

23-Insulines & préparations galéniques d'insulines

Traitement du diabète de type 1 ou Insulino-dépendant

Le traitement du diabète insulino-dépendant **repose sur l'insulinothérapie**.

Il est maintenant bien démontré qu'un bon équilibre glycémique **HbA1c < 7%** pour une normale de 4 à 5,6, soit une **glycémie moyenne < 1,5g/l** permet de prévenir l'apparition des complications sévères de microangiopathie (glomérulopathie, rétinopathie et neuropathie).

Pour se faire, les schémas d'insulinothérapie actuellement proposés visent à **reproduire l'insulino-sécrétion physiologique**.

En effet, le sujet normal présente **une insulino-sécrétion basale continue**, même après plusieurs jours de jeûne, à laquelle **s'ajoute des pics insulino-sécrétoires** adaptés lors des repas

Le schéma de traitement repose :

- Soit sur l'association de **bolus d'insuline rapide injectés avant chaque repas** (au moins 3 par jour) à une **insulinothérapie de base** réalisée de façon variable selon les malades : injection d'insuline semi-retard ou d'insuline retard matin et soir ou seulement le soir.
- Soit par l'utilisation d'une **pompe portable perfusant par voie SC de l'insuline rapide** avec un débit de base continu éventuellement modulé pour couvrir les besoins nocturnes et des bolus à la demande avant les repas.

1 Généralités sur l'insuline

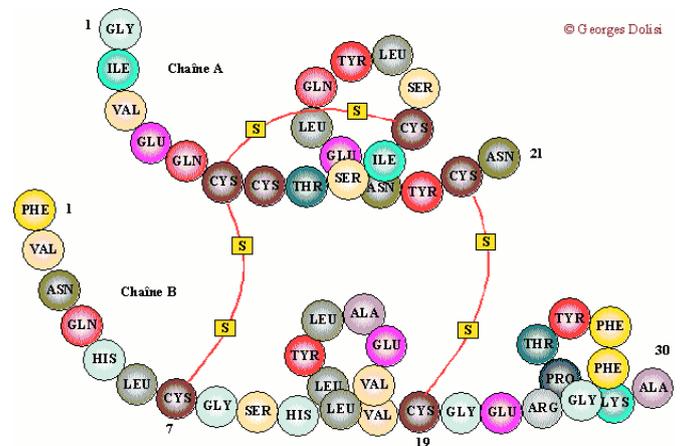
1.1 Structure de l'insuline

- Structure de la pro-insuline

La pro-insuline est le précurseur biosynthétique de l'insuline. Sa molécule est formée de 86 aa répartis en 3 chaînes :

- **la chaîne A** (21 aa),
- **la chaîne B** (30 aa)
- et la chaîne C **ou peptide C** (31 aa).

Il y a 2 fois 2 aa qui relient la chaîne C aux chaînes A et B. La pro-insuline a un PM de l'ordre de 9000. Elle possède une faible activité métabolique, **son rôle essentiel est d'assurer la protection des chaînes A et B**, d'assurer les structures secondaires et tertiaire et de protéger la molécule d'insuline contre la polymérisation.



- Structure de l'insuline humaine

C'est une hormone hypoglycémisante sécrétée par les cellules β du pancréas.

a) Structure primaire

C'est un polypeptide ayant un PM = 5803. Elle est constituée de 2 chaînes :

- **-La chaîne A**, à **caractère acide**, renferme 21 aa dont le 1^{er} est la glycine et le dernier l'acide β -amido-aspartique (asparagine). Elle renferme aussi un pont disulfure entre la cystéine 6 et la cystéine 11.
- **-La chaîne B**, à **caractère neutre**, est constituée de 30 aa dont le 1^{er} est la phénylalanine et le dernier la thréonine.

Les 2 chaînes A et B sont liées entre elles par 2 ponts disulfures. L'activité hypoglycémisante disparaît si les ponts disulfures sont rompus.

b) Structure secondaire

Cette structure semble hélicoïdale et correspond à la disposition spatiale des chaînes polypeptidiques.

- **La proline en B28** joue un rôle important dans la formation et la stabilisation de la conformation en feuillets β qui se trouvent dans l'insuline hexamère.
- La suppression de la **thréonine B30** ne modifie pas la conformation ni l'activité biologique de l'insuline.
- La suppression de **l'asparagine A21** entraîne une modification de la conformation et une perte de l'activité biologique.

c) Structure tertiaire

Elle correspond à la **configuration spatiale de l'insuline**. Cette structure dans l'espace expose en surface certains groupements impliqués dans le phénomène de polymérisation de l'insuline ou dans l'interaction avec le récepteur cellulaire.

d) Structure quaternaire

Elle résulte de **l'auto-association** des monomères d'insuline **en dimères ou hexamères**. L'insuline hexamère est constituée de trois dimères associés autour de 2 ions Zn^{2+} .

La conformation des molécules d'insuline dans l'hexamère peut avoir 2 états (T et R) qui correspondent respectivement à une conformation allongée et à une conformation α -hélicoïdale.

L'hexamère R est obtenu en **présence de phénol ou de méta-crésol** qui interagissent à l'interface des dimères en stabilisant les hélices α de la séquence B1-B8.

