

L'INSULINOTHÉRAPIE CHEZ L'ADOLESCENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

Quelles sont les modalités existantes ?

La découverte et la purification de l'insuline par Banting, Best, Collip et Macleod en 1921, fut l'une des découvertes médicales les plus importantes du XX^e siècle et récompensée par le prix Nobel de médecine en 1923. Depuis, la possibilité de soigner le diabète insulino-dépendant n'a pas permis de prévenir suffisamment le risque de complications futures. Cet objectif reste un défi malgré les innovations thérapeutiques et l'amélioration de la définition des moyens pour y parvenir.

Dr Hervé Lefèvre,

Pédiatre, Maison des Adolescents-Maison de Solenn, CHU Cochin Saint Vincent de Paul, Paris

Si le diabète auto-immun, insulino-dépendant, est la cause de seulement 5 à 10 % des cas de diabète sucré, il correspond chez l'adolescent à la quasi totalité des cas (1, 2). La prévalence du diabète de type 1 progresse mais les perspectives thérapeutiques n'ont pas bousculé le tandem thérapeutique qui associe l'insulinothérapie sous cutanée et régime diabétique, adapté à la surveillance glycémique pluriquotidienne. Si aucun système n'est capable de se substituer à l'insulinosécrétion physiologique, les différentes pharmacocinétiques des insulines synthétiques disponibles sur le marché tentent de s'en approcher. Elles participent ainsi à l'amélioration de la qualité de vie et à l'équilibre glycémique des adolescents (3, 4).

L'INSULINOTHÉRAPIE (5)

Le traitement du diabète de type 1 a pour objectif d'approcher les conditions de l'homéostasie glucidique physiologique en associant une administration d'insuline adaptée aux apports et aux besoins glucidiques répartis sur le nyctémère. L'insulinosécrétion est composée pour moitié d'une sécrétion de base et pour l'autre d'une sécrétion post-prandiale.

Les modifications de structure de l'insuline sont associées à des cinétiques d'insuline différentes qui tendent de s'en approcher selon l'âge et les besoins. Cela explique aussi la nécessité de réaliser des injections plusieurs fois par jour pour mieux s'adapter aux besoins et à leurs variations.

Le temps de la prescription d'insuline est donc associé à celui de l'explication des modalités d'action et de surveillance des types d'insuline prescrits. La bonne compréhension du traitement est une condition nécessaire pour améliorer et maintenir un équilibre glycémique associé à une bonne qualité de vie au quotidien (hypoglycémie, hyperglycémie) et à la prévention des complications de la maladie.

LES DIFFÉRENTES INSULINES (6,7)

Depuis une dizaine d'années, l'industrie pharmaceutique propose des analogues d'insuline qui se caractérisent par des propriétés cinétiques différentes des insulines "normales". Ces dernières se trouvent sous forme d'hexamères dans les solutions injectables, mais n'agissent que sous forme de monomère. Les temps de dilution permettant le passage d'hexamères en



© dclaprod - Fotolia

dimères puis en monomères sont responsables d'une latence d'action élevée.

C'est la raison pour laquelle des analogues d'insuline ont été mis au point par modification génique. Ils se trouvent en solution, sous forme d'hexamères, mais présentent une capacité de dissociation très élevée et donc de résorption rapide avec une moindre variabilité intra-individuelle. L'ordre de grandeur de la cinétique des insulines les plus utilisées sont résumées dans le [tableau 1](#).

► L'insuline rapide ou ordinaire

Elle présente un délai d'action nécessaire du fait de la dissociation des hexamères en dimères ou monomères dans le tissu sous cutané. Il est donc nécessaire de réaliser l'injection 15 à 20 minutes avant le repas.

► Les analogues rapides

Les analogues rapides de durée et de pic d'action plus rapide sont censés mieux répondre à l'hyperglycémie post prandiale. Ils sont à injecter juste avant le repas et donc d'utilisation plus facile. Ils permettent aussi la diminution des hypoglycémies surtout nocturnes.

