

Insulinothérapie

I. Introduction :

- L'insuline : la seule hormone hypoglycémisante
- Insuline : cause de diabète
- Insuline : premier antidiabétique de l'histoire (1921)
- Antidiabétiques : différents mécanismes sauf la régénération de la cellule B sécrétant l'insuline
- Insuline : plusieurs progrès ... (nature, synthèse, durée, voie, schémas...)

II. Historique :

▪ Découverte de l'insuline :

1921 par **Banting et Best**.

Extraits pancréatiques du porc hypoglycémisants chez le chien diabétique.

▪ Début de l'insulinothérapie :

1922 Léonard Thomson 1er diabétique de type 1 traité par insuline.

Substance extraite des îlots = **INSULINE** (du latin insula = île) = début de l'insulinothérapie chez l'homme.

Prix Nobel de Médecine 1923.

▪ Structure :

Au début : Extraite de pancréas de bœuf ou de porc, en solution acide, imparfaitement purifiée, 3 à 4 inj/J

Apparition des insulines d'action :

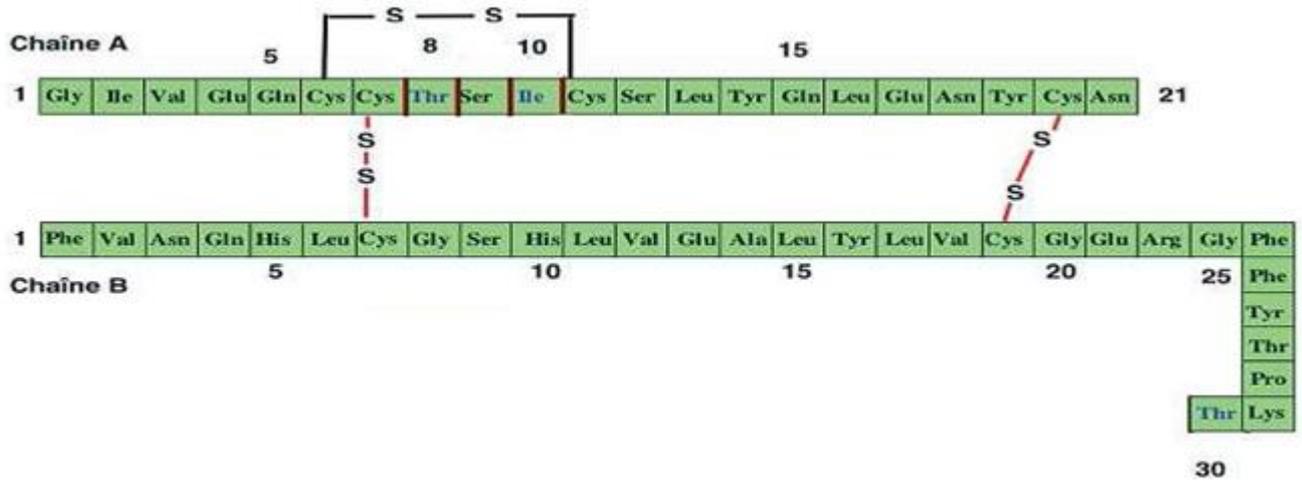
- **Lente** : 1935, Hagedorne, par adjonction de protamine et de Zinc (IPZ)
1950, Hagedorne a neutralisé l'IPZ pour donner NPH (cristallisations)
- **Intermédiaire** : 1946, NPH pour « Neutre Protamin Hagedorn »

