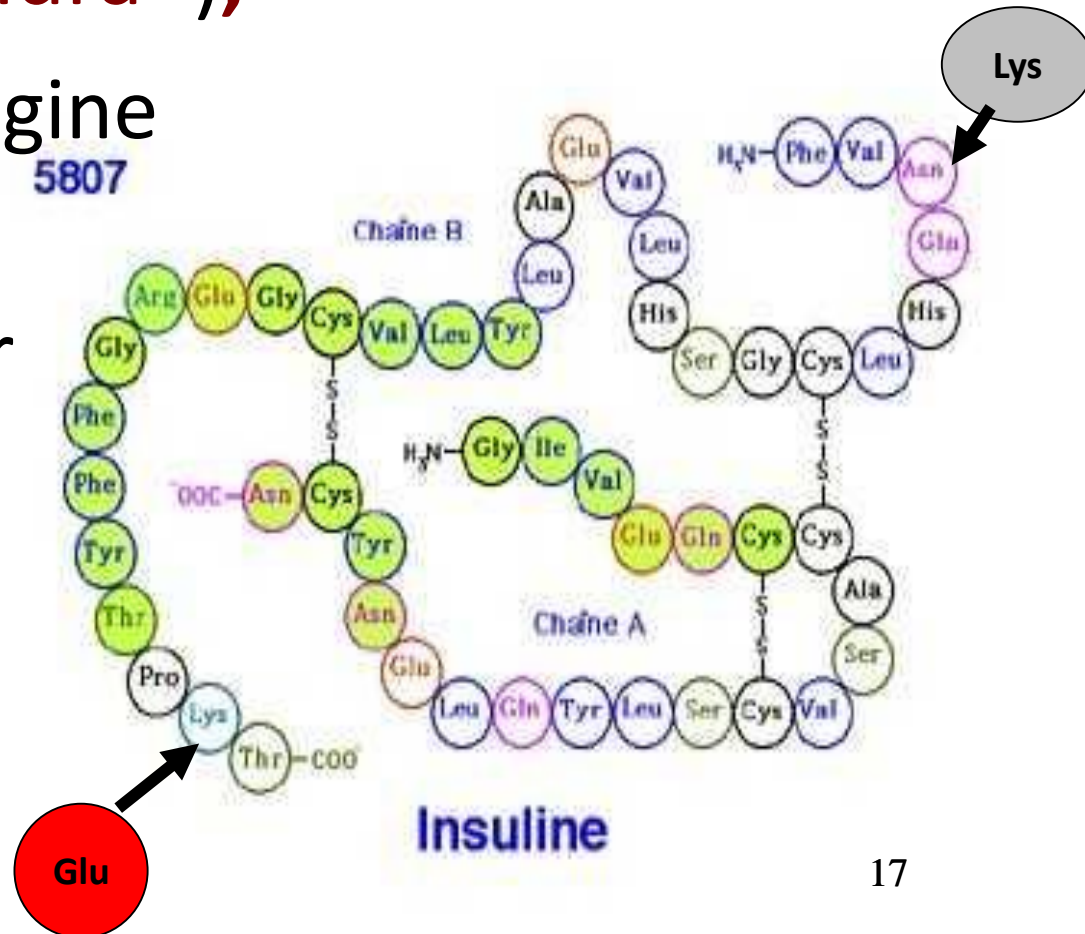
- Insuline **aspart + nicotinamide + arginine** (Fiasp<sup>®</sup>)
- Augmentation de la diffusion sous cutanée
  - Analogue Ultra-rapide ?





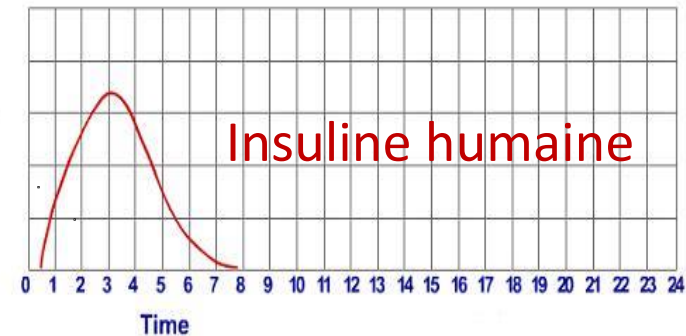
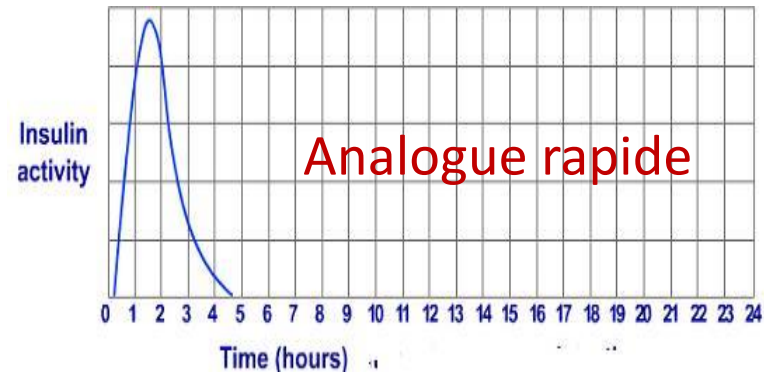
# Analogues rapides de l'insuline (3)