Il a une moindre tendance à la dissociation que la forme T car le positionnement des hélices α de la séquence B1-B8 réduit la diffusion du zinc à partir de l'hexamère vers le milieu extérieur.

- Structure des analogues de l'insuline humaine

- a) Analogues à action « très brève »

Les analogues rapides sont obtenus par modification de la molécule d'insuline humaine afin de **réduire sa tendance à l'auto-association**. Ces changements sont localisés dans la partie C-terminale de la chaîne B et ont **peu d'effets sur l'ensemble de la conformation de la molécule**.

Insuline Lispro **HUMALOG®**

Elle diffère de l'insuline humaine par l'**inversion** de position de la **lysine B29** et de la **proline**.

Insuline Aspart **NOVORAPID®**

L'insuline aspart (asp B28), est un analogue dans lequel la **proline B28** a été **remplacée** par l'acide **aspartique**. Ce changement **réduit spontanément l'auto-association en hexamères** de l'insuline en solution neutre.

Insuline Glulisine **APIDRA®**

L'insuline glulisine est un analogue dans lequel **l'acide aspartique** en position B3 de l'insuline humaine **est remplacée** par **la lysine**, et **la lysine en position B29** est remplacée par **l'acide glutamique** ce qui favorise l'absorption de l'insuline glulisine. (Absorption deux fois plus rapide comparativement à l'insuline rapide humaine)

- b) Analogues à action « prolongée »

Actuellement, deux analogues de cette famille, sont commercialisés:

Insuline glargine **LANTUS®**

Par rapport à l'insuline humaine elle comporte 2 modifications majeures :

- **l'addition de 2 charges +** (2 arg) sur le C-terminal de la chaîne B. Cette modification augmente le pHi à 6,7 ce qui **rend la molécule plus soluble** dans un milieu légèrement acide et moins soluble au pH physiologique.
-
- **Le remplacement de l'asparagine A21 par la glycine** pour **éviter la désamidification et la dimérisation** de l'insuline glargine car sa solution injectable est acide (pH4).

Insuline Détémir **LEVEMIR®**

Contrairement aux autres insulines à effet prolongé, après injection sous cutanée l'insuline Détémir est **rapidement absorbé dans le sang**, **se fixe à l'albumine** d'où elle n'est **ensuite que lentement libérée**. Cette fixation à l'albumine est obtenue par plusieurs modifications : suppression de la thréonine en position 30 de la chaîne B, acétylation de la lysine en position 29. L'acide gras ajouté permet la fixation de l'insuline à l'albumine

En résumé : on parle d'insuline humaine pour les insulines ayant une séquence d'aa strictement identique à celle de l'insuline humaine, les insulines dites « analogues » ont subi une ou des substitutions d'aa permettant de modifier les caractéristiques physico-chimiques et la cinétique de l'absorption SC.

2 Propriétés de l'insuline humaine et de ses analogues rapides

2.1 Propriétés physico-chimiques

a) pH isoélectrique (pHi) et stabilité

Le pHi de l'insuline humaine et de ses analogues rapides est compris entre 5,3 et 5,4 alors que celui de l'insuline glargine est de 6,7. Toutes les insulines sont détruites par les enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidase, ...). Elles sont thermolabiles et doivent être conservées même à l'état sec, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre +2 et +8°C.

b) Hydrosolubilité

L'insuline humaine et ses analogues rapides sont hydrosolubles à $\text{pH} > 5,4$ ou $< 5,3$. A $\text{pH} \geq 7$, ces insulines ne sont solubles qu'en l'absence des ions Zn^{2+} . L'insuline glargine est soluble dans l'eau à $\text{pH} < 4$ et précipite à $\text{pH} > 6,7$.

c) Cristallisation

En présence des ions Zn^{2+} , l'insuline humaine donne des cristaux **rhomboédriques** constitués d'unités d'hexamères d'insuline avec 2 ions Zn^{2+} par hexamère.

En présence du phénol (ou de dérivés phénoliques) et des ions Zn^{2+} , l'insuline humaine cristallise pour donner des hexamères contenant 6 molécules de phénol et 2 ions Zn^{2+} par hexamère.

d) Auto-association des molécules d'insuline

L'auto-association des molécules d'insuline en dimères et en hexamères est **nécessaire à la stabilité physique et chimique de leurs préparations galéniques**.

- Auto-association de l'insuline humaine

En solution aqueuse, l'insuline humaine se trouve sous forme d'un mélange équilibré de monomères, de dimères et d'hexamères dont les proportions respectives varient selon la concentration en insuline, le pH du milieu, et la nature des ions métalliques présents dans le milieu.

- Auto-association des analogues

La substitution d'un ou 2 aa clés dans la molécule d'insuline humaine **réduit considérablement sa tendance à l'auto-association** sans que son interaction avec le récepteur soit modifiée. Cependant, dans les préparations d'insuline lispro humaine par exemple, les monomères restent associés sous forme d'hexamères discrets et stables. Cette auto-association se produit grâce à des liaisons entre les molécules d'insuline, des ions Zn^{2+} et des ligands phénoliques comme dans une préparation d'insuline humaine classique.

