

Régis P. RADERMECKER, Edith SEPULCHRE

# Les pompes à insulines et les insulines d'aujourd'hui

**L**a diabétologie est une discipline qui évolue rapidement et dont les progrès notamment pharmacologiques sont impressionnants. A ce titre, l'insulinothérapie permet l'utilisation d'insulines modernes appelées analogues (*lents et rapides*) dont le but est d'obtenir une pharmacocinétique la plus proche de la physiologie normale. Pour ce faire, de nombreuses insulines peuvent être utilisées dans des schémas variés. Le but étant de se rapprocher de l'insulinosecrétion physiologique en associant des insulines dites à action rapide pour couvrir les besoins prandiaux et des insulines à action intermédiaire ou lente visant à couvrir ce que l'on appelle les besoins de base.

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 peut être traité, dans certains cas, par des traitements oraux voire par des traitements injectables non insuliniques (*les incrétinomimétiques*). Lorsque l'on aura recouru à une insulinothérapie chez ce type de patients, les schémas insuliniques seront variés pouvant aller d'une simple injection d'insuline lente par jour associée à des traitements oraux jusqu'à des traitements plus complexes associant des insulines à action rapide et lente dans ce que l'on appelle un schéma basal prandial à l'instar de ce qui est souvent proposé d'emblée chez les patients diabétiques de type 1.

En effet, le patient diabétique de type 2 n'est pas nécessairement insulinoquéran d'emblée contrairement au patient diabétique de type 1, la physiopathologie étant très différente. Dans le présent article, il nous a semblé intéressant de se focaliser sur le traitement insuliniq ue du diabète de type 1 puisqu'il s'agit d'un modèle plus « pur » pour développer le concept d'insulinothérapie <sup>(1)</sup>.

En effet, le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la destruction des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline <sup>(2)</sup>. Il en résulte une carence totale en insuline qu'il conviendra de suppléer par un apport exogène d'insuline.

L'approche consiste à remplacer la boucle de régulation endogène « *glucose-insuline* », déficiente chez ces patients, par une boucle externe comprenant 3 étapes successives : 1) la mesure itérative de la glycémie (*autosurveillance glycémique ou « home blood glucose monitoring » des auteurs anglo-saxons*); 2) l'interprétation des résultats obtenus, à intégrer dans un processus de réflexion complexe tenant compte, non seulement du résultat

glycémique instantané, mais aussi de l'alimentation, de l'activité physique, des résultats glycémiques antérieurs, etc;

et enfin 3) le choix du type et de la dose d'insuline à injecter dans le tissu sous-cutané, suivant une technique bien rôdée. Chaque étape pose des problèmes spécifiques si bien que la qualité de l'équilibration glycémique obtenue chez la plupart des patients reste imparfaite, malgré un traitement composé de plusieurs injections quotidiennes d'insulines à action lente et rapide. Dans certains cas particuliers, un traitement par pompe portable à perfusion continue sous-cutanée d'insuline (*PPCSCI*) peut être proposé pour améliorer la qualité du contrôle glycémique.

L'objet du présent article est de faire le point sur les insulines actuellement disponibles et également de rappeler le principe du traitement par pompe externe

à perfusion continue d'insuline sans oublier les indications officielles d'une telle opportunité thérapeutique.

## LES INSULINES

D'une manière schématique, dans le domaine de l'insulinothérapie, on peut trouver trois grands types d'insuline en termes de durée d'action.

Les insulines « rapides » couvrant les besoins prandiaux c'est-à-dire liés aux repas, les insulines « lentes » ou « intermédiaires » visant à couvrir les besoins de bases et, dans certains schémas, les insulines dites « prémixées » ou « prémélangées » qui associent dans le même récipient une insuline « rapide » avec une insuline « intermédiaire ». Des progrès importants ont été

réalisés récemment dans la production et les modalités d'administration de l'insuline. Les différents schémas ont pour but de mimer au mieux l'insulinosecrétion physiologique et de se rapprocher le plus près possible de la normoglycémie dans le but d'éviter les complications chroniques notamment vasculaires. Néanmoins, le frein majeur à l'obtention d'un bon contrôle glycémique peut être l'avènement d'hypoglycémies <sup>(3)</sup>.