- 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

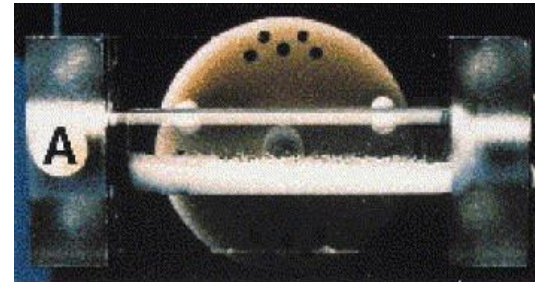


\* 100 et 200 UI/mL

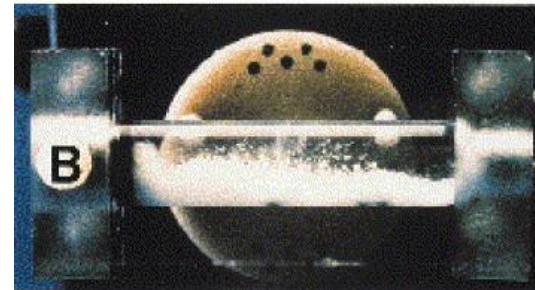
# Insulines basales intermédiaires

**NPH** = Neutral Protamine Hagedorn

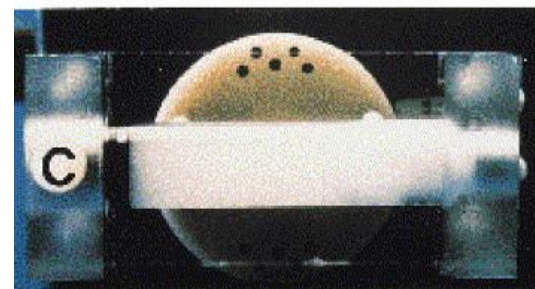
- la **protamine** fixe l'**insuline humaine** dans un rapport 1/1
- l'insuline humaine est libérée progressivement
- Il s'agit de **suspensions**



Après 24h  
de  
sédimentation



Après 7  
retournements

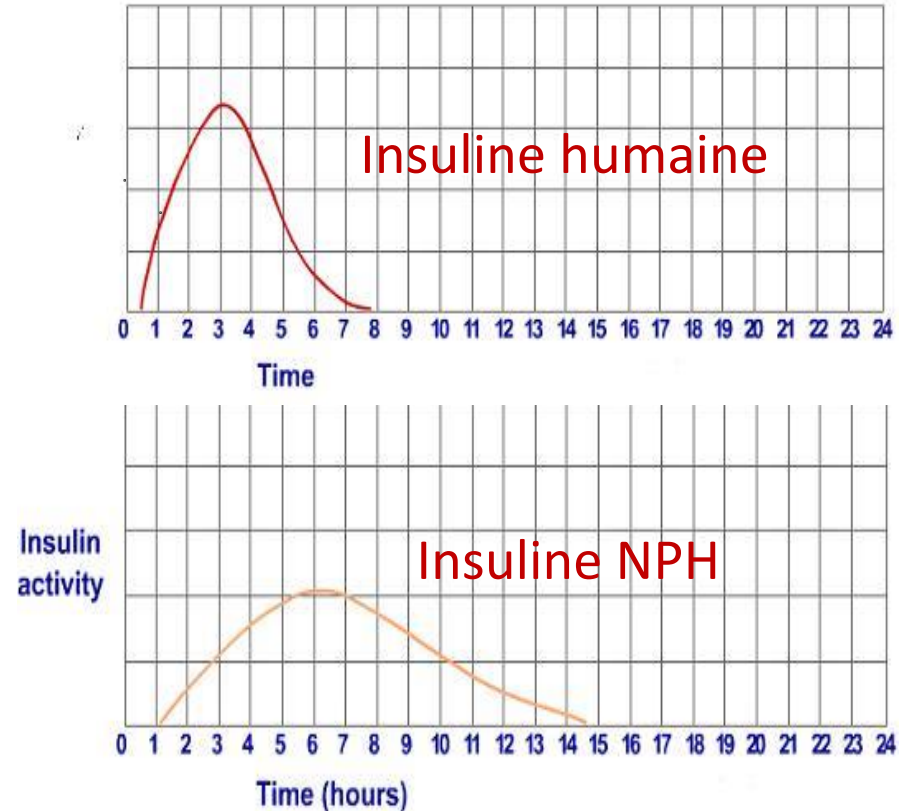


Après 20  
retournements



# 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 :  $14 \pm 2$  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

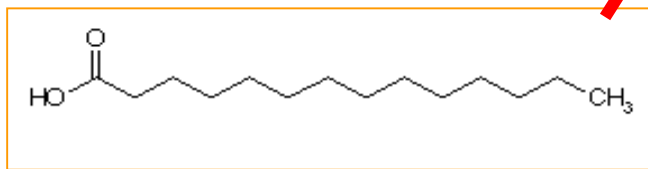
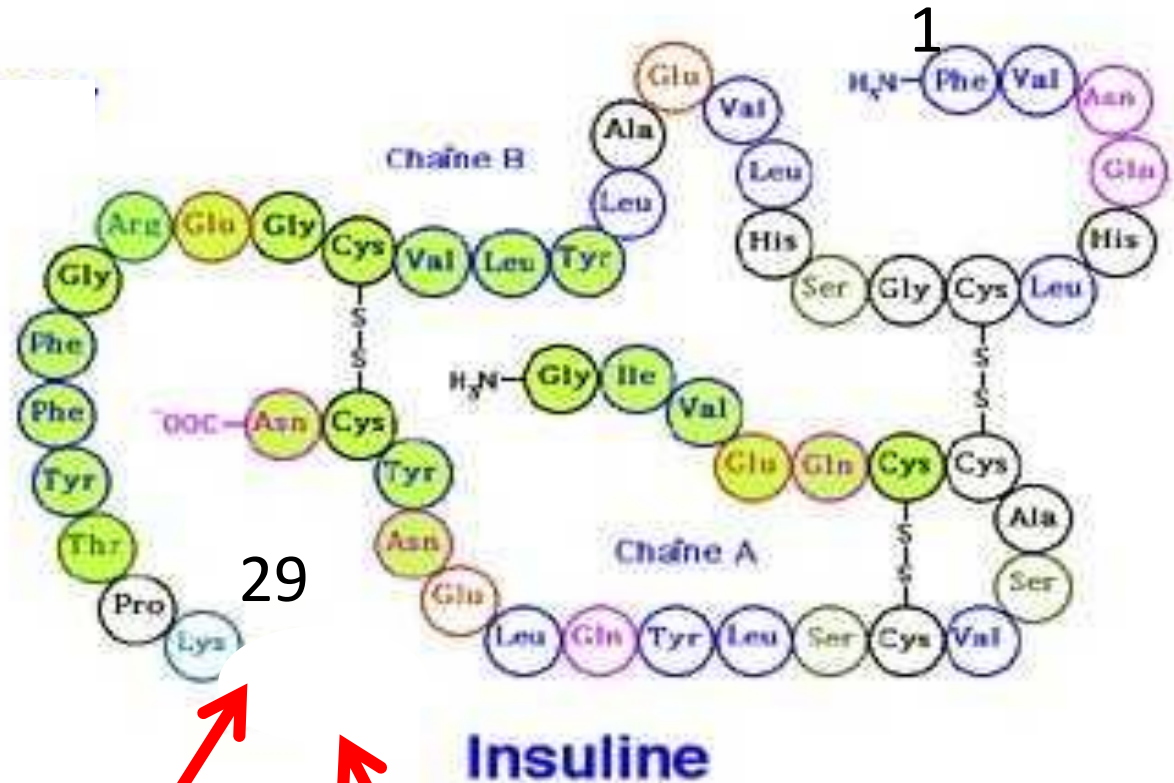