1964 Synthèse chimique de l'insuline humaine (génie génétique)

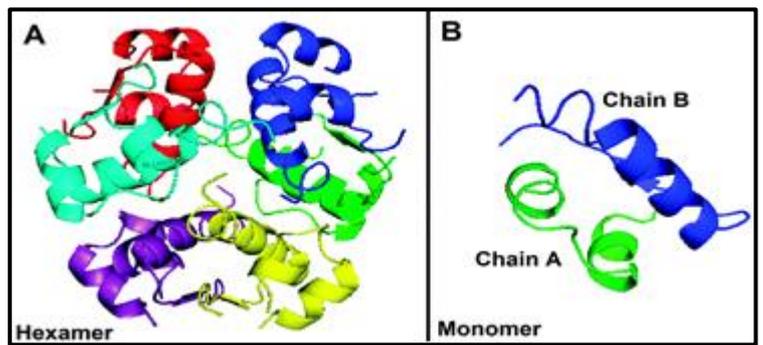
1970 Insuline **purifiée** par élimination des impuretés (réactions locales, lipodystrophies, allergies).

III. Structure de l'insuline :

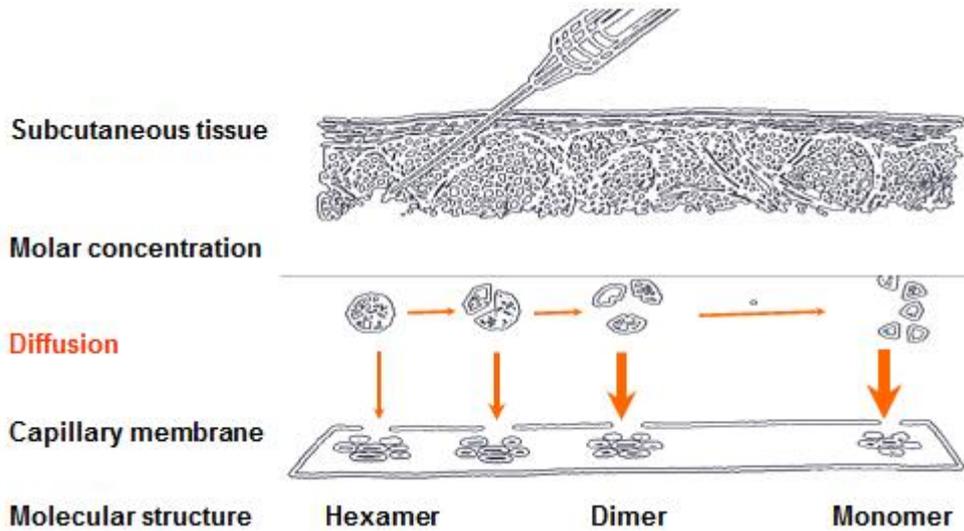
- L'insuline est une hormone comportant 51 Acides Aminés, répartis en 2 chaînes (A et B), liées par des ponts disulfures
- PM = 5808
- Elle est sécrétée par les cellules β , en quantité équimoléculaire au peptide connecteur C
- Le stimulus essentiel de la sécrétion : glycémie



- A : Sous forme d'hexamères (3 dimères)
- B : Insuline monomérique sécrétée par les cellules β

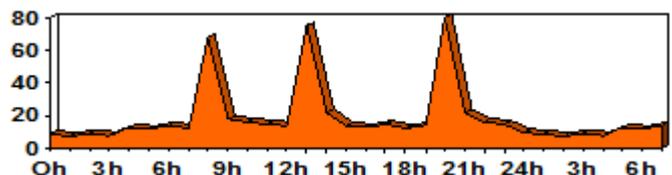


Dissociation de l'insuline humaine soluble après injection sous-cutanée



IV. Bases physiologiques :

- ◆ Sécrétion physiologique d'insuline : 0.6 U/kg/j, soit ≈ 40 U si 70 kgs
- ◆ Profil nyctéméral :
 - 40 à 50% : sécrétion basale
 - 50 à 60% : sécrétion prandiale
 - Sensibilité maximale : 0h – 4h



- ◆ Évolution de la sécrétion de l'insuline dans le diabète type 1 et 2 :