Ils sont obtenus par la substitution d'acides aminés dans des régions qui accélèrent la dissociation d'hexamères en monomères. L'analogue rapide lyspro (Humalog®) comporte une inversion de 2 acides aminés de la chaîne B [Pro B28 Lys B29]. L'analogue aspart (NovoRapid®) comporte une substitution d'acide aminé en B28 (Pro -> Asp). Leurs courbes d'effet sont très proches de celles de la sécrétion d'insuline trouvées chez des personnes normales après des repas "typiques".

► L'analogue intermédiaire

Il est d'efficacité plus stable comparé aux insulines intermédiaires type NPH, du fait de sa lente disparition grâce à ses "propriétés physico-chimiques". Celles-ci permettent de moindres variations glycémiques et la diminution des hypoglycémies nocturnes. L'insuline detemir (Levemir®) est dotée d'un principe retard basé sur l'adjonction d'une chaîne d'acides gras libres (acide myristique C14 en position B29). Cette chaîne est responsable de l'agrégation des hexamères sous forme native, et sous forme de monomères une liaison à l'albumine humaine. Seule la forme libre se lie au récepteur de l'insuline et est donc biologiquement active, tandis que les 98 % liés à l'albumine se libèrent lentement de la liaison à l'albumine. Ceci explique l'effet insulinique prolongé, homogène, sans pic de concentration.

Tableau 1 – Les différents types d'insuline et leurs caractéristiques cinétiques d'action.

| | Début d'action | Pic d'action | Durée d'action |
|--------------------------------|----------------|--------------|----------------|
| Insuline rapide | 30-60 min | 2-3 h | 5-8 h |
| Analogue rapide | 5-15 min | 30-90 min | 4-6 h |
| Insuline intermédiaire | 2-4 h | 4-10 h | 10-16 h |
| Analogues intermédiaires lents | 3-4 h | 6-8 h | 12-20 h |
| Analogues lents | 2-4 h | Pas de pic | 20-24 h |

► Insulines d'action intermédiaires

Leurs durées d'action sont prolongées du fait de la présence de cristaux. Il s'agit de cristaux d'insuline zinc (Monotard®), ou de protamine NPH (Umluline NPH, Insulatard®). La suspension présente un caractère trouble caractéristique, et doit être soigneusement mélangée avant l'injection. Le principal inconvénient est la présence d'importante variation de cinétique individuelles.

► Analogue lent

L'insuline glargine (Lantus®) est une insuline d'action prolongée. Elle permet de couvrir la sécrétion basale d'insuline des 24 heures. Elle est injectée une seule fois par 24 h au même moment de la journée. Elle est formée par l'addition de 2 arginine sur la chaîne B et remplacement de l'asparagine de la chaîne A par un glycine (Gly(A21)Arg(B31)Arg(B32)). Cette insuline soluble à pH acide précipite à pH neutre après injection sous-cutanée pour former de grands cristaux sous-cutané, ce qui explique sa durée d'action prolongée. Cette insuline se trouve sous forme d'hexamères en solution injectable, son contenu est limpide.

► Insulines pré mélangées

Novomix 30®, Humalog Mix 25®, ou Mix 50® sont conditionnées selon une proportion fixe d'insuline rapide ou d'analogue rapide et d'insuline d'action intermédiaire. Ils sont d'utilisation plus facile en diminuant le nombre d'injection mais constitue un obstacle à l'adaptation fine des doses d'insuline. Cette suspension présente

un caractère trouble. Elle doit être mise en suspension avant l'injection en agitant le stylo de façon adaptée.

CONSERVATION

L'insuline non entamée doit être conservée au frigidaire. Une fois utilisée, le flacon la cartouche ou le stylo peuvent être maintenus à température ambiante pour une durée maximale d'un mois mais à l'abri de la lumière.

LA TECHNIQUE D'INJECTION

Celle ci doit être réalisée au mieux pour limiter les variations de cinétique d'action. En effet une injection trop profonde (en intra musculaire) est responsable d'une action plus rapide et plus intense, source d'hyperglycémies.

► Sites d'injection

Les principaux sites d'injection sont la paroi abdominale plutôt vers les flancs en évitant la zone juxtaombilicale, la face latérale des cuisses. Les épaules sont à risque de développement de zone de lipodystrophies. Les sites d'injection associés à une résorption rapide sont la paroi abdominale et les épaules, les cuisses à une résorption plus lente.