\* Lantus 100 UI/mL, Toujéo 300 UI/mL ; \*\* 100 et 200 UI/mL

**Objectifs** : réduire la variabilité  
éviter les hypoglycémies nocturnes

# Insuline lente (1)

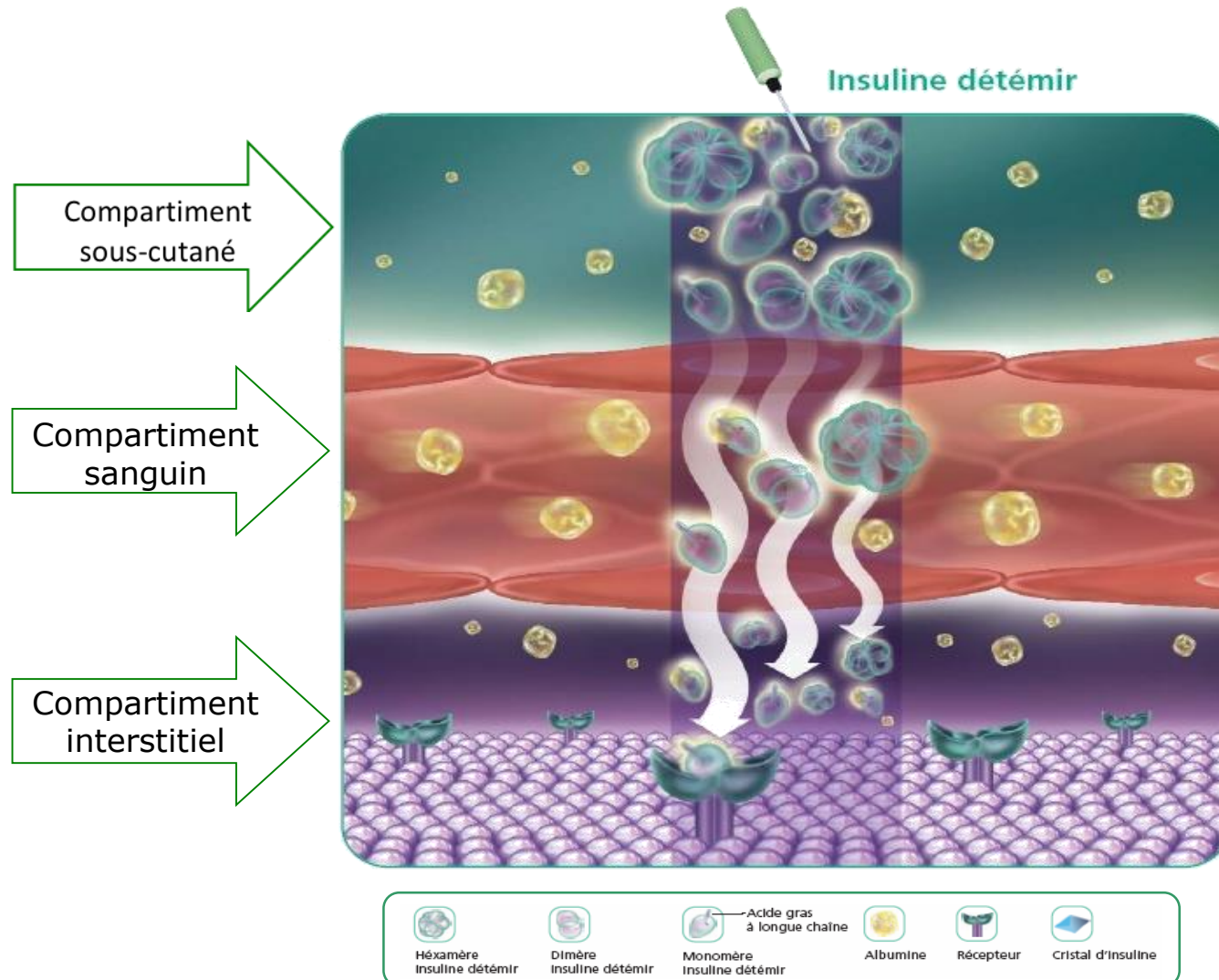
Insuline Détémir : **Levemir®**



**Acide myristique**

**Absence de thréonine en B 30**

# Insuline Détémir : Levemir®



- Liaison réversible à l'albumine <sup>(1)</sup>
- Utilisation des 3 compartiments de l'organisme comme réservoirs physiologiques<sup>(1)</sup>
- Profil d'action plus prévisible que l'insuline NPH <sup>(2)</sup>
- 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.