2.2 Dissociation et résorption de l'insuline rapide après administration SC

a) Dissociation des hexamères

Les hexamères d'insulines sont **incapables de traverser les parois capillaires**. Ainsi l'administration SC d'une insuline rapide est **suivie d'un temps de latence**. La vitesse de résorption croît ensuite progressivement avant de se stabiliser. Le temps de latence observée est attribué surtout

au **décal nécessaire à la dissociation des hexamères en dimères puis en monomères résorbables.**

b) Facteurs influençant l'absorption

L'absorption et la biodisponibilité des insulines en solution sont influencées par de nombreux facteurs moléculaires, physiologiques et galéniques dont la plupart sont communs à tous les médicaments injectables. Parmi ces facteurs, il y a notamment : la formulation, la concentration en insuline, la dose administrée, le site d'injection, le flux sanguin et le massage (celui-ci provoque une distribution plus importante).

c) Dégradation de l'insuline au niveau du site d'injection et variabilité intra-individuelle

Une proportion **de 20 à 50% de la dose administrée par voie SC est dégradée par les tissus au niveau du site d'injection.** Cette dégradation n'est pas constante et **contribue à la variabilité intra-individuelle** de l'absorption et de l'effet de l'insuline.

Pour réduire la variabilité intra-individuelle, le mieux serait d'administrer l'insuline sous forme de perfusion SC (ce qui évite l'administration d'une forte dose à la fois).

2.3 Mécanisme d'action et propriétés pharmacocinétiques

Mécanisme d'action

C'est une hormone **anabolisante**.

L'insuline est indispensable au **transfert de glucose à travers toutes les membranes cellulaires**. Elle accroît le **stockage du glycogène** et permet la **glycolyse aérobie** dans les cellules musculaires.

- Dans le foie, elle accroît **la synthèse du glycogène et des acides gras**.
- Dans le tissu graisseux, elle **accroît le stockage des graisses**. Elle favorise la synthèse protéique et elle a des effets **anticétosiques** : elle **réduit la néoglucogénèse**, l'oxydation des acides gras et accroît la synthèse des lipides.

Elle maintient le taux intracellulaire de potassium.

Propriétés pharmacocinétiques

La concentration plasmatique est difficile à évaluer.

Le volume de distribution correspond au volume du fluide extracellulaire.

Sa demi-vie est brève (<9 min chez l'homme).

3 Obtention des Insulines

Les insulines utilisées en thérapeutique sont :

- l'insuline humaine obtenue par hémisynthèse ou par génie génétique
- les analogues rapides et à action prolongée de l'insuline humaine obtenus par génie génétique.

3.1 Hémisynthèse de l'insuline humaine : conversion enzymatique de l'insuline porcine (n'est plus utilisée à ce jour)

3.2 Insuline humaine biogénétique |

a) Technique de l'ADN recombinant utilisant les gènes synthétiques pour les chaînes A et B

Elle consiste à synthétiser les chaînes A et B et à les souder ensuite.

Des souches d'**Escherichia coli non pathogènes K12** sont sélectionnées. Les plasmides sont isolés, clivés et recombinés avec une séquence d'ADN codant soit pour la synthèse de la chaîne A soit pour la synthèse de la chaîne B.

Les plasmides sont ensuite réintroduits dans les bactéries.

Celles-ci sont fermentées séparément pour produire les chaînes A et B de l'insuline.

Le problème le plus important est d'obtenir un bon appariement des ponts disulfures. C'est pourquoi avant de combiner les 2 chaînes on **procède à une sulfitolyse oxydative** pour obtenir le sulfonate S chaîne A ou chaîne B.

Enfin, l'insuline est débarrassée des intermédiaires de synthèse et des protéines bactériennes par chromatographie sur gel et sur résines échangeuses d'ions et par cristallisation et lavage à l'éthanol.

b) Technique de l'ADN recombinant utilisant le gène hémi-synthétique de la pro-insuline

Les méthodes de biosynthèse et de purification de la pro-insuline humaine sont similaires à celles utilisées pour la production des chaînes A et B séparées de l'insuline.

Ainsi, les **plasmides porteurs des gènes de la pro-insuline** humaine sont introduits dans E. coli K12.

Après son clivage des autres protéines bactériennes, la pro-insuline est isolée puis soumise à une **sulfitolyse oxydative pour obtenir la sulfonate S pro-insuline.**

La pro-insuline est ensuite purifiée par échange d'ions et chromatographie de perméation sur gel. La conversion de la pro-insuline en insuline humaine se fait par une réaction enzymatique à l'aide de la **carboxypeptidase B et la trypsine afin d'éliminer le peptide C.**

Quelle que soit la méthode utilisée, l'insuline obtenue a la même structure secondaire et la même affinité pour les récepteurs que l'insuline humaine native.

3.2 Analogues rapides de l'insuline humaine

Les analogues rapides qui existent sur le marché international sont préparés par génie génétique.

L'insuline Lispro est obtenue par modification de la structure de la partie C-terminale de la chaîne B de l'insuline humaine. Le but de cette modification est **de réduire les possibilités des contacts** non polaires et des interactions du feuillet β entre les monomères formant les dimères d'insuline (ex insuline lispro humaine).

La synthèse de l'insuline lispro humaine est réalisée dans **une souche d'E.coli non pathogène**. La souche est modifiée par **insertion du gène codant pour le précurseur de l'insuline lispro**

humaine. Après fermentation, le précurseur est isolé des cellules hôtes puis transformé en insuline lispro et purifié. L'insuline est enfin obtenue sous forme de cristaux d'insuline lispro zinc.