► Pli cutané

Le pli cutané sera réalisé dans une zone où il est mince et facile à décoller du plan musculaire. Les aiguilles mises sur le marché sont de tailles variables selon l'âge, le poids et le pannicule adipeux des patients.

► Mise en suspension

Au préalable, toute insuline en suspension doit être mise en suspension

(mélange) avant l'injection par un mouvement ample et lent. A l'inverse, les insulines en solution ne le nécessitent pas (analogues).

Les facteurs de variation sur la cinétique de l'insuline sont présentés en *tableau 2*.

QUELLE DOSE D'INSULINE, QUEL SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE ?

► Quelles doses ?

La prescription d'insuline chez l'adolescent diabétique varie au cours du temps. Elle dépend, de l'importance de l'insulinorésistance, de la durée et de l'intensité de l'insulinosécrétion résiduelle ("lune de miel"), de la prise de poids, du développement pubertaire et des événements de la vie quotidienne (fièvre, vacances, sport,...). En dehors de la phase initiale de prise

Le schéma à injections multiples (basale/bolus)

Il sera proposé à partir du collège. Il s'agit du schéma de choix. Ce schéma améliore l'équilibre en répartissant au mieux la dose quotidienne d'insuline sur plusieurs injections. Il correspond à l'insulinothérapie intensive. Il est réalisé soit à l'aide de stylo à insuline soit à l'aide d'une pompe à insuline.

- **Au stylo.** Il comporte une injection d'analogue d'action très rapide (ou d'insuline rapide) avant chaque repas et une injection d'insuline à action prolongée par 24 h. La répartition théorique de la dose quotidienne d'insuline est de 25 % le matin, 15 à 20 % le midi et 25% le soir d'insuline rapide ou analogue et 30 à 35 % de lente. Parmi les avantages on observe la meilleure anticipation sur les contenus et horaires des repas, sur l'activité physique, tout en limitant le risque d'hypoglycémie

« La prescription d'insuline chez l'adolescent diabétique varie au cours du temps »

en charge qui correspond à des adaptations fréquentes de posologie, la quantité moyenne d'insuline par 24 h est de l'ordre de 0,8 à 1 U/kg avant la puberté. Les besoins en insuline augmentent jusqu'à 1,2 à 1,5 U/kg/j au cours de la puberté pour redescendre au décours à 0,8 à 1 U/kg chez l'adulte.

► Quel schéma thérapeutique ?

La répartition de cette dose quotidienne en nombre d'injections est différente selon l'âge et les possibilités de prise en charge de l'adolescent. En effet, certaines prescriptions théoriques et fastidieuses qui font le bonheur du diabétologue, se heurtent parfois à une réalité moins heureuse pour certains adolescents pour qui un système trop sophistiqué de multi-injections et/ou de mélanges préparés extemporanément rend la prise en charge peu réaliste.

par une meilleure répartition et de la dose quotidienne. L'inconvénient est le nombre d'injection à réaliser.

- **La pompe à insuline** (8, 9). Le développement de l'utilisation de la pompe à insuline progresse chez l'adolescent. Elle permet l'administration continue d'insuline par la basale et de bolus d'insuline pré prandiaux à travers un petit cathéter. La tubulure et le cathélon doivent être changés tous les 3 jours ou avant au moindre doute sur sa perméabilité. Les avantages sont la meilleure stabilisation des mesures glycémiques, la diminution du nombre d'hypoglycémies sévères, l'amélioration de l'HbA1c et la stabilisation ou la perte de poids. Les inconvénients sont la nécessité d'une formation technique plus poussée, la plus grande fréquence des acidocétoses et des infections sous-cutanées en cas d'utili-

Tableau 2 - Quelques facteurs de variation sur la cinétique de l'insuline.

| |
|--|
| Type d'insuline (analogue rapide, NPH) |
| Site d'injection |
| Profondeur d'injection |
| Longueur de l'aiguille |
| Lipodystrophies |
| Activité musculaire (si cuisse) |
| Bain chaud (vasodilatation) |

sation défectueuse et de garder sur soi la pompe et son système d'infusion. La mesure régulière des glycémies, les procédures de vérification du bon fonctionnement technique, associés au changement régulier du cathéter, diminuent ces risques.