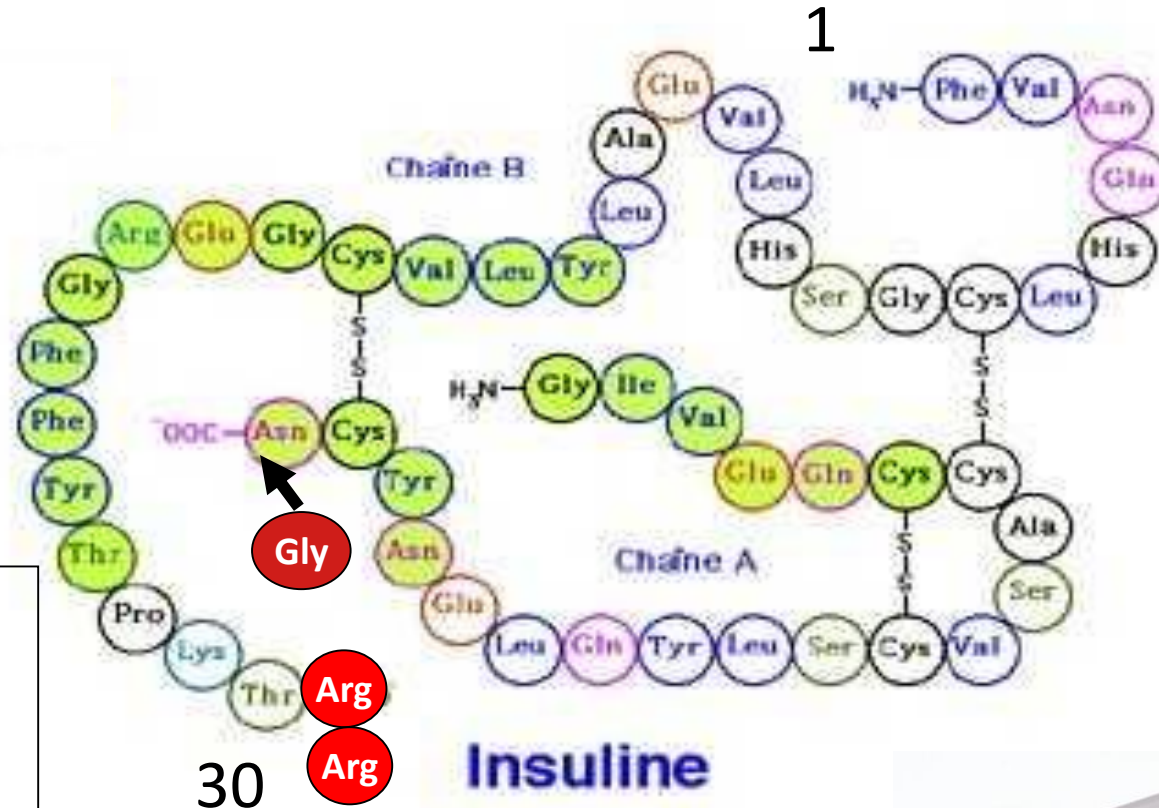
2 • RCP Levemir®

# Insuline lente (2)

Insuline Glargine : **Lantus®**

Remplacement  
asparagine  
par glycine en A21  
Hexamères +  
stables

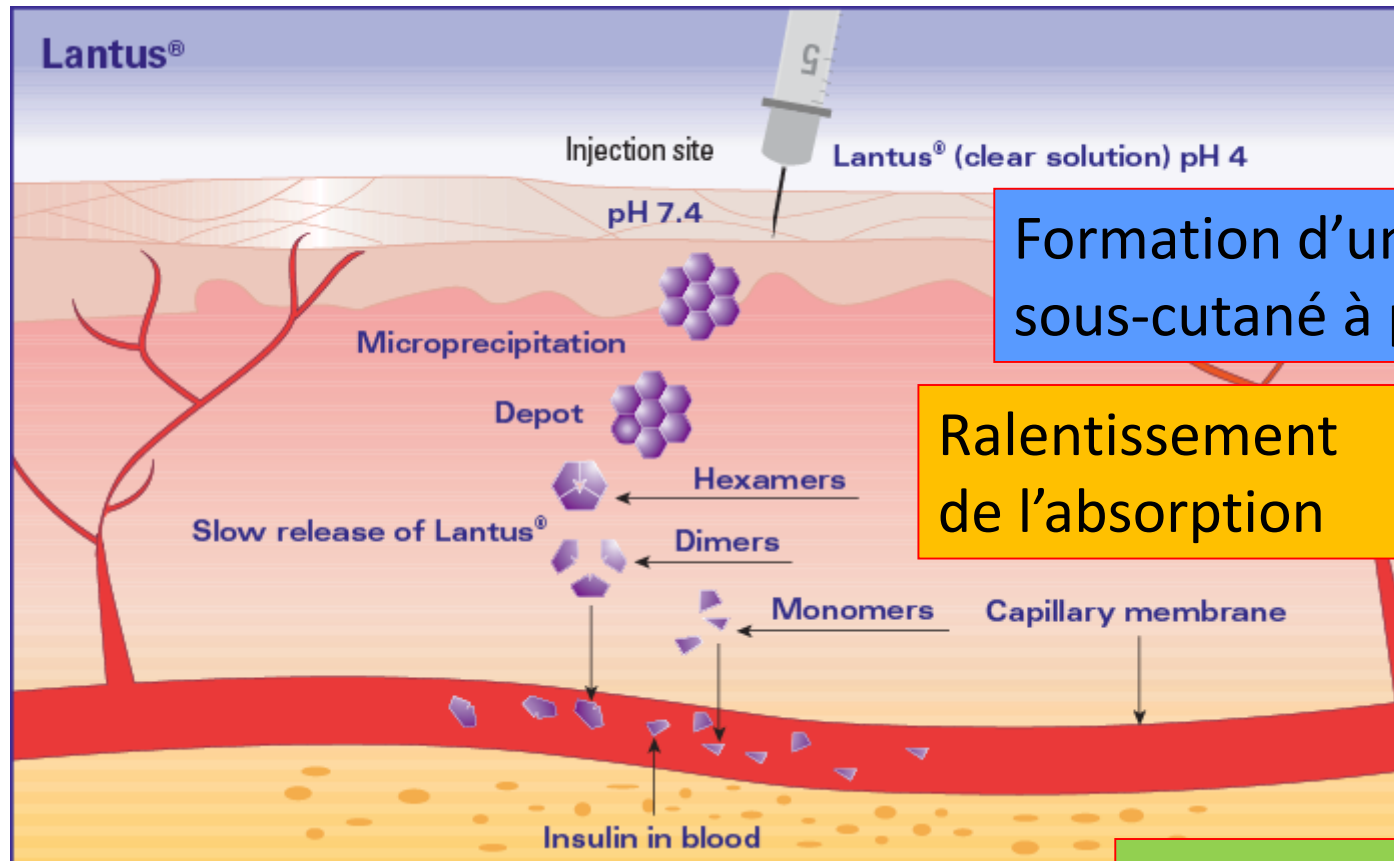
Ajout de  
2 arginines en B30  
→ augmente le pt  
isoélectrique