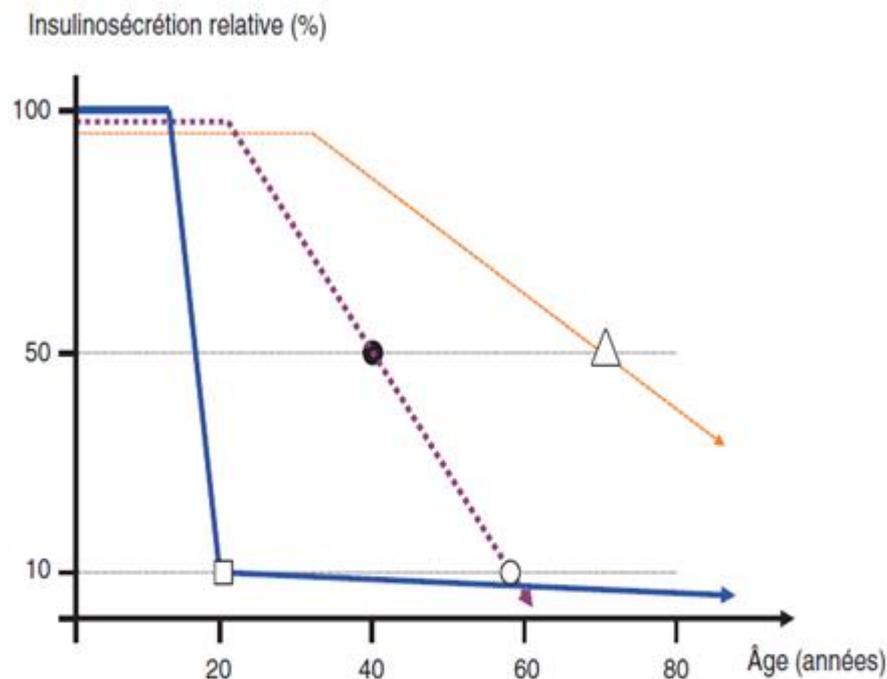


Figure 7.1. Évolution de l'insulinosécrétion relative (%) dans le diabète de type 1 (courbe en trait plein) et dans le diabète de type 2 selon qu'il évolue (courbe en gros pointillés) ou non (courbe en petits pointillés) vers l'insulinorequérance. Carré vide : âge à la découverte du diabète de type 1 et moment de la mise en route de l'insulinothérapie. Rond plein : âge à la découverte du diabète de type 2 qui évoluera vers l'insulinorequérance. Rond vide : âge au moment du passage du diabète de type 2 à l'insulinorequérance. Triangle vide : âge à la découverte du diabète de type 2 qui n'évoluera pas vers l'insulinorequérance.

V. Types d'insuline :

Classification selon	Types
Nature	Humaine Analogue Biosimilaire
La cinétique d'action	Rapide Ultra rapide Intermédiaire Lente
Conditionnement	En stylo En flacon
Préparation	Simple (unique) Pré mélangée

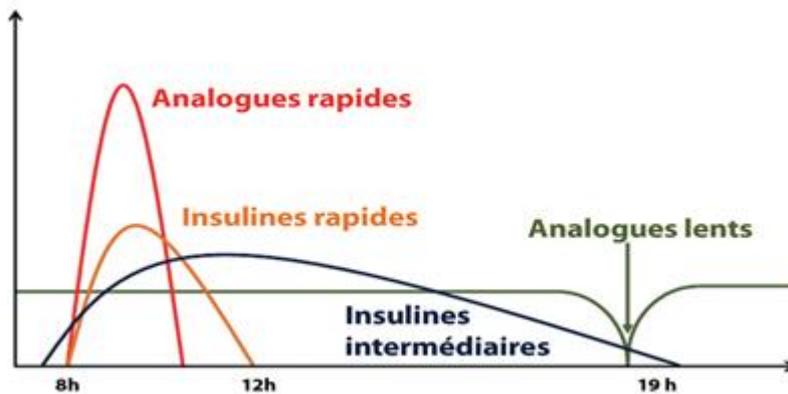
► Classification des insulines selon la cinétique d'action :