Schéma à 2 injections

Il est plutôt prescrit chez les adolescents jeunes et peu compliants. Une injection d'insuline est réalisée le matin et le soir avant le petit déjeuner et le dîner sur la base de 1 à 1,5 U/kg/j selon le stade pubertaire. Cette dose quotidienne d'insuline est répartie en 2/3 de la dose le matin et 1/3 de la dose le soir. L'injection du matin est constituée d'un mélange d'1/3 d'insuline rapide ou analogue (très rapide) et de 2/3 d'insuline à action intermédiaire. L'injection du soir est constituée d'1/2 d'insuline rapide ou analogue (très rapide) et d'1/2 d'insuline à action intermédiaire.

Elles sont soit réalisées avec un stylo d'insuline ou une seringue pré mélangée, soit avec une seringue contenant un mélange préparé à partir de 2 flacons d'insuline d'action rapide et intermédiaire.

L'avantage est de limiter le nombre d'injection. Les inconvénients sont :

- d'injecter à horaires assez fixes entre les injections du matin (entre 7 et 8h30) et du soir (entre 19 et 20h30) compte tenu des cinétiques d'insuline,
- de déjeuner entre 12h et 12h30 pour

éviter le risque d'hypoglycémie en fin de matinée,

- de l'absence de modulation possible selon les événements de la journée (activité sportive, variation de l'appétit, horaire des repas),
- d'une possible collation vers 11 h sera parfois nécessaire en cas d'hypoglycémie en fin de matinée.

➤ Réglages glycémiques

Quelque soit le schéma thérapeutique, l'adaptation des doses d'insuline sera faite à partir des glycémies mesurées à certains horaires, selon la cinétique attendue de l'insuline administrée par une méthode anticipatoire et/ou compensatoire. Ces réglages glycémiques sont réalisés et expliqués en consultation, ou au cours de rendez-vous téléphoniques ou par courriel à partir du recueil des glycémies mesurées sur le carnet ou disponibles sur le lecteur glycémique. L'équilibre glycémique chez l'adolescent diabétique a comme

double objectif, de prévenir à terme le risque de complications microvasculaires (microangiopathie) corrélée au dosage de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c), et de prévenir au quotidien les trop grandes variations glycémiques

mesures glycémiques doit varier pour observer la réponse du patient dans différentes circonstances à différents moments de la journée. Les objectifs glycémiques selon l'HAS sont d'obtenir une glycémie avant les repas

« L'horaire de ces mesures glycémiques doit varier pour observer la réponse du patient dans différentes circonstances »

qui retentissent sur la qualité de vie par la mesure des glycémies capillaires.

LA MESURE DES GLYCÉMIES CAPILLAIRES

Elle évalue, à un horaire donné, l'action de l'insuline injectée et permet d'en adapter la dose selon la prise alimentaire, l'activité physique... Elle ne doit donc pas être systématiquement réalisée le matin au réveil et le soir au coucher. Au contraire, l'horaire de ces

comprise entre 0,7 et 1,2 g/l et en post prandiale mesurée 2 h après le repas < 1,60 g/l. ●

MOTS-CLÉS :

Diabète de type 1, Insuline, Pompe à insuline, Réglages, Injection, Schéma, Posologie

RÉFÉRENCES

1. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006 ; 367 : 847-58.
2. Coutant R, Bougnères PF. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *Encycl Med Chir*. Paris : Elsevier, 1998.
3. The DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Control and Complications Trial*. *J Pediatr* 1994 ; 125:177-88.
4. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC et al. Factors associated with glycemic control: a cross-sectional nationwide study in 2579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 1146-53.
5. Lefèvre H, Carel JC, Bougnères PF. Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent. *Encycl Med Chir*. Paris : Elsevier, 1999.
6. Hassan K, Rodriguez LM, Johnson SE et al. Randomized controlled trial comparing twice a day insulin glargine mixed with rapid acting insulin analog versus standard neutral protamine Hagedorn (NPH) therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatrics* 2008 ; 121 : e466-72.
7. Sheldon B, Russel-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009 ; 11 : 5-19.
8. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H et al. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 2126-31.
9. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1142-6.