

Délai d'action des insulines par rapport aux repas : qu'est-ce qui a changé ?



→ **I. BANU,
P. VALENSI**
Service
d'Endocrinologie-
Diabétologie-Nutrition,
CHU Jean Verdier,
BONDY.

Depuis la découverte de l'insuline, les efforts se sont concentrés sur l'obtention d'un meilleur équilibre glycémique pour prévenir l'apparition des complications liées au diabète. Améliorer l'équilibre glycémique repose en particulier sur la définition du meilleur schéma d'insulinothérapie selon les patients, sur l'adaptation des doses et aussi sur la qualité des insulines qui permettent de reproduire au plus près l'insulinosécrétion pancréatique physiologique.

Si les premières insulines étaient d'origine animale avec des problèmes de réaction locale aux points d'injection et d'immunogénicité, les insulines dont on dispose actuellement ont quasiment éliminé ces inconvénients et offrent une cinétique plus satisfaisante.

Il est important de mimer la physiologie

Chez le sujet normal, la glycémie dans les périodes interprandiales est maintenue entre 0,70 et 1,10 g/L grâce à la sécrétion continue d'insuline, même en période de jeûne,

qui correspond à l'insulinosécrétion de base. A cette sécrétion basale s'ajoute une sécrétion induite par les prises alimentaires ou insulinosécrétion prandiale. La sécrétion prandiale d'insuline chez un sujet normal comporte une phase anticipée ou précoce, rapide et de courte durée (quelques minutes) et une phase tardive, corrélée à l'afflux intraportale de glucose à partir des glucides alimentaires.

Dans le diabète de type 1, caractérisé par une insulino-pénie absolue, le schéma idéal d'insulinothérapie est celui qui essaie de mimer la sécrétion pancréatique normale, c'est-à-dire la sécrétion basale continue complétée par une sécrétion augmentée lors des prises alimentaires. Il s'agit du schéma basal-bolus qui comporte l'injection d'une insuline de longue durée d'action et d'une injection d'insuline rapide ou ultrarapide avant chaque repas. Ce traitement intensifié ou éventuellement la pompe à insuline ont été utilisés dans l'étude DCCT qui a permis d'établir l'efficacité du contrôle glycémique étroit dans la prévention des complications micro-angiopathiques et même à long terme dans la prévention des complications cardiovasculaires. Ainsi, cette étude a estimé que pour un point d'HbA1c en moins, l'apparition ou l'aggravation des complications micro-angiopathiques est réduite de 30 %.

Dans le diabète de type 2, caractérisé surtout par une insulino-résistance et une insulino-pénie relative, la stratégie thérapeutique est adaptée en fonction de l'âge du patient, de l'ancienneté du diabète, de la présence éventuelle de comorbidités et du contexte sociofamilial.

L'étude UKPDS [1] a montré que l'incidence des complications micro-angiopathiques augmente dès que le taux d'HbA1c dépasse 7 %. Concernant la macro-angiopathie, un seuil n'a pas été retrouvé et récemment plusieurs grandes études (ACCORD, ADVANCE et VADT) ont apporté des résultats nuancés quant au bénéfice d'un équilibre glycémique très étroit cherchant à abaisser le taux d'HbA1c

REPÈRES PRATIQUES

au-dessous de 6,5 %, en termes de prévention des complications macrovasculaires.

On peut retenir en pratique de ces études qu'une attitude thérapeutique intensive doit être appliquée si le diabète est relativement récent (< 15 ans), chez un patient qui a une bonne espérance de vie, sans antécédent cardiovasculaire et sans comorbidités sévères. Chez un patient âgé avec antécédent d'événements cardiovasculaires et ayant un diabète ancien, les objectifs glycémiques doivent être moins exigeants, car une attitude agressive expose à plus d'hypoglycémies, particulièrement dangereuses sur ce terrain.

L'ère des analogues

Les premières insulines, de longue ou de courte durée d'action, avaient une cinétique de résorption éloignée du profil physiologique d'insulinosécrétion. Dans les années 80, les insulines humaines ont remplacé les insulines d'origine animale. La durée d'action des insulines rapides est de 6 heures (**tableau I**) avec un délai d'action de 30 minutes et un pic d'action entre 2 et 4 heures. Malgré cette amélioration, leur cinétique reste non satisfaisante en comparaison avec la sécrétion physiologique du fait :

- de leur délai d'action qui impose de pratiquer l'injection une demi-heure, voire trois quarts d'heure avant le repas,
- du retard du pic d'action par comparaison au pic physiologique, d'où une efficacité insuffisante vis-à-vis de la glycémie post-prandiale,
- d'une durée d'action trop longue qui expose à plus d'hypoglycémies en fin d'action, justifiant souvent la prise pré-

ventive de collations entre les repas qui favorisent le gain de poids surtout chez le diabétique de type 2.

La biologie moléculaire a permis de concevoir des analogues de l'insuline dont le profil pharmacocinétique est plus satisfaisant sans modification de la tolérance ni de l'immunogénicité. L'apparition des analogues de l'insuline rapide a fait progresser encore plus l'insulinothérapie car ces analogues simulent mieux la sécrétion physiologique avec :

- un délai d'action très rapide (on qualifie ces analogues d'ultrarapides) tel que l'injection peut être pratiquée au moment du repas, voire après le repas selon la situation,
- un pic d'action très rapide qui se rapproche du pic physiologique précoce de la sécrétion prandiale et qui permet d'améliorer le contrôle de la glycémie post-prandiale,
- une durée d'action plus brève qui limite le risque d'hypoglycémies et qui rend inutile les collations.