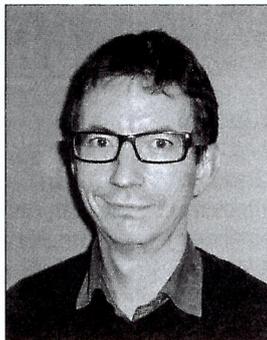
Cependant, compte tenu des nombreuses imperfections du traitement insuliniq ue conventionnel, cet objectif reste difficile à atteindre, surtout sur le long terme, et ne peut être approché que grâce à une insulinothérapie optimisée, tenant compte des progrès les plus récents dans le domaine.

## INSULINES ANIMALES :

Cette ancienne insuline était issue d'une purification de pancréas porcin ou bovin, mais créait beaucoup de problèmes qui ont limité son utilisation. Ces effets indésirables comportaient des allergies, des abcès, des

lipodystrophies, et des inflammations suite aux anticorps dirigés contre cette insuline animale. Comme ces complications étaient majoritairement associées aux impuretés et aux antigènes étrangers, des techniques de purifications améliorées ont été mises en place mais cela conduisait à des insulines à effet de plus en plus court, et les patients nécessitaient dès lors de multiples injections par jour.

Les patients étaient alors moins observants, et ces nombreuses injections d'insuline à courte durée d'action causaient d'importantes variations de la glycémie. Des insulines à effet prolongé dérivées de protéines animales ont alors été produites et permettaient de diminuer le taux d'hypoglycémies, mais ce dernier restait toutefois important <sup>(4)</sup>.



« insulinothérapie optimisée pour éviter les hypoglycémies »

Types d'insulines actuellement disponibles (prémélangées exclues)

Types d'insuline	Début	Pic	Durée	Marques
Rapides	30 min-1h	2-4 h	5-8 h	Actrapid® Regular®
Analogues rapides	10-30 min	1-3 h	3-5 h	Humalog® Novorapid® Apidra®
Intermédiaires(NPH)	2-4 h	4-12 h	12-24 h	Insulatard® NPH®
Intermédiaire (Zinc)	3-4 h	6-15 h	18-24 h	Monotard®
Ultralentes	4-8 h	12-24 h	20-30 h	Ultralong® Ultratard®
Analogues lents	1-2 h	Pas de pic	>24 h	Lantus® Levemir®

Tableau 1.

**INSULINES SYNTHÉTIQUES :**

Dans un premier temps, on a cherché une purification de plus en plus poussée de l'insuline d'origine animale, purification obtenue par chromatographie, ce qui a permis d'obtenir des insulines appelées « mono pic » ou « mono-composé ». Dans un deuxième temps, l'insuline animale a été remplacée par l'insuline humaine obtenue, soit par transformation de l'insuline de porc par procédé chimique, soit par synthèse bactérienne par génie génétique. L'intérêt d'avoir des insulines de plus en plus purifiées et si possible identiques à l'insuline humaine, est de diminuer le risque de formation d'anticorps.

L'insuline fut la première protéine synthétisée *in vitro*. Cette insuline synthétique était une option thérapeutique plus confortable pour les patients atteint de diabète que l'insuline animale, mais ne résolvait pas totalement le problème des hypoglycémies (4). Les différentes insulines actuellement disponibles ainsi que leur durée d'action sont reprises dans le tableau 1

**INSULINES HUMAINES :**

Cette insuline était synthétisée par recombinaison génétique. Une forme à action de courte durée communément appelée « insuline rapide » et une forme à action de durée intermédiaire (*en raison de l'adjonction de protamine*) ont été synthétisées. Ces insulines étaient une bonne alternative à l'insuline animale mais la régulation de la glycémie restait loin de celle d'une personne saine. Chez une personne saine, l'insulinémie est maximale aux alentours de 30-45 minutes après le repas, puis diminue jusqu'à son taux de base après 2-3 heures. Afin d'avoir un effet le plus équivalent possible, l'insuline humaine « rapide »

devait être administrée 30 à 60 minutes avant le repas, moment qui n'est pas toujours facile à prédire. Des insulines « prémixées » ou « prémélangées » ont été fabriquées, contenant une mixture d'insuline à action intermédiaire et à action de courte durée, afin d'améliorer le contrôle de la glycémie et de diminuer le nombre d'injections quotidiennes nécessaires.