3 paramètres pharmacocinétiques :

- ◇ Début d'action
- ◇ Période d'activité maximale
- ◇ Fin d'action

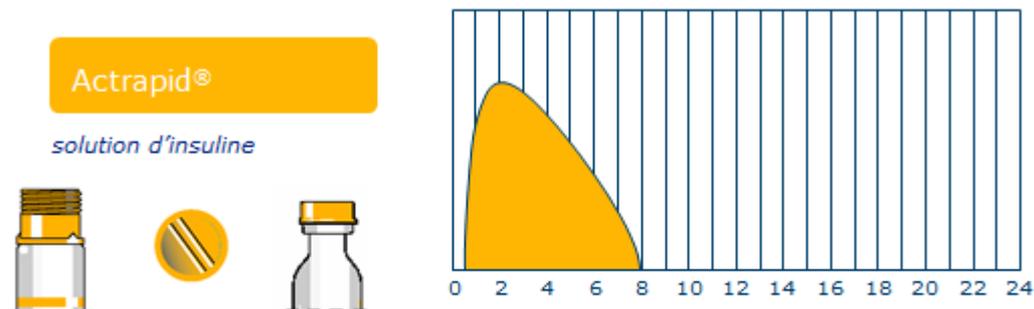
Insulines	Caractéristiques	Délai d'action	Temps d'action (en théorie)	Injection
D'action rapide	Insulines pures en solutions limpides	Environ 15 minutes	6 à 8 heures	15 à 30 minutes avant le repas
D'action très rapide	Insulines pures en solutions limpides	Immédiat	4 heures	Au moment des repas
D'action intermédiaire	Action retardée par l'ajout de zinc et de protamine Suspension : agiter avant l'emploi	45 minutes à 1,5 heure	Environ 12 heures	En même temps que l'insuline à usage rapide (déjeuner et souper), ou au coucher
Mélanges d'insulines	Suspension : agiter avant l'emploi	15 minutes ou immédiatement	Environ 12 heures	15 à 30 minutes avant le repas ou au moment du repas
D'action prolongée	Suspension : agiter avant l'emploi	1 à 4 heures	20 à 30 heures	Au coucher

► **Pharmacocinétique des différents types d'insulines :**

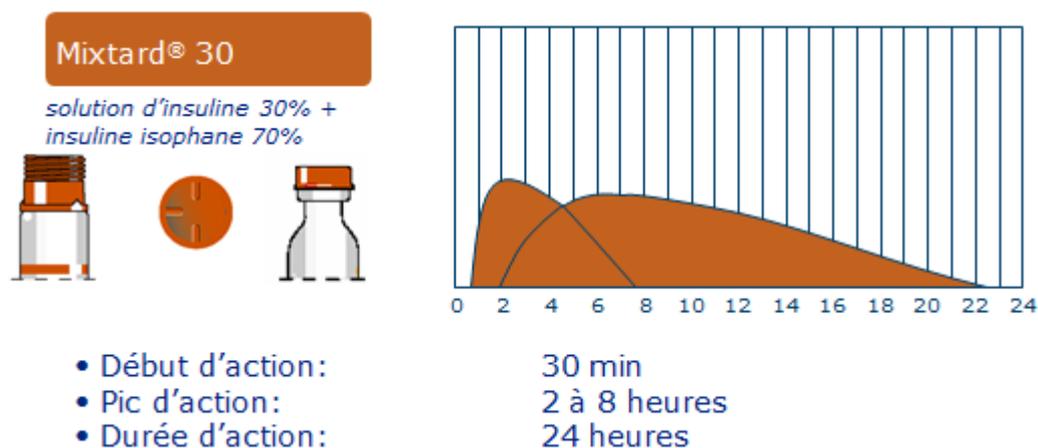


► **Exemple d'insuline humaine :**

❖ Insuline humaine à action rapide :



- Début d'action: 30 min
- Pic d'action: 1 à 3 heures
- Durée d'action: 8 heures

❖ Insuline humaine à action prolongée :❖ Insuline humaine à action biphasique :▶ Limitations des insulines classiques :

Ne reproduisent pas le profil physiologique de sécrétion d'insuline :

- Rapide : résorbée trop lentement mais à durée d'action trop prolongée
- Lente : pic d'action gênant et durée d'action trop courte

▶ Les analogues de l'insuline :

Définition : Insuline **modifiée** dans sa séquence d'acides aminés pour **modifier la cinétique** de dissociation.

