

# Insuline

Seule hormone hypoglycémisante, l'insuline est sécrétée sous forme de pré-proinsuline, très rapidement convertie en proinsuline. La synthèse a lieu dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques.

La proinsuline possède 86 acides aminés. Elle est formée de deux chaînes A et B reliées par le peptide C, ou peptide de connexion, qui permet la plicature de la molécule et la formation de trois ponts disulfures.

À la fin de sa synthèse, la proinsuline est clivée par phénomène enzymatique et libère l'insuline : polypeptide de 51 acides aminés conservant les deux chaînes, A (20 acides aminés) et B (30 acides aminés), liées entre elles par deux ponts disulfures et le peptide C en quantité équimolaire.

L'insuline est stockée dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, dans lesquelles le glucose pénètre par le transporteur GLUT2 avant phosphorylation par une glucokinase. Ces cellules sont donc considérées comme le détecteur de glucose. Le signal déclenchant la sécrétion d'insuline est l'augmentation du calcium ionisé dans le cytoplasme de ces cellules.

Les cellules  $\beta$  sont capables d'adapter l'intensité de la sécrétion proportionnellement à l'intensité du stimulus qu'elles reçoivent. Le glucose est le stimulus physiologique le plus important, mais d'autres nutriments comme les acides aminés, les corps cétoniques ou d'autres sucres peuvent également jouer ce rôle, essentiellement en l'absence de glucose.

L'augmentation du débit de la sécrétion d'insuline est le seul moyen de lutte contre l'hyperglycémie. La réponse sécrétoire est rapide, dans les secondes qui suivent le stimulus ; et inversement elle est aussi rapide à s'annuler quand le stimulus s'arrête.

Dès sa libération, l'insuline passe du pancréas vers les organes cibles, notamment le foie, les muscles et les tissus adipeux. Sa présence dans la circulation est très fugace. Elle se fixe ensuite sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, récepteurs possédant une unité fonctionnelle enzymatique tyrosine kinase, absolument nécessaire à la transmission des effets biologiques.

Une fois dans la cellule, elle favorise l'utilisation du glucose en stimulant l'activité de la glycolyse et du cycle des pentoses phosphates. Au niveau hépatique, elle inhibe la néoglycogénèse, elle favorise la lipogénèse aux dépens des glucides et l'anabolisme protéique.

Elle est métabolisée au niveau du foie (50 % environ sont captés à ce niveau) et des organes cibles.

L'insuline est un élément fugace, sa demi-vie est d'environ 4 minutes, et la mesure de sa concentration plasmatique ne reflète qu'une faible partie de la sécrétion. Son taux dépend aussi de l'état fonctionnel du foie.

L'étude de l'insulinosécrétion peut répondre à différentes indications :

- mise en évidence d'un prédiabète, d'une anomalie mineure de fonctionnement de la cellule  $\beta$  ;
- dépistage des sujets prédisposés dans des familles à risque au cours d'une HGPO ;
- caractérisation de l'insulinodépendance d'un diabète de découverte récente pour laquelle la clinique ne permet pas de trancher ;
- décision de traitement à l'insuline dans le cas d'un diabète de type 2 d'évolution ancienne, mal équilibré par les antidiabétiques oraux ;
- recherche d'insulinisme ou d'insulinome à l'origine d'hypoglycémies. Le peptide C peut être dosé en parallèle pour éliminer une hyperinsulinémie due à une injection (volontaire ou non). Le contraste entre une concentration élevée d'insuline et effondrée de peptide C indique une administration d'insuline ;
- suivi thérapeutique après chirurgie d'insulinome ;
- détermination d'une insulino-résistance. Les diabètes présentant ce type d'atteinte sont liés à des anomalies du récepteur dont l'activité est diminuée (insulino-résistance de type A), allant jusqu'à une absence totale de récepteur (lepréchaunisme), ou d'origine inconnue mais probablement post-récepteur (diabète lipodystrophique).

Une détermination de l'insuline à jeun et postprandiale, ou 2 heures après absorption de 75 g de glucose, permet de caractériser cette insulino-résistance. Elle peut l'être également par le calcul de certaines constantes :

$$\text{Homa} = \frac{\text{Insulinémie}}{22,5 \times e^{-\ln(\text{Glycémie})}}$$

$$\text{Quicky} = 1 / [\log(\text{Insulinémie}) + \log(\text{Glycémie})]$$

Il est à noter qu'en l'absence d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, d'injection d'insuline ou encore de présence d'anticorps anti-insuline, insuline et peptide C donnent des informations équivalentes.

Le dosage de l'insuline est réalisé soit par technique radioimmunologique par compétition vis-à-vis d'une insuline marquée à l'iode 125 grâce à des anticorps polyclonaux ou monoclonaux, soit par technique immunoenzymatique avec des anticorps monoclonaux anti-insuline. Du fait de leur analogie de structure, les insulines humaine, bovine et porcine sont indifféremment reconnues lors du dosage.

Les valeurs usuelles de l'insulinémie chez des patients normoglycémiques et non obèses sont par techniques

immunoenzymatiques de 13 à 161 pmol/l, soit 1,9 à 23  $\mu$ UI/ml. Les enfants ont des insulinémies plus faibles que celles de l'adulte d'environ 50 à 60 % jusqu'à l'âge de 6 ans. Puis on note une augmentation régulière jusqu'à la puberté, et ce aussi bien aux taux de base qu'après stimulation.

Deux types d'interférences sont possibles sur les dosages d'insuline :

- la présence d'anticorps anti-insuline entraîne des résultats erronés par défaut ou par excès suivant la technique. Il est alors impératif de les éliminer et de doser l'insuline libre ;
- les érythrocytes contiennent une enzyme qui dégrade spécifiquement l'insuline ; tout prélèvement hémolysé doit donc être écarté et le dosage remplacé par celui du peptide C, qui ne subit pas cette influence.


Un dosage isolé d'insuline est insuffisant pour une exploration d'hypo- ou d'hypersécrétion. Il est conseillé d'avoir recours à des tests dynamiques associant insulinémie et glycémie : prélèvements à jeun et post-


prandiaux, hyperglycémie par voie orale (HGPO), test au glucagon.

Lors de l'HGPO, les taux de l'insuline restent globalement inférieurs à 600 pmol/l. Dans le diabète insulino-dépendant (DID), le taux de base est bas, associé à une glycémie élevée ; il s'élève peu ou pas au cours de l'HGPO.

Dans le diabète non insulino-dépendant (DNID), le taux de base d'insuline est normal ou élevé et s'élève moins que le voudrait la glycémie.

Au cours des insulinomes, le taux de base est normal ou élevé associé à une hypoglycémie, mais la réponse aux tests est explosive.

 *Hyperglycémie provoquée par voie orale, Insuline libre, Peptide C, Proinsuline, Test de O'Sullivan*

 Chevenne D, Fonfrede M.  
Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète.  
Immunoanal Biol Spéc 2001 ; 16 : 215-229.  
Gaillard O.  
L'insuline.  
Immunoanal Biol Spéc 2000 ; 15 : 91-93.