**ANALOGUES DE L'INSULINE :**

On distingue actuellement les insulines humaines et les analogues de l'insuline humaine qui s'en différencient par certains acides aminés et par la cinétique de leur action. On trouvera ainsi des analogues rapides et des analogues lents (5).

Conceptuellement, les analogues rapides ont un début d'action plus précoce et une durée moindre ce qui permet de ne pas faire de délai entre l'injection et le repas, mieux couvrir l'hyperglycémie postprandiale et réduire le risque hypoglycémique à distance des repas lorsqu'on les compare aux insulines humaines rapides traditionnelles.

Les analogues lents, quant à eux, présentent une meilleure reproductibilité, une plus longue durée d'action et l'absence théorique de pic. Par comparaison aux anciennes insulines lentes ou intermédiaires, cela permettra au patient de mieux titrer son insuline lente tout en limitant essentiellement les hypoglycémies nocturnes.

**Les analogues rapides :**

L'insuline **Lispro** (*Humalog®*) est la première à avoir été synthétisée. Sa structure diffère de la structure humaine, car la proline (*en position 28*) et la lysine (*en position 29*) ont été inversées. Cette modification de la séquence est associée à une capacité réduite d'aggrégation, et dès lors une augmentation de la vitesse d'absorption, un pic sanguin plus précoce et une durée d'action réduite.

L'insuline **Aspart** (*NovoRapid®*) : sa structure diffère de la structure humaine, car la proline (*position 28*) a été substituée par l'aspartate ce qui lui permet d'être absorbée deux fois plus vite. Cette insuline doit être administrée juste avant le repas. Elle diminue les risques d'hypoglycémie nocturne.

L'insuline **Glulisine** (*Apidra®*) : Sa structure diffère de la structure humaine à deux endroits : tout d'abord l'asparagine (*en position 3*) est remplacée par la lysine, et la lysine (*en position 29*) est remplacée par le glutamate. Ces modifications diminuent la formation d'hexamères et accélère dès lors l'absorption.

Des études ont montré que, grosso modo, les insulines lispro et glulisine étaient équivalentes au niveau du contrôle de la glycémie.

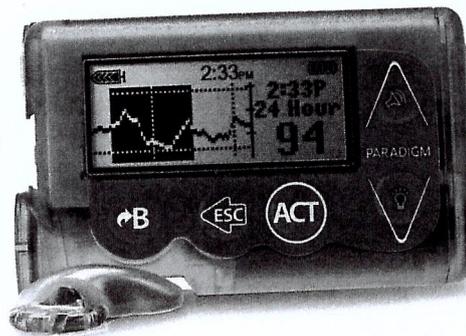
**Les analogues lents**

L'insuline **Glar** (*Lantus®*) : sa structure diffère de la structure humaine en deux points : au niveau de la chaîne A, l'asparagine (*en position 21*) est remplacée par la glycine.

La chaîne B est quant à elle allongée au C-terminal par l'ajout de deux résidus arginine. Le point isoélectrique de cet analogue est beaucoup plus acide que le pH sanguin qui conduit à sa précipitation après injection en sous-cutané. Les hexamères formés sont plus stables, leur dissociation est ralentie ce qui permet une absorption lente et une concentration sanguine stable sur une durée significative.

L'insuline **Detemir** (*Levemir®*) : Sa structure diffère de l'insuline humaine par l'ajout de l'acide myristique sur la lysine en position 31 ainsi que par la délétion de la dernière résine en position 30 de la chaîne B. L'absorption est retardée par sa liaison réversible à l'albumine au niveau du site d'injection ce qui conduit à une concentration sanguine stable et à un profil pharmacodynamique qui conduit à un effet métabolique prolongé de 17 heures.

D'autres analogues tant rapides que lents sont en phase de développement et de commercialisation. A titre d'exemple la Degludec est un nouvel analogue à longue durée d'action dont la reproductibilité semble assez exceptionnelle.