Solution limpide – hexamères  
Précipite dans le tissu sous cutané



# Insuline Glargine : Lantus®



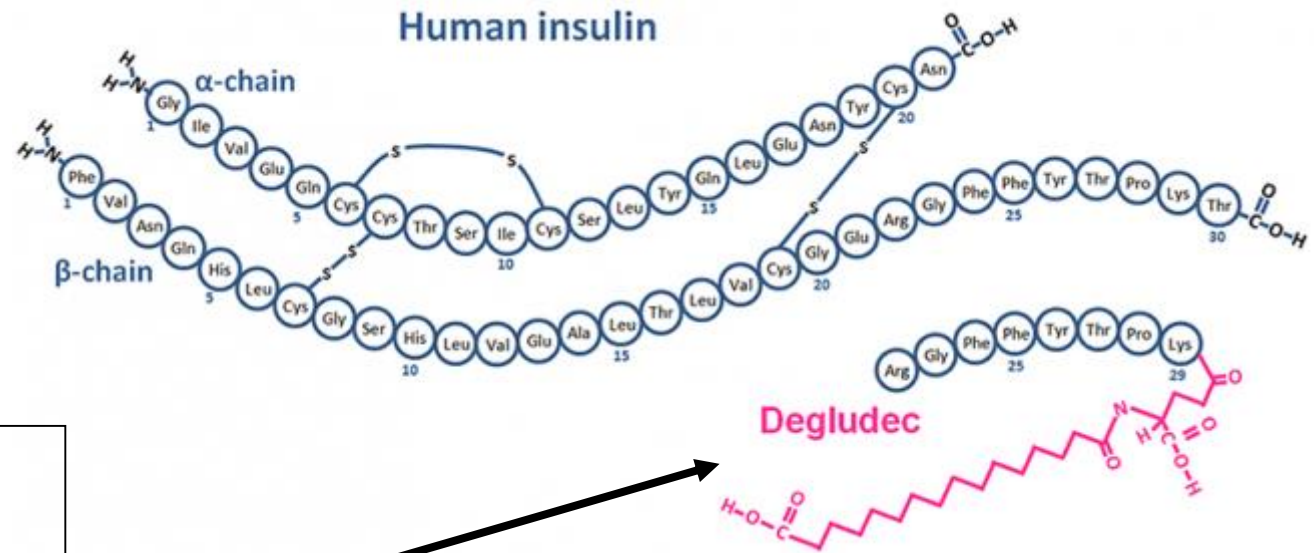
Formation d'un dépôt sous-cutané à pH neutre