4 Les différentes préparations de l'insuline

Introduction : Présentation, dosage, classification

Les insulines commercialisées aujourd'hui en France sont toutes fabriquées par génie génétique. Se sont soit des solutions soit des suspensions soit un mélange de 2 variétés.

Elles sont dosées à 100UI/ml et conditionnées :

- soit dans des flacons de 10ml multidoses, en verre de type 1, obturés par un bouchon de caoutchouc ne s'émiettant pas au cours des prélèvements répétés à la seringue,
- soit dans des cartouches de verre de 1,5, 3 ou 10 ml,
- soit dans des seringues ou stylos pré-remplis ou non.

C'est la durée d'action qui est la plus utilisée pour la classification des insulines. Selon la durée d'action, on distingue :

Les insulines à action ultra-rapide et rapide

Les insulines retard : insulines NPH ou isophanes d'action intermédiaire, insulines lentes et insulines ultra-lentes.

4.1 Insulines rapides

a) Insuline neutre humaine

C'est une solution aqueuse contenant 100UI d'insuline par ml et ayant un pH 7 – 7,4. La solution contient un **agent de conservation** (**métacrésol**). Elle est isotonisée par du glycérol ou du NaCl et stérilisée par filtration.

Temps de latence : 15 à 30 min.

Durée d'action : 5 à 8 h environ.

Spécialités : **UMULINE RAPIDE®** (flacons et cartouches),
INSUMAN RAPID® (flacons, cartouches et stylos)

b) Analogues ultra-rapides

- Insuline Lispro

Solution aqueuse tamponnée (tampon phosphate) à pH 7 – 7,8.

L'inversion de la position de la proline et de la lysine entraîne l'élimination des interactions hydrophobes ce qui permet une **dissociation plus rapide** des hexamères en dimères et monomères de lispro. La résorption est donc plus rapide après administration SC.

Cette insuline est pour cela qualifiée d'ultra-rapide.

Temps de latence : 15 min.

Durée d'action : 2 à 5 h.

L'activité maximale est obtenue au bout de 30 à 70 min après l'injection.

Spécialités : **HUMALOG®** (flacons, cartouches et stylos)

- **Insuline Aspart**

Il s'agit là aussi d'une solution d'analogue à action ultra-rapide.

**Le délai d'action est d'environ 10-20 min, la durée de 3 à 5 heures.
L'activité maximale est obtenue au bout de 1 à 3 heures après l'injection.**

Spécialités : **NOVORAPID®** (flacons, cartouches et stylos)

- **Insuline Glulisine**

Il s'agit d'une solution d'analogue à action ultra-rapide.

**Le délai d'action est d'environ 15 min, la durée de 3 à 4 heures.
L'activité maximale est obtenue au bout de 55 à 60 min après l'injection.**

Spécialités : **APIDRA®** (flacons, stylos)

4.2 Insulines retard

a) Moyens de prolongation de la durée d'action de l'insuline

La prolongation de l'action de l'insuline consiste à **ralentir sa résorption après administration SC** en modifiant sa solubilité.

Par deux moyens :

- Ajout une protéine (protamine)
- et/ou du chlorure de zinc.

L'action prolongée est obtenue en modifiant la structure de l'insuline ou celle de la pro-insuline humaine afin de réaliser :

- soit une **absorption et une clairance lentes**
- soit la **précipitation de l'insuline** au niveau du site d'injection
- soit la **liaison de l'insuline à l'albumine** au niveau du site d'administration ou dans le plasma.

Deux analogues à action prolongée sont disponibles :

- l'insuline glargine ou **LANTUS®**
- et l'insuline Détémir ou **LEVEMIR®**

b) Insuline protamine isophane ou insuline NPH = insuline à action intermédiaire

- **Les protamines** sont des **protéines basiques** (pHi entre 10 et 12) obtenues à partir de sperme de saumon (salmine) ou de truie de mer (iridine). Ce sont des mélanges de peptides contenant seulement **des aa aliphatiques dont les 2/3 sont de l'arginine**. C'est la salmine qui est généralement utilisée.

L'insuline NPH est une suspension obtenue en mélangeant **l'insuline humaine** et la **protamine** en présence de **petites quantités de zinc** et de **phénol** (ou de métacrésol).

Il se forme un **complexe insoluble à pH 7,4**. Le précipité obtenu est amorphe mais il évolue progressivement pour donner finalement des cristaux mixtes d'insuline protamine. L'addition de petites quantités d'ions Zn^{2+} (2µg/UI) permet de stabiliser la suspension.

Attention : **cet** effet du zinc ne doit pas être confondu avec le rôle que joue ce métal dans la formation des cristaux d'insuline.

Proportions isophanes : dans cette préparation, l'insuline et la protamine doivent être mélangées en proportions isophanes, c'est-à-dire **sans excès d'insuline ou de protamine**. Ainsi, le **surnageant** de la suspension ne doit **pas contenir ni insuline ni protamine en solution** (ou de très faibles quantités).

Le rapport isophane varie avec :

- la nature et la pureté de la protamine
- la pureté de l'insuline utilisée
- le pH, la température, la teneur en zinc et la présence dans le milieu des substances auxiliaires telles que le tampon et le conservateur notamment.