Exemples d'insulines analogues :

- Analogues rapides : Humalog, NovoRapid, Apidra
- Analogues lents : Lantus, Levemir
- Analogues prémixés : Novomix 30, Humalog mix 25 et 50

▶ Les nouvelles insulines :◆ Nouvelles concentrations :

- Les insulines utilisées U100
- Les U300 U500 sont des insulines 3 et 5 fois plus concentrées que l'insuline U100
- Intérêt dans les cas d'insulino-résistances.

◆ Nouveaux produits analogues :

▫ Toujeo® (glargine U300) :

Plus concentrée et semble causer moins d'hypoglycémie; profil plus stable

▫ Humalog® U-200 (insuline lispro) :

Insuline à action rapide, pharmacocinétique et pharmacodynamique similaires à U100

Moins de stylos

▫ Degludec Tresiba® :

Insuline basale à action prolongée.

Il est sur le marché en Europe depuis quelques années.

Un effet d'insuline basale très long et stable.

Moins d'hypoglycémies sévères et nocturnes.

▫ Fiasp (aspart) ultra rapide : approuvé (europe) 2017

Fiasp® : correspond mieux à la réponse naturelle d'insuline physiologique d'une personne non diabétique, après un repas, par rapport à NovoRapid® (insuline asparte classique).

Fiasp® : schéma souple (jusqu'à deux minutes avant un repas et jusqu'à 20 minutes après le début d'un repas),

◆ Bio-similaires :

Basalog one, Abasaglar

- Un biosimilaire est une copie d'une molécule biologique déjà approuvée avec un dossier abrégé.
- La préparation des biosimilaires est beaucoup plus complexe que celle des génériques puisque la fabrication est réalisée dans des organismes vivants.
- Prix : 10-30% moins que la molécule mère

► Insulines disponibles en Algérie :

<u>Nom</u>	<u>Nature – Action – Durée d'action</u>
Actrapid	Humaine , rapide , 6-8 h
Aspart (novorapid)	Analogue , rapide , 4h
Glulisine (apidra)	Analogue , rapide , 4h
Lispro (humalog rapide)	Analogue , rapide , 4h
NPH	Humaine , intermédiaire , 12H
Glargine (lantus)	Analogue , lente , 24h
Detemir (levemir)	Analogue , lente , 20-204h
Mixtard 30	mix , 12 h
Novomix30	mix , 12h
Humalog mix 25 et 50	mix , 12 h
Basalog one	Biosmimilaire de la glargine , lente , 24h
Abasaglar	Biosimilaire de la glargine , lente , 24h

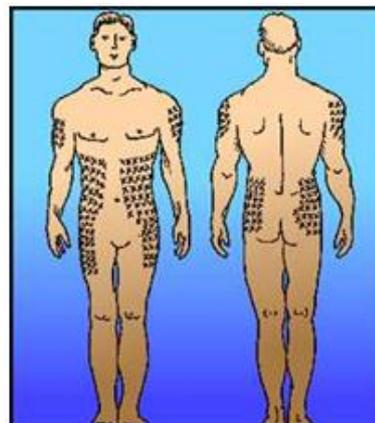
VI. Modalités pratiques de l'insuline :