Ralentissement de l'absorption

Prolongation de la durée d'action 25

# Insuline lente (3)

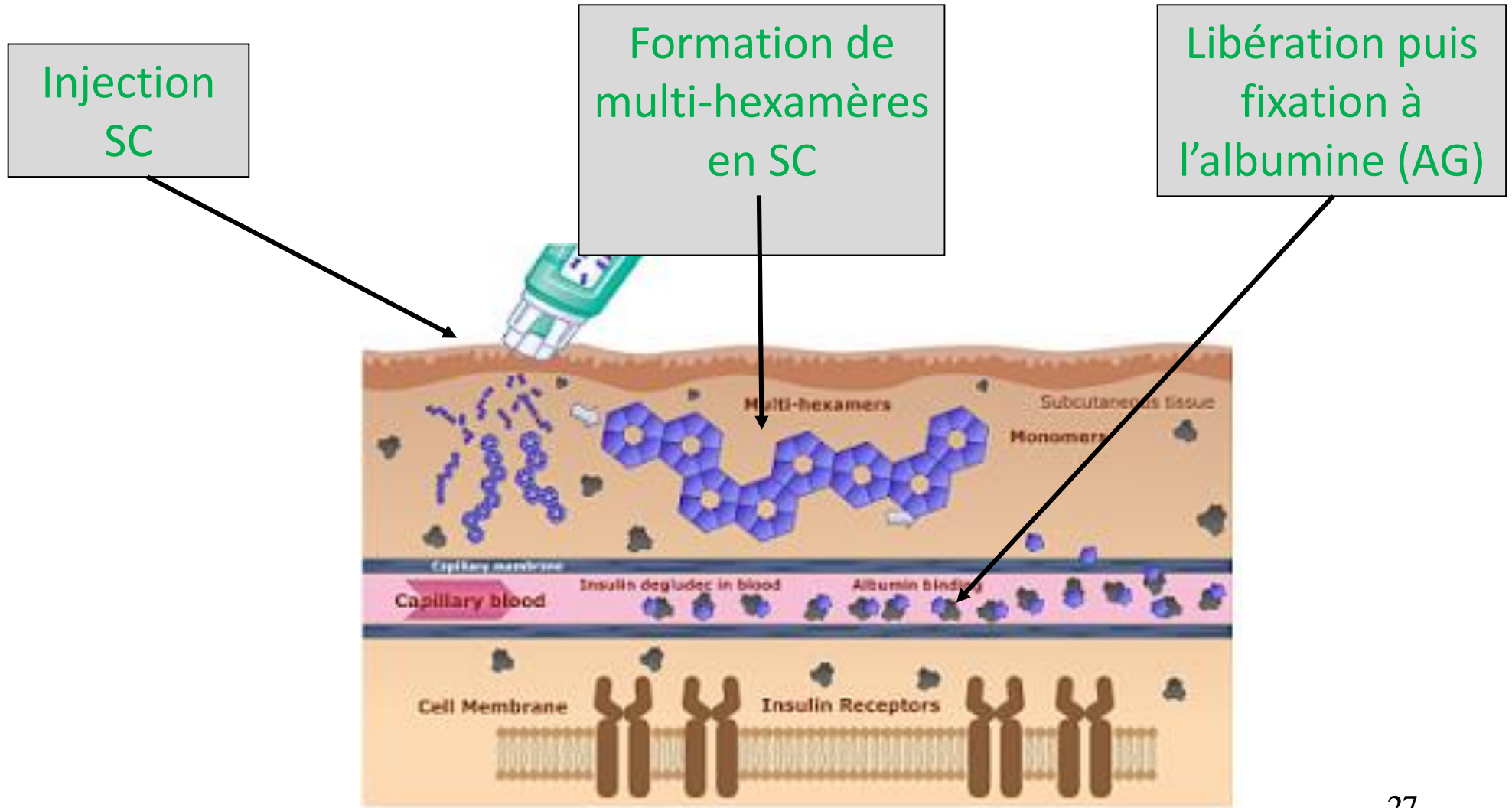
Insuline Dégludec : Tresiba®



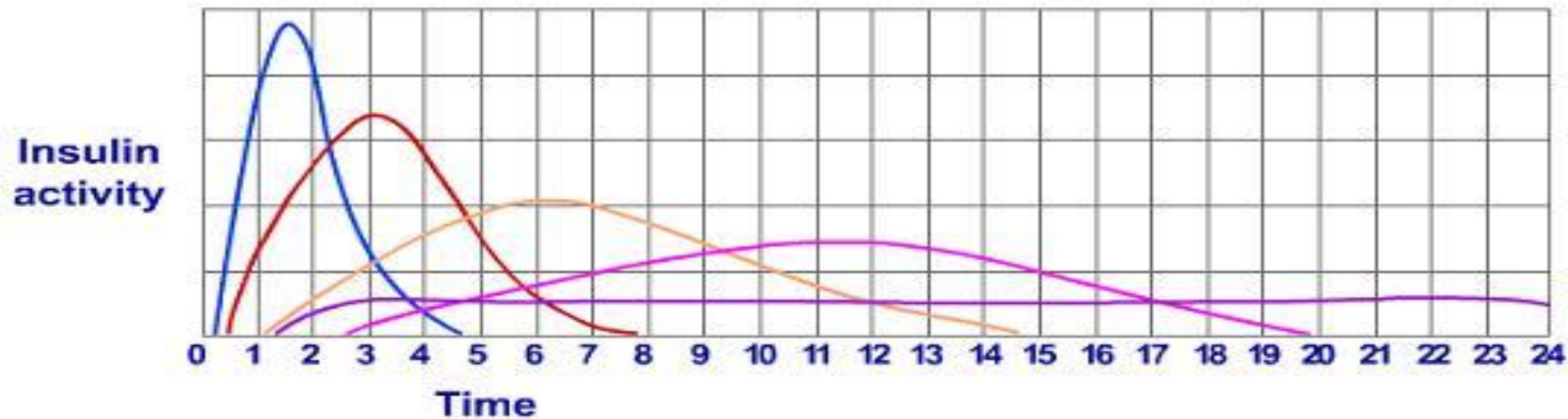
Remplacement  
Thrénine B30  
par acide  
glutamique+l'acide  
hexadécanedioïque



# Insuline Dégludec : Tresiba®



# Comparaison des différentes insulines

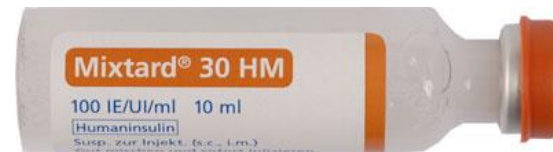


	Délai d'action	Pic d'action	Pic d'action
<b>Analogue rapide</b>	<b>5-10 min</b>	<b>30 min-1,5h</b>	<b>4-6h</b>
<b>Insuline rapide</b>	<b>15-30 min</b>	<b>1-3h</b>	<b>6-8h</b>
<b>Insuline NPH</b>	<b>1h</b>	<b>3-6h</b>	<b>12-16h</b>
<b>Détémir Glargine Dégludec</b>	<b>1,5h</b>	<b>Sans pic</b>	<b>16-18h(détémir)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