Cinétique d'action : la libération de l'insuline se fait par **dissociation du complexe insuline-protamine** via la dégradation de la **protamine par les enzymes fibrinolytiques tissulaires (protaminases)**.

L'**activité des protaminases** est **variable selon les individus** et elle est inhibée par le zinc d'où une variabilité inter-individuelle de l'effet de l'insuline.

Temps de latence : 45 à 60 min.

Durée d'action : 12 h environ.

Les insulines NPH sont susceptibles de provoquer des réactions antigéniques dues à la protamine.

Spécialités : **INSULATARD NPH®** (flacons, cartouches et stylos)
UMULINE NPH® (flacons, cartouches et stylos)
INSUMAN BASAL® (flacons, cartouches et stylos)

c) Insulines retard au zinc : insulines lentes et ultra-lentes

Insuline Zinc cristallisée ou insuline ultra-lente

C'est une suspension d'insuline zinc cristallisée.

Délai d'action : 4 à 6 h.

Durée d'action : 24 à 36 h.

Spécialités : **ULTRATARD®** (flacons)
UMULINE ZINC® (flacons)

Insuline Zinc mixte ou insuline lente

C'est une suspension d'insuline zinc mixte : 70% sous forme cristallisée et 30% sous forme amorphe.

Délai d'action : 1 à 2 h.

Durée d'action : 18 à 24 h.

Spécialités : **MONOTARD®** (flacons)
UMULINE ZINC COMPOSE® (flacons)

Avantages par rapport aux insulines à la protamine :

- L'absence de la protamine rend ces insulines moins antigéniques.
- La cinétique de résorption est indépendante de l'activité enzymatique tissulaire.
- Ces insulines peuvent être mélangées entre-elles en toutes proportions.

d) Analogue à action prolongée

Insuline glargine

L'insuline glargine **précipite après injection SC et se résorbe ainsi plus lentement.**

Il en résulte un profil plasmatique caractérisé par une absence de pic et une durée d'action de 22 h environ.

Spécialité : **LANTUS®**

Insuline Détémir

L'insuline détémir se **lie à l'albumine dans le plasma, sa libération se fait de manière continue et lente.** Il en résulte un profil plasmatique caractérisé par une absence de pic et une durée d'action de 16-17 h environ

Spécialité : **LEVEMIR®**

4.3 Mélanges d'insulines

Ce sont des mélanges d'insulines pré-préparés dans lesquels une **proportion d'insuline NPH**, variable mais bien déterminée, se trouve en suspension dans **une solution d'insuline rapide** (humaine ou analogue). **La quantité totale est toujours égale à 100UI/ml.**

Les insulines biphasiques sont physiquement stables et la proportion d'insuline en solution ne varie pas pendant le stockage.

Elles sont à action intermédiaire et possèdent :

- Une action immédiate et intense** grâce à l'insuline en solution et une action prolongée par libération lente et régulière de l'insuline à partir du précipité.
- Un temps de latence de 30 min** et une durée d'action variable de 16 à 24 h selon la proportion d'insuline en cristaux dans la préparation.

Spécialités :

Insuline humaine + insuline NPH : MIXTARD® (flacons, cartouches et stylos)

UMULINE PROFIL® (flacons, cartouches et stylos)

INSUMAN COMB® (flacons, cartouches et stylos)

Analogue + insuline NPH : NOVOMIX 30® (cartouches et stylos)

HUMALOG MIX 25 et 50 (cartouches et stylos)

Attention : pour toutes ces spécialités, le nombre indiqué représente le pourcentage d'insuline rapide).

Certains mélanges n'existent pas ; il est cependant possible de les préparer extemporanément en observant quelques règles :

- Il est possible de mélanger l'insuline humaine en solution avec l'insuline NPH.
- Le mélange d'insuline lispro et d'insuline NPH entraîne une baisse de la vitesse d'absorption de l'insuline.
- Les insulines zinc peuvent être mélangées entre elles.

D'une manière générale, il ne faut pas mélanger :

-L'insuline rapide avec des insulines zinc car l'excès de zinc dans celles-ci réagit avec l'insuline libre et la précipite

-Les préparations contenant un tampon phosphate avec des préparations d'insulines zinc car les phosphates réagissent avec les ions Zn^{2+} en les précipitant. L'insuline devient alors soluble et l'action prolongée disparaît.

-La glargine ou la détémir avec les insulines neutres.

-Les insulines flacons avec les insulines cartouches

-Des préparations d'insulines provenant de fabricants différents.

4.4 Insulines et analogues pour dispositifs à libération programmée

Ce sont des solutions d'insulines ayant des caractéristiques particulières.

➤ Pureté

Elles sont très pures afin d'éviter l'allergie et la formation d'anticorps car, la stimulation du système immunitaire est probablement plus importante avec un cathéter libérant l'insuline dans un même site pendant plusieurs jours ou semaines.

➤ Stabilité

Elles sont stables dans les conditions d'utilisation des pompes portables ou implantables et au contact de divers matériaux polymères utilisés dans les pompes et cathéters.

Les insulines pour pompes **sont stables à température ambiante. Leur pH est neutre.**

Les stabilisants doivent permettre d'éviter la précipitation, la transformation moléculaire et la baisse d'activité des insulines pendant toute la durée de leur utilisation qui varie de quelques jours à quelques mois.