**Analogues de l'insuline prémélangés ou prémixés :**

Ce sont des combinaisons fixes d'analogue à action intermédiaire et rapide qui permettent de diminuer le nombre d'injection nécessaire ainsi que le risque d'erreur si le patient devait faire le mélange lui-même. Les analogues lents Detemir et Glargine ne peuvent pas être associés à une autre molécule. C'est la raison pour laquelle ces mélanges sont composés d'analogues rapides dits protaminés et contiennent un certain pourcentage d'analogue rapide. Par exemple, une insuline Biaspart 30 contient 30 % d'insuline de type analogue rapide et 70 % d'insuline à action intermédiaire. Différentes combinaisons existent dont le nombre qui suit le nom de l'insuline représente le pourcentage d'analogue rapide. Par ailleurs, depuis plus longtemps, il existe aussi ce type de mélange contenant non plus un analogue rapide mais un pourcentage d'insuline « classique » humaine à action rapide, imposant un certain délai d'injection avant le repas (cf supra). Ces mélanges sont essentiellement utilisés dans le diabète de type 2 en raison de leur facilité mais rarement dans le diabète de type 1 en raison de l'absence de flexibilité (les mélanges étant fixes).

« des pompes qui s'adaptent aux besoins »

**LES POMPES A INSULINES**

Le traitement par PPCSCI a été introduit en 1978 par Pick Up en Grande-Bretagne, peu après les travaux de pionnier de Slama à l'Hôtel-Dieu de Paris avec une pompe à perfusion continue par voie intraveineuse (6,7). La PPCSCI est définie comme un dispositif portable de perfusion continue d'insuline (ultra-) rapide par voie sous-cutanée. Elle est composée d'un boîtier contenant les piles et le réservoir à insuline (Figure 1). Ce réservoir est activé à l'aide d'un piston qui perfuse l'insuline en fonction des programmations préétablies. La perfusion d'insuline se fait au travers d'une tubulure stérile de longueur variable jusqu'à un cathéter placé par le patient dans le tissu sous-cutané, généralement au niveau abdominal. Le cathéter sera changé environ tous

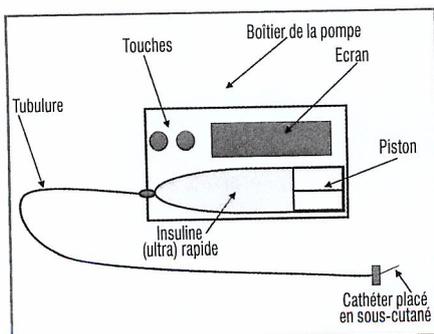


Figure 1.

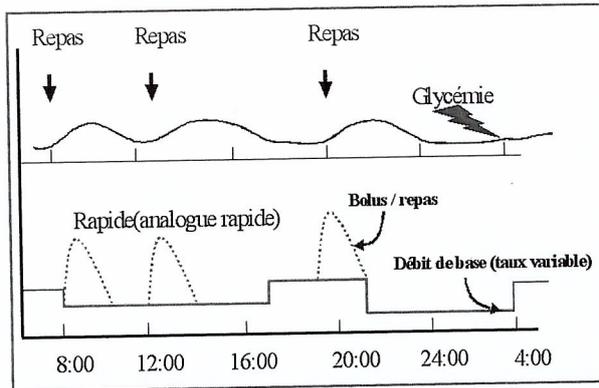


Figure 2 : Exemple arbitraire d'une glycémie pouvant être maîtrisée par des débits de bases préprogrammés (traits pleins) associés à des bolus préprandiaux (pointillés).

les 3 jours afin de s'assurer de sa bonne perméabilité et dans le but d'éviter des problèmes septiques. Le moniteur, quant à lui, dispose d'un écran où les données de la pompe sont visibles. On y trouve également les différentes touches nécessaires à la manipulation de la pompe. Son principe de fonctionnement repose sur la délivrance d'un ou plusieurs débits de base préprogrammables, visant à couvrir les besoins physiologiques de base, associée à des bolus d'insuline destinés à prévenir l'hyperglycémie liée à l'ingestion de glucides au moment des repas (Figure 2). Les débits de base sont exprimés en unités d'insuline par heure et sont programmés en fonction des besoins. Il n'est pas rare que le patient ait recours à des débits différents au cours des 24 heures. Les pompes actuelles permettent d'obtenir des débits de base nombreux au

cours de la journée. Les bolus sont exprimés en unités d'insuline et représentent une quantité d'insuline perfusée « rapidement ». Le bolus peut être « direct », c'est-à-dire perfusé immédiatement, ou bien « carré », c'est-à-dire perfusé sur un temps déterminé, ou encore « duo-carré », c'est-à-dire combinant une certaine quantité d'insuline perfusée immédiatement et une autre dans un second temps. Conceptuellement, le traitement par pompe à insuline

est séduisant, car il évite la superposition d'action de différents types d'insuline (une seule insuline est perfusée, à action rapide ou ultra-rapide, ce qui permet une meilleure prédiction et reproductibilité du profil insulinique), la perfusion est continue mimant mieux une sécrétion basale et le site d'administration est le même améliorant, de ce fait, la résorption de l'insuline avec des variations de moins de 3 % seulement (8).