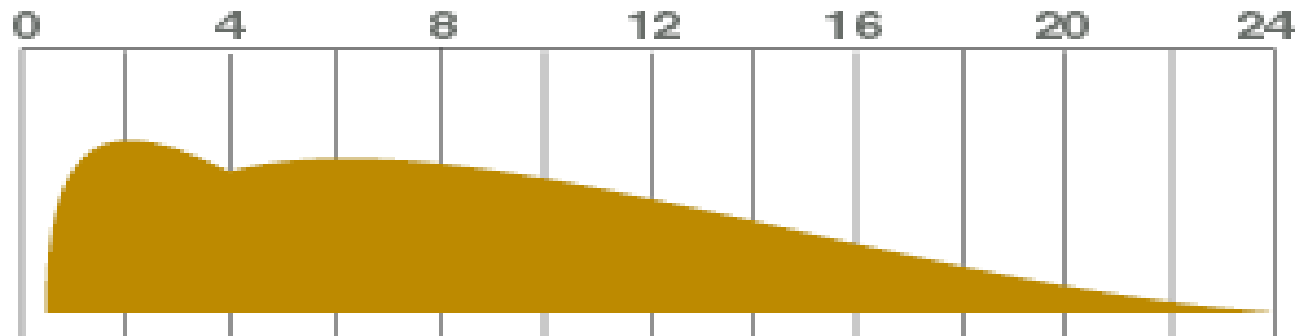
# Les mélanges

## Insuline humaine rapide + Insuline NPH

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



MIXTARD 30<sup>®</sup>



# Les mélanges avec des analogues rapides

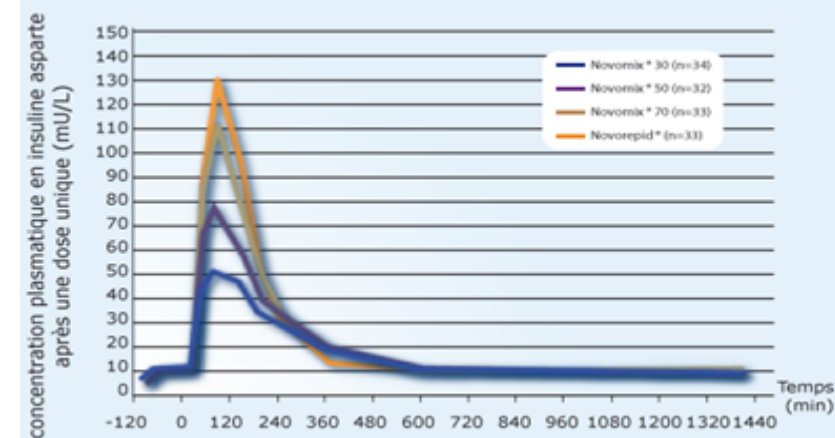
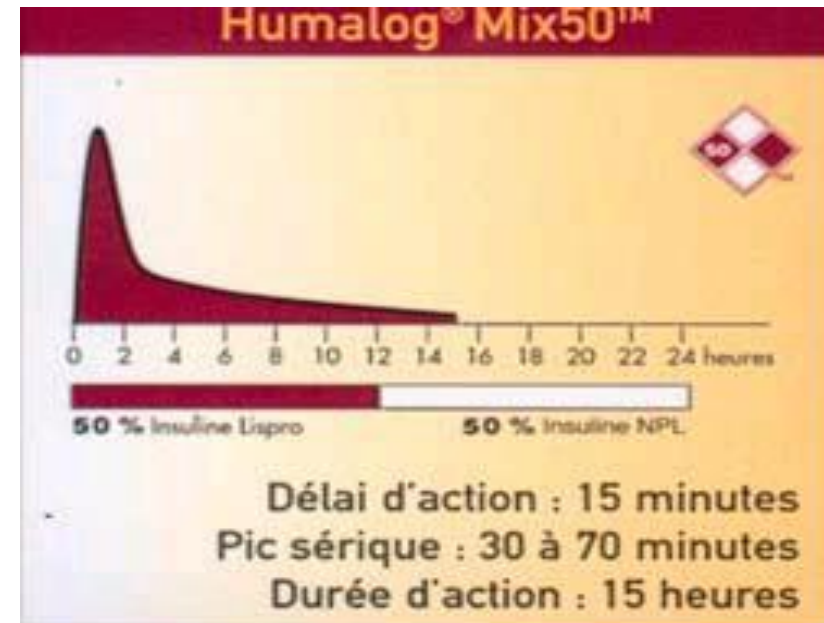
Analogue de l'insuline +  
protamine qui ralentit l'action