- Concentration de l'insuline : **toutes les insulines ont une concentration de 100 UI/ml:**
 - 1 flacon de 10 cc = 1000 UI
 - Stylos de 3 ml = 300 UI
- Récemment, des UI : U200 U300 U500
- Matériel d'injection :
Stylo, seringue, pompe (implantable sous la peau ou portable)
- Voies d'administration :
 - Sous cutanée : voie de routine
 - Intraveineuse : d'urgence pour les insulines rapides et ultra rapides seulement
 - Intramusculaire : les cétones légères
 - Inhalée : Exubera, Afrezza
 - Orale (échec)
 - Intrapéritonéale : dialyse (voie portale)
- Horaires d'injection :
 - ✓ Dépend de la cinétique (type) de (l'insuline)
 - ✓ Analogues rapides et premix contenant une analogue rapide : juste avant, au moment ou à la fin du repas
 - ✓ Insuline lente et premix contenant une insuline ordinaire : 15 min avant le repas
 - ✓ Insuline humaine semi lente : 45 min avant le repas
 - ✓ Analogue lente : pas de relation avec le repas
- Technique d'injection :
 - Pas nécessaire de nettoyer par l'alcool
 - En enfonçant l'aiguille de la seringue (90°/ pli ou 45°/ pli)
 - Les aiguilles 5, 8, 12mm (8 la plus utilisée)
 - Compter 10 secondes avant de retirer
 - **25-50% de variabilité intra- et interindividuelle, surtout si I. retard.**
- Sites d'injection :

Site d'injection : abdomen > bras > fesse > cuisse

Variation de l'absorption SC :

- Site d'injection
- Température corporelle
- Exercice physique
- Massage
- Profondeur de l'injection
- Cicatrice / lipodystrophie



- Conservation de l'insuline :
 - Non encore commencée : entre 2 et 8°C
 - Il n'est pas nécessaire de conserver au réfrigérateur toute insuline entamée → A température ambiante ne dépassant pas + 30°C (cartouches et stylos) et 25°C (flacons) pendant 4 à 6 semaines
- Utilisation :
Les insulines retards (NPH ou association mixte contenant de l'insuline NPH), doivent être roulées dix fois entre les doigts avant d'être utilisées,
Aspect :
 - Limpides : insulines humaines rapides et analogues
 - Troubles ou laiteux : insulines humaines retards NPH

VII. Schémas d'insulinothérapie :

Beaucoup de schémas, à choisir selon l'indication, le type du diabète, le profil du patient, le stade de la maladie, le contexte,...

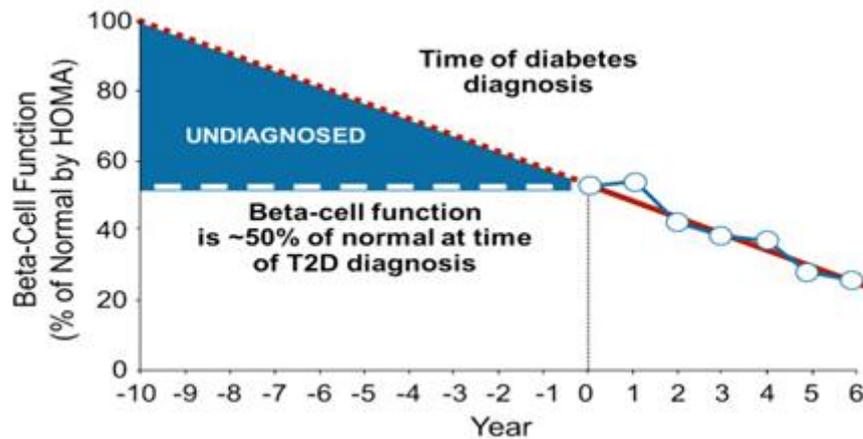
Type	Description	Intérêt
Basal avec une analogue	Une seule basale (en bed time)	Contrôle de la glycémie basale à jeun Moins de nombre d'injections
Basal plus	Une basale par une analogue ou par deux NPH + une insuline rapide avec un repas (ex déjeuner)	Contrôle de la glycémie à jeun + contrôle d'une glycémie post prandiale (repas le plus important)
Basal bolus	Une basale + 3 bolus	Contrôle de la glycémie à jeun + les 3 GPP
Prémix une seule injection	Une seule injection prémix	une basale et une rapide dans une seule injection
Prémix deux injections	Deux prémix	Deux basales et deux rapides dans deux injections