Parmi ces stabilisants il y a notamment **les tampons phosphates**, le propylèneglycol, le glycérol (dans les insulines pour pompes implantables), les surfactifs et les ions calcium.

Les pompes à insuline à usage externe :

Elles sont composées d'une seringue ou d'une cartouche à insuline, d'un moteur permettant d'actionner la seringue ou cartouche et d'un système électronique permettant de faire varier la vitesse d'avancée du moteur.

L'insuline utilisée est le plus souvent de **l'insuline ultra-rapide** (ou rapide) injectée à **toute petite dose** (0,6 à 1,5 unité par heure) 24h/24.

Au moment des repas, un bouton permet d'activer un débit augmenté **et une poussée d'insuline ou bolus**. Celui-ci peut être programmé à l'avance.

La cartouche est remplacée selon la capacité du réservoir et selon la consommation quotidienne du patient.

Avantage:

- **Meilleur contrôle de la glycémie** toute la journée et surtout la nuit (moins d'hypoglycémies)
- Intéressant pour les personnes qui travaillent et **ont des horaires de repas variables**.

Inconvénients :

- **Dispositif visible et rappelant la maladie tout au long de la journée**
- Plus coûteux
- Nécessité de se trouver à proximité **d'un centre pratiquant la surveillance du traitement**
- Gênant lors de certaines activités physiques
- Nécessité d'une surveillance accrue des contrôles glycémiques
- **Risque que le cathéter se bouche** et donc de déséquilibre rapide et majeur de la glycémie.

En résumé : les deux indications des pompes sont : le besoin de plus de liberté vis-à-vis du diabète et quand toutes les autres solutions ont été épuisées et que le diabète reste mal contrôlé.

Les pompes à insuline implantées :

C'est un mode de traitement encore limité. Le principe est exactement le même que pour les pompes externes sauf que la pompe est placée sous la peau du ventre et que le cathéter est placé dans la cavité péritonéale où l'insuline est instillée. Cela impose une petite intervention chirurgicale pour la placer. Le patient dispose d'un boîtier pour programmer les débits et activer les bolus. Il faut remplir la pompe une fois par mois environ en centre spécialisé par piqûre à travers la peau.

Avantage :

- Insuline mieux résorbée et **donc plus efficace**.
- **Contrôle de la glycémie encore meilleur qu'avec une pompe externe**.

Inconvénient:

- **Coût élevé**
- **Risque que le cathéter se bouche** : il se débouche soit de l'extérieur soit en pratiquant une petite intervention chirurgicale.

4.5 Mélanges des insulines aux solutés de perfusion

Seules les insulines **en solution neutre** peuvent **être utilisées en perfusion**. Le mélange doit rester limpide. La durée de la perfusion ne doit pas dépasser 12 à 24 h. Certaines substances peuvent altérer les insulines : c'est le cas de certaines préparations de corticoïdes et d'héparine qui renferment une quantité de sulfite suffisante pour détruire une proportion importante d'insuline. La solution d'insuline peut être mélangée en toutes proportions avec le sérum physiologique.

4.6 Contrôles

➤ **Communs à toutes les insulines :**

- Détermination du pH
- Détermination des endotoxines bactériennes
- Recherche des impuretés de masse moléculaire >à celle de l'insuline
- Recherche des protéines apparentées
- Dosage du zinc total et de l'insuline totale

➤ **Spécifiques aux insulines retard :**

- Dosage du zinc en solution dans les préparations d'insuline NPH et insulines zinc
- Dosage de l'insuline dissoute dans le surnageant

4.7 Stabilité et conditions de conservation des préparations d'insulines et analogues

➤ Stabilité physique

Solutions d'insuline : elles restent claires lorsqu'elles sont conservées entre +4 et +8°C. A température >30°C, sous agitation, l'insuline précipite sous une forme biologiquement inactive et le milieu devient plus visqueux. Le risque de précipitation de l'insuline augmente lorsqu'elle est sous forme de monomères.

La congélation d'une solution d'insuline entraîne la précipitation de l'insuline qui se redissout normalement à température ambiante.

Suspensions d'insuline : Après congélation et décongélation, les suspensions deviennent granuleuses par formation d'agrégats de particules d'insuline. En outre la congélation pourrait augmenter la taille des particules d'insuline amorphe entraînant une sédimentation plus rapide alors que la taille des cristaux dans les suspensions d'insuline-zinc cristallisées est relativement peu sensible à la congélation, mais la résorption devient plus rapide.

➤ Stabilité chimique

Les insulines rapides peuvent se dégrader en libérant des ions ammonium et des dérivés désamidés. Toutes les préparations d'insuline humaine peuvent subir une dimérisation. **La formation de dimères augmente très rapidement avec la température.**

➤ Stabilité biologique

L'activité biologique de l'insuline baisse selon une cinétique d'ordre 1 avec la prolongation de la durée de conservation et l'élévation de la température de conservation. La dégradation de l'activité biologique à une même température et pendant un laps de temps identique est **100 fois plus important au soleil qu'à l'abri de la lumière.**

➤ Conservation

Toutes les préparations d'insuline humaine et d'analogues doivent être conservées à **l'abri de la lumière** et à une **température comprise entre +2 et +8°C en évitant la congélation.**

La durée maximale d'utilisation est de :

- 18 mois pour les insulines renfermant de la protamine
- 2 ans pour les autres insulines.