La PPCSCI est le traitement le mieux adapté pour réaliser une insulinothérapie dite fonctionnelle. Néanmoins, le traitement par PPCSCI comporte également certaines contraintes et requiert une excellente « éducation diabétologique » du patient qui doit être par ailleurs motivé et bon observant. La Société Francophone de Diabétologie (ex ALFEDIAM) a publié des recommandations pour une utilisation optimale de la PPCSCI dans des indications où le rapport bénéfices/risques est particulièrement favorable (9). Néanmoins, depuis la mise sur le marché d'analogues de

Tableau 2.

Indications pour le traitement par pompe à insuline selon la SFD/ Consensus d'experts 2009	
<b>Diabète de type 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients traités optimalement par schéma multi injections et dont l'équilibration est insuffisante ou souhait du patient pour une meilleure flexibilité</li> <li>• Hypoglycémies récurrentes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;1 hypoglycémie sévère par an</li> <li>- &gt;4 hypoglycémies modérées par semaine</li> <li>- Incapacité de maintenir taux d'HbA1c sans augmenter les hypoglycémies</li> </ul> </li> <li>• Instabilité glycémique</li> <li>• Variabilité des besoins insuliniques</li> <li>• Grossesse prévue ou en cours</li> <li>• Allergie à l'insuline</li> </ul>
<b>Diabète de type 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement multi injections avec au moins 2 injections par jour insuffisant</li> <li>• Résistance à l'insuline avec besoins en insuline importants</li> <li>• Grossesse</li> <li>• Allergie à l'insuline</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perturbations des glycémies dans contextes particuliers : alimentation parentérale, diabète secondaires, diabète lipoatrophique,...</li> </ul>

l'insuline à action ultra-rapide ou à action basale, les schémas en multi-injections avec ces analogues deviennent de plus en plus performants et peuvent entrer en compétition avec le traitement par PPCSCI. Par ailleurs, des progrès technologiques considérables ont été réalisés au cours des dernières années avec des pompes miniaturisées de plus en plus « intelligentes ». Les principales indications d'un traitement par PPCSCI sont reprises dans le tableau 2. Au vu des propriétés séduisantes qu'offrent les analogues rapides de l'insuline, on est en droit de se poser la question du meilleur choix de l'insuline à utiliser dans la PPCSCI. En effet un des principaux problèmes des PPCSCI sont l'éventualité de pannes engendrant l'absence totale de couverture insulinaire du patient et donc le risque d'évoluer rapidement vers l'acidocétose. Ce type de problème fait partie des complications urgentes qui sont traitées dans un autre article de cette revue. Il ne fait néanmoins aucun doute que les analogues rapides sont les insulines de choix dans le cadre d'un traitement par PPCSCI (10).

« obtenir une insulinothérapie fonctionnelle »

et, d'autre part, les insulines les mieux. Le traitement insulinaire le plus utilisé dans le diabète de type 1 est le schéma à multi-injections, appelé basal-bolus ou basal-prandial. Il comprend généralement au moins quatre injections quotidiennes consistant en l'administration d'insulines à action rapide ou ultra-rapide avant les 3 repas principaux, pour limiter l'hyperglycémie postprandiale, et d'insulines à action intermédiaire ou lente pour couvrir les besoins de base. Ce schéma est le plus répandu dans la pratique clinique. L'avènement des analogues de l'insuline a apporté une amélioration notable dans la prise en charge de ces patients. D'une part les analogues rapides ont un profil d'action plus physiologique avec un pic plus précoce et un délai plus court permettant de mieux maîtriser l'hyperglycémie

liée aux repas mais d'autre part les analogues lents, qui ne présentent pas de pic et ont une reproductibilité meilleure ont permis de mieux maîtriser la glycémie du réveil (*et dor nocturne*) sans augmenter le risque hypoglycémique nocturne. Malheureusement ce type de schéma multi injections n'est pas toujours suffisant et il faut parfois avoir recours à un traitement par pompe externe à perfusion continue d'insuline. Ce dispositif dont les avantages sont nombreux peut profiter à tous les patients si non seulement les indications sont respectées mais aussi si le patient est entouré par une équipe d'éducation compétente en matière.