VIII. Indications de l'insulinothérapie :

- Traitement **SUBSTITUTIF** : diabète de type 1
- Traitement **SUPPORTIF** (parfois substitutif) :
 - Diabète de type 2
 - Diabète gestationnel
 - Diabète secondaire

❖ Insulinothérapie chez le DT1 :

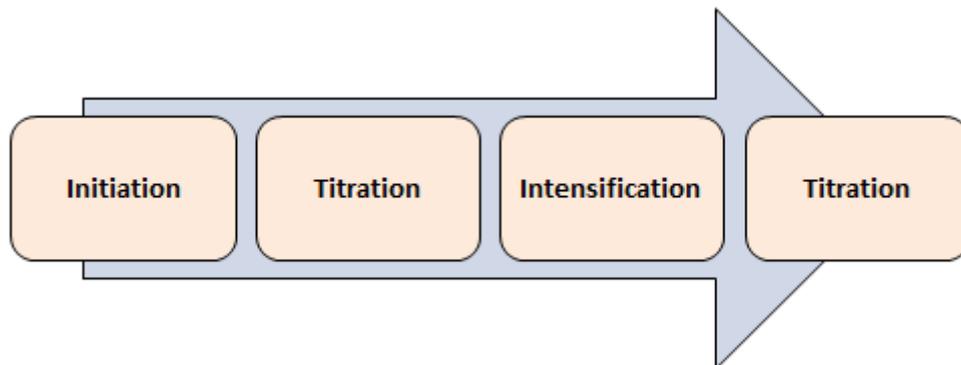
- ◆ Traitement **SUBSTITUTIF vital et à vie**
- ◆ Dose 0.5–1 UI/kg/j
- ◆ Répartition : ½ lente et ½ rapide
- ◆ La composante lente : soit 2 semi lente ou 1 analogue lente
- ◆ Exemple : patiente de 28 ans qui pèse 60 kg : 16 UI de lente et 6–6–6 UI de rapide

❖ Insulinothérapie DT2 : QUAND et COMMENT ?a. Transitoire :

Grossesse – Chirurgie – Corticothérapie à forte dose – Infection sévère – AVC – IDM

b. Définitive :

Stade d'insulino-carence (échec aux autres antidiabétiques)

1. Initiation :

0.2 UI/kg ou 12 UI d'insuline basale

2. Titration :

Chaque 2 à 3 jours en fonction de la glycémie à jeun

Moyenne de la GAJ des 3 jours précédents (mg/l)	Ajustement (UI/J)
1.20-1.40	+2
1.40-1.60	+4
1.60-1.80	+6
>1.8	+8
<0.7	-2

Augmenter la dose de l'insuline (Titration) +4 UI

3. Intensification :

Par des bolus ou premix

IX. L'insulinothérapie : bénéfiques et contraintes

Bénéfices	Les contraintes
Le médicament le plus puissant pour réduire l'HbA1c Efficacité illimitée	Les hypoglycémies Les réactions allergiques La prise de poids Les lipodystrophies Nécessité de ASG régulière et chaque jour

X. Modalités de surveillance de l'insulinothérapie :

- ◆ À court terme : ASG (auto surveillance glycémique)
- ◆ À moyen terme : HbA1c

Conclusion :

- Nombreux progrès en terme
- Pour améliorer : l'**équilibre glycémique** et **la qualité de vie**
- Choix : **INDIVIDUELISÉ**
- DT2 : Ne pas retarder l'insulinothérapie (prévenir et pas accompagner les cpc)
- Insulinothérapie : compromis entre HbA1c/hypoglycémie/qualité de vie