Ces progrès dans la cinétique des insulines permettent d'améliorer la prise en charge du diabète et d'atteindre plus souvent les objectifs en termes d'HbA1c, d'améliorer la qualité de vie du fait de leur facilité d'emploi (injection en règle juste avant le repas, le plus souvent avec un stylo prêt à l'emploi) et de la diminution des hypoglycémies. Ainsi, un large choix d'insulines (**tableau I**) est à notre disposition, mais les analogues d'insuline sont les plus utilisés aujourd'hui.

Chez les diabétiques de type 1, le schéma basal-bolus est assuré en pratique de façon imparfaite par voie sous-cutanée par une insuline lente, l'équivalent de la sécrétion basale, avec une couverture de 24 heures (une injection d'insuline glargine ou une injection d'insuline détémir pouvant être passée à deux injections en fonction des

Type d'insuline	Nom	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insulines rapides humaines	Actrapid, Umuline, Insuman	30 min	2-4 h	6 h
Insulines intermédiaires (NPH) humaines	Insulatard Umuline NPH Insuman basal	1 h 30 1 h 1 h	4-6 h 2-8 h 3-4 h	8-16 h 18-20 h 11-20 h
Analogues d'action rapide (insulines ultrarapides)	Novorapid : insuline aspart Humalog : insuline lispro Apidra : insuline glulisine	10-20 min 15 min 15 min	1-3 h 30 min-1 h 1-2 h	3-5 h 2-5 h 2-4 h
Analogues d'action lente	Lantus : insuline glargine Levemir : insuline détémir	- -	pas de pic CM obtenue après 6-8 h	22-24 h 20-24 h
Analogues mélanges fixes	NovoMix : 30 % aspart + 70 % aspart protaminée	10-20 min	1-4 h	Jusqu'à 24 h
Insulines biphasiques	HumalogMix25 : 25 % lispro 75 % lispro protaminée	15 min	30-70 min	15 h

TABLEAU I : Les différents types d'insulines (CM : concentration maximum).

besoins du patient) ou beaucoup moins souvent par deux injections d'insuline NPH et par des injections d'insuline rapide ou ultrarapide à chaque prise alimentaire. La pompe portable pour l'infusion sous-cutanée continue d'insuline ultrarapide a permis un progrès supplémentaire dans la mesure où elle permet d'éviter les injections sous-cutanées, d'offrir une certaine liberté dans les horaires d'injection de l'insuline, d'améliorer encore le contrôle glycémique ainsi que la qualité de vie des patients. Cet outil thérapeutique est proposé essentiellement aux diabétiques de type 1, mais peut l'être aussi à certains diabétiques de type 2 insulinoquérants.

Dans le diabète de type 2, l'insuline représente la dernière étape dans l'escalade thérapeutique. A ce stade, la cible thérapeutique est un taux d'HbA1c inférieur à 7 % généralement. Pour l'atteindre, le traitement doit employer des moyens efficaces pour abaisser la glycémie à jeun, mais aussi la glycémie post-prandiale, car abaisser l'HbA1c à ce niveau implique un contrôle glycémique optimal qui ne peut être obtenu sans une gestion adéquate de la glycémie post-prandiale. Cela est d'autant plus justifié qu'une relation a été mise en évidence entre la glycémie post-prandiale et le risque cardiovasculaire [2].

Chez le diabétique de type 2, on peut préconiser un **schéma à plusieurs injections**, mais l'initiation de l'insulinothérapie se fait en règle selon le mode *bed-time* qui consiste en une injection d'insuline lente ou NPH au coucher en association avec les antidiabétiques oraux dans la journée.

Les analogues d'action lente sont utilisés le plus souvent, car par rapport aux insulines NPH classiques, ils offrent une moindre variabilité d'action d'un jour à l'autre et réduisent le risque d'hypoglycémie. En cas d'inefficacité de ce mode d'insulinothérapie ou de contre-indications aux antidiabétiques oraux, un schéma à deux injections doit être envisagé.

Les insulines biphasiques qui sont un mélange d'un analogue d'action rapide au même analogue d'action retardée par le rajout de la protamine sont alors utilisées. Ce schéma offre une couverture de 24 heures, mais impose

des horaires fixes de repas et le risque d'hypoglycémie peut être plus important. Nous disposons de plusieurs insulines biphasiques, avec des proportions différentes d'insuline ultrarapide, ce qui permet un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale : NovoMix30, NovoMix50 et NovoMix70, Humalog mix25 et Humalog mix50.

L'augmentation du nombre d'injections par rapport à un schéma à une seule injection s'accompagne d'un meilleur contrôle glycémique mais souvent d'une prise de poids plus importante [3]. Les schémas comportant plusieurs injections (3 ou 4) sont toutefois moins utilisés dans le diabète de type 2.

Avec les nouvelles insulines, les règles de base de l'insulinothérapie n'ont pas changé :

- l'injection d'insuline ne doit pas être pratiquée toujours au même endroit pour éviter les lipodystrophies,
- le site abdominal ou les bras sont à privilégier pour les insulines prandiales et les cuisses pour l'insuline basale.

En pratique, les analogues ultrarapides permettent :

- une certaine flexibilité dans les horaires des repas et de pratiquer l'injection juste avant le repas,
- un meilleur équilibre glycémique sans avoir plus d'hypoglycémies,
- une moindre variabilité des résultats glycémiques.

Bibliographie

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837-53.
2. CAVALOT F, PETRELLI A, TRAVERSA M *et al*. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 813-9.
3. HOLMAN RR, THORNE KI, FARMER AJ *et al*. 4-T Study Group. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1716-30.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.