Régis P. RADERMECKER MD PhD,  
Edith SEPULCHRE MD Student

Service de Diabétologie, Nutrition et maladies métaboliques  
Unité de Pharmacologie clinique  
CHU Sart Tilman - Université de Liège, Belgique.  
Courriel : regis.radermecker@chu.ulg.ac.be

## CONCLUSIONS

Pour obtenir le meilleur contrôle glycémique qui soit, il convient de sélectionner, d'une part, un schéma insulinaire adapté

## La Rédaction

Ce que l'on savait :  
Les progrès pharmacologiques en diabétologie sont constants. Les nouvelles insulines rapprochent le patient d'une insulino-sécrétion physiologique.

Ce que cet article nous apporte :  
Il fait la part des analogues de l'insuline dans la prise en charge des patients. Ces produits grâce à une meilleure titration, permettent d'éviter l'hypoglycémie nocturne. Il présente l'intérêt des pompes à perfusion continue, qui associées aux analogues rapides permettent un confort de vie inégalé.

## RÉFÉRENCES :

1. - Philips JC, Radermecker RP. *L'insulinothérapie dans le diabète de type 1*. Rev Med Liège 2005; 60: 322-328.
2. - Geenen V, Brilot F, Hansenne I et al. *Nouvelles données sur la pathogénie du diabète de type 1*. Rev Med Liège 2005; 60: 291-296.
3. - Radermecker RP, Jandrain B, et al. *Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1*. Rev Med Liège 2003 ; 58 : 361-366.
4. - Tibaldi JM. *Evolution of insulin development: focus on key parameters*. Adv Ther. 2012; 29: 590-619.
5. - Valla V. *Therapeutics of diabetes mellitus: focus on insulin analogues and insulin pumps*. Exp Diabetes Res. 2010;178372.
6. - Slama G, Hautcouverture M, et al: *One to five days of continuous insulin infusion in seven diabetic patients*. Diabetes 1974 ; 23: 732-737.
7. - Pickup JC, Keen H, et al. *Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia*. Br Med J. 1978 ; 1: 204-207.
8. - Lauritzen T, Pramming S, et al. *Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion*. Diabetologia 1983 ; 24: 326-329.
9. - Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B et al. *When to treat a diabetic patient using an external insulin pump*. Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM). Diab Metab 2009; 36: 79-85.
10. - Radermecker RP, Scheen AJ. *Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness*. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20: 178-188.

## Revue de presse

### Syndrome de Lemierre

P.Courtin et al. AFAR 29, (2010), 799-802.

Les auteurs rapportent le cas d'un homme de 27 ans, qui se présente aux urgences pour dyspnée importante et hypoxie (PaO<sub>2</sub>

à 47 mmHg à l'air ambiant) dans un contexte fébrile (T°C > 39). Il présente aussi des cervicalgies et des douleurs de l'hémithorax gauche augmentées à l'inspiration. Des hémoptysies sont notées 48 h avant son hospitalisation. Le bilan biologique est en faveur d'un syndrome inflammatoire important. Un scanner thoracoabdominal révèle la présence de nodules pulmonaires excavés bilatéraux

typiques d'embols septiques. Les hémocultures mettent en évidence un bacille Gram négatif sur les flacons anaérobies et des cocci Gram positifs en chaînette. Le diagnostic de syndrome de Lemierre est posé. L'antibiothérapie associe vancomycine (4 g/j), gentamycine (7 mg/kg) et lévofloxacine (2 x 500 mg). Un scanner cervical et cérébral découvre une thrombose de la veine

de l'oropharynx en contact avec la veine jugulaire interne gauche. Une héparinothérapie à dose efficace est débutée avec une perméabilisation de la veine sera complète en un mois. Le Rx pulmonaire normalisé après 2 mois. Cette affection est habituellement létale. La mise au diagnostic a permis un pronostic favorable.