En cas de besoin :

- **Les préparations d'insuline en flacons** peuvent être **conservées 4 semaines** à une température ne dépassant pas +25°C.
- **Les flacons en cours d'utilisation** se conservent **3 à 4 semaines** à température ambiante sans dépasser 25°C.
- **Les préparations d'insuline lispro** peuvent être conservées **4 semaines** à une température ne dépassant pas 30°C.

4.8 Précautions d'emploi

Avant toute administration d'une préparation d'insuline, il faut s'assurer que **l'aspect de la préparation n'a pas changé** (apparition d'une coloration, précipitation des solutions, formation d'agrégats ou de flocons) et qu'elle n'a jamais été congelée.

Il faut homogénéiser les suspensions par agitation avant de prélever la dose à administrer.

4.9 Effets indésirables

- **Lipodystrophie** : hyperdéveloppement du tissu graisseux:

Elle ne nécessite pas un traitement spécifique. Pour l'éviter, il faut changer régulièrement de site d'injection.

- **Réactions allergiques**

Réactions locales : elles apparaissent au **niveau du point d'injection** (rougeur, œdème, démangeaisons) et disparaissent au bout de quelques jours voire quelques semaines, sans avoir besoin d'un traitement spécifique. Ces réactions peuvent aussi être dues à des facteurs autres que l'insuline (antiseptique irritant, mauvaise technique d'injection).

Réactions générales : elles sont **exceptionnelles** et peuvent être dues **soit à l'insuline soit au métacrésol**. Elles peuvent entraîner un collapsus (dyspnée, chute PA, accélération pouls, transpiration) qui nécessite un traitement spécifique. Le traitement par les anti-histaminiques peut parfois suffire, mais l'adrénaline et les glucocorticoïdes par voie IV sont souvent nécessaires.

- **Hypoglycémie**

L'injection peut provoquer une chute brutale et importante de la glycémie pouvant aller jusqu'au coma par hypoglycémie puis la mort. Dans le cas d'une chute brutale de la glycémie : si le malade est conscient on lui donne une solution de saccharose à boire ou quelques morceaux de sucre à sucer, s'il n'est pas conscient, on lui administre une solution de glucose (G30%) par voie IV ou une solution de glucagon par voie SC ou IM.

- **Prise de poids**

Due à l'action **anabolisante de l'insuline**

- **Ac anti-insuline**

Même très purifiées, **les insulines restent immunogènes**. Ces Ac peuvent modifier la PK de l'insuline. Cette formation d'Ac est essentiellement **dûe aux composés adjoints à l'insuline (protamine)** plus qu'à l'insuline elle-même.

Sans importance réelle le plus souvent pour le diabète, elle se manifeste par la fabrication par l'organisme **d'une petite quantité d'Ac**. Ces Ac neutralisent une minuscule quantité de l'insuline injectée, peut-être 1 à 2 UI. **Cela est très banal** et survient chez pratiquement tous les patients traités par insuline.

Dans quelques cas très rares, la quantité d'Ac est très importante et il faudra injecter 200, 400 voire 1000 U par injection pour être efficace.

L'insuline captive peut en outre être relâchée brutalement et donner de très fortes hypoglycémies à n'importe quel moment.

- **Allergie à l'insuline**

Elle est extrêmement rare et peut se manifester sous des formes variées :

- une petite auréole rouge ou rosée qui démange au point d'injection durant quelques minutes
- une grosse rougeur surélevée et très prurigineuse au point d'injection
- une urticaire sur tout le corps qui dure quelques minutes à quelques heures.

Section 5 item 23

De façon rarissime :

- un œdème du visage, difficultés à respirer
- chute grave de la TA.

Il faudra réaliser des tests pour identifier l'allergie.

En général ce sont les conservateurs nécessaires aux préparations d'insuline qui sont en cause.

Schéma d'insulinothérapie

Profil de sécrétion de l'insuline

La sécrétion physiologique d'insuline consiste en une sécrétion basale s'étalant sur toute la journée et en pics d'insulinémie croissants et en un dernier pic vers 22h (si collation).

Le but de l'insulinothérapie est de se rapprocher un maximum de cette sécrétion physiologique tout en prenant en compte le mode de vie du patient diabétique.

Les besoins quotidiens en insuline pour un adulte se situent aux environs de 0,5 à 1 UI/Kg/j. Environ la moitié va être injectée pour couvrir les besoins basaux sous forme d'insuline à durée d'action intermédiaire ou lente. L'autre moitié est injectée sous forme de bolus injectés avant les principaux repas.

Insulinothérapie conventionnelle : 2 injections par jour

Chez certains diabétiques, **2 injections quotidiennes** (matin et soir) d'un mélange **d'insuline à action rapide** et **d'insuline NPH** permet déjà d'obtenir un certain équilibre glycémique.

50 à 60% de la dose totale est administrée le matin avant le petit déjeuner et le reste au repas du soir. Le mélange contient souvent **une proportion plus grande d'insuline rapide que d'insuline NPH** (surtout le matin où les besoins sont importants).