Meilleure reproductibilité

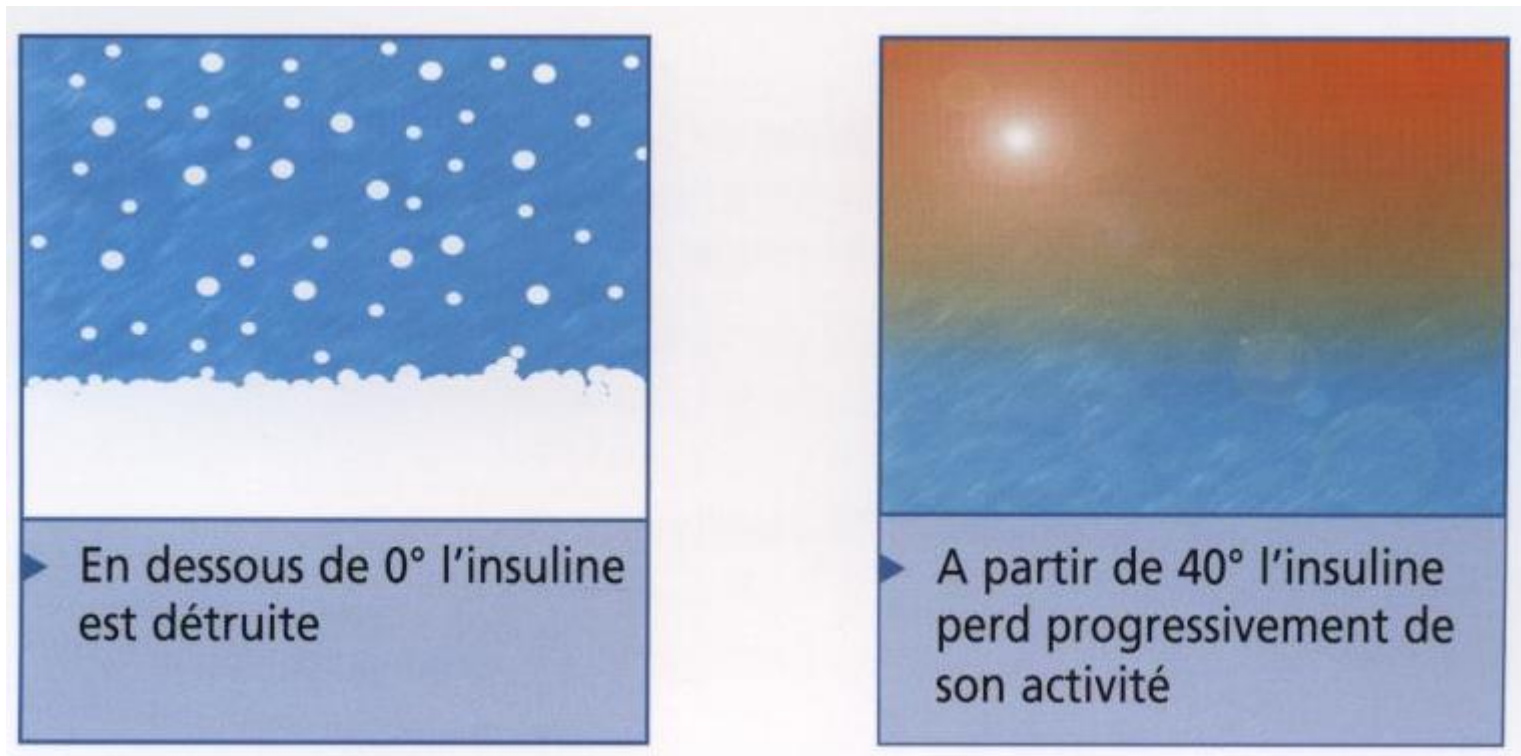
Humalog Mix<sup>®</sup> 25, 50

Novomix<sup>®</sup> 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 <sup>ère</sup> utilisation	cartouches, stylos, flacons	jusqu'à péremption	+2° à +8° C
Après ouverture	cartouche, stylos	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"><li>• température ambiante (&lt;25° C)</li><li>• abris de la lumière</li></ul>
	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 distancié

- 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  $\pm$  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** »

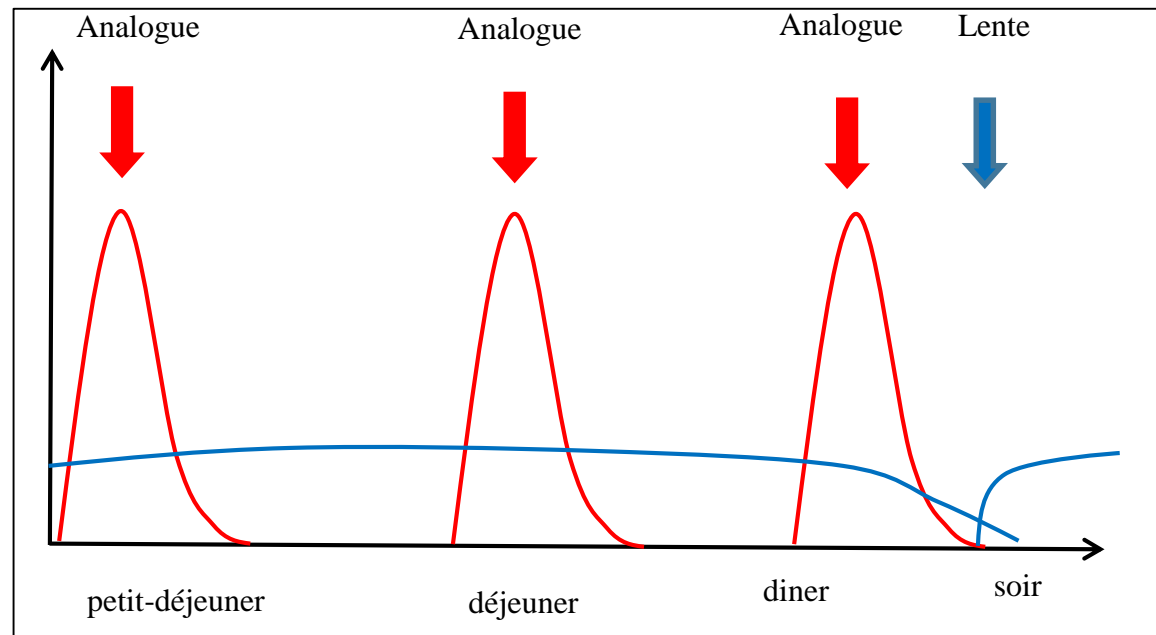
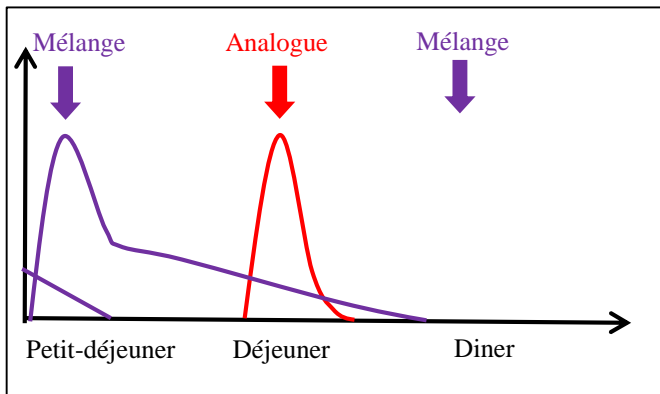


Schéma à 3/5 injections

# 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