

PROINSULINE

DEFINITION

Peptide monocaténaire précurseur de l'insuline, la proinsuline est sécrétée à l'état de préproinsuline (11500 Da) par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. La préproinsuline est très rapidement convertie dans l'appareil de Golgi en pro-insuline. Cette dernière, constituée de 86 acides aminés, est formée de deux chaînes A et B reliées par le peptide de connexion ou peptide C. Elle est clivée par voie enzymatique en insuline, polypeptide de 51 acides aminés qui conserve les deux chaînes A et B liées entre elles par deux ponts disulfures, et en peptide C en quantité équimolaire. Dans le sang, la proinsuline circule sous plusieurs formes : intacte, split 32, 33, des 31, 32, split 65, 66 et des 64, 65 proinsulines. Les formes des 31, 32 représentent avec la proinsuline, la quasi-totalité des proinsulines circulantes. Le rôle physiologique de la proinsuline est mal connu. Les proinsulines se lient aux récepteurs de l'insuline avec une faible affinité. Elles présentent ainsi une faible activité biologique insulinique (5 à 10 %) et participent peu chez l'adulte sain à l'équilibre glycémique. La proinsuline est éliminée par le rein et sa demi-vie est d'environ 30 minutes, nettement plus importante que celle de l'insuline (4 minutes).

INDICATIONS DU DOSAGE

La proinsuline est un marqueur prédictif du risque de diabète de type 2, son augmentation précède généralement l'apparition de la maladie. De même, elle est considérée comme un marqueur prédictif du risque coronaire. Il existe en effet, un lien entre les valeurs de la proinsulinémie et certaines affections cardiovasculaires.

Le rapport proinsuline/insuline est parfois utilisé pour l'évaluation du risque de complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2.

Enfin, le dosage de la proinsuline est également préconisé dans l'exploration des hypoglycémies afin de diagnostiquer les insulinomes et les hyperproinsulinémies familiales (rares).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Sérum ou plasma (selon recommandations du fabricant) ; sujet à jeun depuis la veille.

Épreuves dynamiques de jeûne : après un jeûne de 48 voire 72 heures, des prélèvements échelonnés sont

effectués pour les dosages (en moyenne toutes les 4 heures).

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Contexte clinique et traitements éventuels ?

METHODES DE DOSAGES

Les méthodes immunométriques actuelles permettent de quantifier la proinsuline intacte ou totale (intacte et autres formes circulantes) ainsi que les formes dégradées. Elles peuvent faire appel à des traceurs isotopiques (RIA) ou non isotopiques (enzymatique ou chimiluminescent).

Selon la technique utilisée, des réactions croisées plus ou moins importantes avec l'insuline et les produits de dégradation de la proinsuline (dont split 32-33) sont observées.

VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs de référence varient avec les techniques ; il est indispensable de les déterminer sur des sujets normoglycémiques non obèses. A titre indicatif :

Proinsuline intacte : 1,2 à 4,7 pmol/l (RIA).

Proinsuline totale : (RIA) : 6 à 10 pmol/l ; (ELISA) : 3 à 28 pmol/l (moyenne : 10 pmol/l).

Facteur de conversion proinsuline intacte :

$\mu\text{g/l} = \text{pmol/l} \times 104$ (avec pro-insuline = 9600 Da).

Les dosages sont calibrés vis-à-vis du standard biosynthétique IRP84/611 (OMS 1986).

Rapport proinsuline/insuline : il reflète le processus de la conversion de la proinsuline en insuline. La demi-vie de la proinsuline étant plus élevée que celle de l'insuline, il est conseillé d'effectuer la mesure après stimulation de la sécrétion de l'insuline par une hyperglycémie provoquée. Dans ces conditions, la sécrétion d'insuline étant importante, on peut négliger son élimination.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Des concentrations plasmatiques élevées de proinsuline sont observées dans :

– le diabète de type 2, le diabète gestationnel,

– les insulinomes,

– les hyperproinsulinémies familiales (très rares).

Dans certaines études, des valeurs élevées de proinsulinémie ont également été rapportées chez les sujets présentant une intolérance au glucose et chez les parents au premier degré des patients diabétiques.

Une proinsulinémie élevée constitue un marqueur prédictif de la survenue d'un diabète. Le risque est encore plus élevé si cette hyperpro-insulinémie est associée à une diminution de l'AIR (*Acute Insulin Response*) au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (concentration d'insuline à 8-10 minutes). De toute façon, la proinsuline, du fait de sa plus longue demi-vie que celle l'insuline, a des concentrations sériques plus stables et permet ainsi une meilleure prédiction.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Sapin R., Demangeat C., *Aspects analytiques des dosages d'insuline, peptide C, proinsulines et glucagon*, Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2001; 25:73-84.
 - Clark P.M., *Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide*, Ann Clin Biochem.1999; 36:541-564.
 - Chevenne D. *Les proinsulines, caractéristiques immunoanalytiques*, Immunoanal Biol Spec, 2012 ; 26.
-