Cependant cette répartition peut être modifiée en fonction de l'activité physique, de l'alimentation, du stress, ... C'est pourquoi l'emploi d'insulines pré-mélangées dans **ce schéma thérapeutique limite l'autonomie du patient.**

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none">- Seulement 2 injections/j- Evite l'injection du midi mal vécue sur le lieu de travail	<ul style="list-style-type: none">- Risque d'hypoglycémies durant la matinée et en début de nuit (périodes d'activité intense des 2 types d'insuline) une collation doit être prévue, les repas sont fractionnés- Nécessite de planifier les repas- Risque d'hyperglycémies en fin d'après-midi et au petit matin

Insulinothérapie intensifiée : 3 à 4 injections par jour

Plusieurs schémas sont possibles.

A 3 injections

Matin (7h) : insuline rapide
Midi (12h30) : insuline rapide

Section 5 item 23

Soir (19h) : mélange d'insuline rapide et d'insuline intermédiaire (pré-mélangée ou extemporanée)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none">- Bon contrôle glycémique- Réduction significative de l'incidence des complications microangiopathiques- Moins de fractionnement des repas- Moins de risque d'hyperglycémies en fin d'après-midi par rapport au schéma à 2 inj/j	<ul style="list-style-type: none">- Risque d'hypoglycémies en début de nuit- Risque d'hyperglycémies au petit matin

OU

Matin (7h) : insuline rapide + insuline intermédiaire

Soir (19h) : insuline rapide

Coucher (22h) : insuline intermédiaire ou lente

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Meilleure maîtrise de la glycémie (surtout en début de nuit et au petit matin)	

OU

Matin (7h) : insuline rapide + insuline intermédiaire

Midi (12h30) : insuline rapide

Soir (19h) : insuline rapide + insuline intermédiaire

A 4 injections

Matin (7h) : insuline rapide

Midi (12h30) : insuline rapide

Soir (19h) : insuline rapide

Coucher (22h) : insuline intermédiaire ou lente

C'est le schéma « **basal-prandial** » qui **tend à mimer la sécrétion physiologique d'insuline**. Cette stratégie vise une HbA1c < 7,5%.

L'insuline retard représente 30 à 50% de la dose totale pour couvrir les besoins de base, le reste est administré sous forme d'insuline rapide avant les 3 principaux repas (50 à 70%). Généralement l'importance des bolus est par ordre croissant : matin, soir, midi.

Chez certains patients, il est nécessaire d'ajouter à l'insuline rapide du matin ou du midi de l'insuline NPH, lorsque le repas du soir est tardif car il y a alors échappement à l'insuline du midi.

Adaptation des posologies

L'adaptation des doses d'insuline au jour le jour par le patient (en plus des adaptations déterminées lors des consultations médicales), en fonction des glycémies, de son alimentation, et de son activité physique est un des objectifs de l'éducation du patient et le pré-requis pour un bon équilibre du diabète.

Il existe une double adaptation des doses :

L'adaptation rétrospective

Elle est fonction des résultats glycémiques des 3-4 jours précédents, sachant que la glycémie du matin représente l'insuline du soir précédent, celle du midi l'insuline du matin, ...

Exemple : patient traité par le schéma à 2 injections/j (6U d'ultra-rapide + 16U de NPH matin et soir)

Pour savoir combien d'unités il faut s'injecter le matin, il faut savoir à combien étaient en moyenne les glycémies vers 8h les 3 ou 4 jours précédents : si elle était autour de 1g/l on ne change rien ; au-dessous de 0,8g/l il faut baisser la dose à 4 ou 5U ; si elle était au-dessus de 1,4g/l il faut augmenter la dose de 10 à 15% soit environ 1U, au-delà de 1,6g/l de 2U et de 1,8g/l de 3U.

De même pour les doses de NPH, il faut connaître les glycémies des jours précédents vers 13h et vers 19h. Si elles sont normales on ne change rien, si elles sont < 0,8g/l on diminue à 14U, si elles sont > 1,4g/l on augmente à 18U. Il ne faut pas augmenter de plus de 2U tous les 3 à 4 jours.

La situation est plus complexes si les glycémies de 13h et de 19h n'évoluent pas dans le même sens (basses vers 13h et hautes vers 19h) : cela indique qu'il y a trop de NPH le matin, il faudra baisser la dose de 2U mais elle ne tiendra pas jusqu'au soir et il faudra une injection supplémentaire de 3 ou 4 U de NPH au déjeuner.

L'adaptation immédiate

C'est un correctif thérapeutique. En effet, chaque jour est différent, et on sait que la résorption par voie SC de l'insuline présente une très mauvaise reproductibilité chez un même patient (variations de 25% pour un même territoire cutané).

Le diabétique doit donc augmenter ou diminuer la dose d'insuline en fonction des glycémies capillaires instantanées.

Exemple : si la glycémie est élevée au réveil (2g/l), il faudra réaliser l'injection, attendre une ½ heure même plus puis prendre le petit-déjeuner. Dans ce cas précis une augmentation de la dose du matin de 1 à 2U est réalisable.

L'adaptation prospective

Elle tient compte essentiellement de 2 paramètres : la quantité de glucides du repas à venir et l'activité physique prévisible des heures suivantes.

Remarque : Le patient doit bien entendu tenir compte du type d'insuline qu'il utilise : l'insuline rapide classique doit être injectée 30 à 45 min avant le début du repas alors que l'analogue lispro par exemple sera injecté au début du repas.