

Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulinodépendant

Alexandre Bitil

▶ **To cite this version:**

Alexandre Bitil. Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulinodépendant. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01171688

HAL Id: dumas-01171688

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171688

Submitted on 6 Jul 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le

par

BITIL Alexandre

Né(e) le 04/02/1983 à Rouen

Titre :

Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulinodépendant

Président du jury : SEGUIN, Elisabeth, *Professeur de pharmacognosie*
Membres du jury : DOURMAP, Nathalie, *Maître de conférences*
LECOINTRE, Yves, *Docteur en pharmacie*

REMERCIEMENTS

Je remercie ma directrice de thèse, Madame Seguin, pour son aide précieuse au cours de ce travail très enrichissant, ce qui m'a permis d'acquérir des connaissances plus importantes sur les différents modes de traitement du diabète de type 1.
Je remercie également Monsieur Lecointre, docteur en pharmacie et Madame Dourmap, maître de conférences ; tous deux, membres de mon jury, de leur intérêt pour mon travail et de leur présence à ma soutenance.
Je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien et leur confiance.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises de cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

INTRODUCTION....4

1. Historique....5

1.1 Historique du diabète....5

1.2 L'insuline....6

2. Le diabète ….... 9

2.1 Le diabète de type 1 10

2.2 Le diabète de type 2 ….....11

2.3 Le diabète gestationnel.... 11

3. Les complications du diabète....….....12

3.1 Microangiopathie.... 12
3.1.1 Atteintes oculaires....12
3.1.2 Atteintes rénales....13
3.1.3 Complications neurologiques....13

3.2 Macroangiopathie....14

3.3 Le pied diabétique....14
3.3.1 Le mal perforant plantaire....15
3.3.2 Le pied de Charcot....15
3.3.3 Le pied ischémique....15
3.3.4 Soins du pied....15

4. Les différentes insulines ….....16

4.1 L'insuline humaine....16
4.1.1 Structure de l'insuline humaine....16
4.1.2 Propriétés physico-chimiques....17
4.1.3 Biosynthèse dans l'organisme....18
4.1.4 Sécrétion....19
4.1.5 Rôle physiologique de l'insuline....20
4.1.5.1 Effets sur le métabolisme glucidique....20
4.1.5.2 Effets sur le métabolisme lipidique.... 20
4.1.5.3 Effets sur le métabolisme des protéines....20
4.1.5.4 Autres effets....20

4.2 Les insulines "historiques" : les insulines d'origine animale....21
4.2.1 Structure....21
4.2.2 Obtention industrielle des insulines animales....22

4.3 Les insulines semi-synthétiques humaines....23
1) Principe....23
2) Préparation....23
3) Structure....25
4) Intérêt et évolution....25

5. Insulines utilisées en thérapeutique....26

5.1 Insulines biogénétiques humaines....26
1) Préparation....26
2) Structure....28
3) Intérêt....28
4) Insulines humaines commercialisées....28

5.2 Analogues biogénétiques de l'insuline humaine....31

1. Analogues rapides....31
a. Insuline lispro[DCI] 31
b. Insuline asparte[DCI] 34
c. Insuline glulisine[DCI]....36
d. Intérêt des analogues rapides....37
2. Analogues lents....38
a. Insuline glargine[DCI]....38
b. Insuline detemir[DCI]....39
c. Intérêt des analogues lents....41

6. Les dispositifs d'administration de l'insuline....42

6.1 Les stylos à insuline....42

6.2 Les pompes à insuline....44
6.2.1 La pompe externe....44
6.2.1.1 Introduction....44
6.2.1.2 Description de la pompe et du système d'administration....44
6.2.1.3 Principe de fonctionnement....45
6.2.1.4 Les principales pompes....46
6.2.1.5 Modalités d'administration....46
6.2.1.6 Recommandations établies par l'AFSSAPS sur des incidents liés aux pompes à insuline externes....47
6.2.1.7 Avantages....49
6.2.1.8 Inconvénients....50
6.2.1.9 Principales indications et contre-indications....50
6.2.2 La pompe implantable....51
6.2.2.1 Le matériau – description – illustration....51
6.2.2.2 Insulines pour pompes implantables....52

7. Evolution - projets en cours.....54

7.1 Les pompes de type patch.....54

7.2 Le pancréas artificiel.....55
7.2.1 Capteurs de glucose et mesure continue du glucose (MCG).....55
7.2.1.1 Principe de dosage du glucose.....56
7.2.1.2 Description.....56
7.2.1.3 Principaux résultats.....59
7.2.2 Essais cliniques.....59

8. Perspectives d'avenir.....61

8.1 Modifications de la voie d'administration.....61
8.1.1 Inhalation pulmonaire d'insuline.....61
a) Exubera® : 1ère insuline inhalée.....61
b) Afrezza® : nouvelle insuline inhalée.....62
8.1.2 L'insuline par voie orale.....63

8.2 Nouvelles formulations et nouveaux analogues d'insuline.....65
8.2.1 Nouvelle formulation d'insuline lente Lantus : l'insuline Toujeo®.....65
8.2.2 Nouvelle formulation d'insuline basale : l'insuline peglispro.....66
8.2.3 Nouvelles formulations d'insulines rapides : excipients modifiant la vitesse d'action.....66
a) Les hyaluronidases.....66
b) Acide éthylène-diamine tétra-acétique disodium et acide citrique.....67
8.2.4 Insuline dégludec^{DCI} : analogue lent.....68

8.3 Autres méthodes modifiant la cinétique de libération de l'insuline.....69
8.3.1 Application intradermique de l'insuline.....69
8.3.2 Chauffage de la peau.....70

8.4 Nouvelles voies de recherche.....72
8.4.1 La leptine : deuxième hormone hypoglycémiante.....72
8.4.2 Thérapie cellulaire.....73
8.4.2.1 Le pancréas bioartificiel.....73
a) Description et caractéristiques.....73
b) Avantages.....74
c) Essais en cours.....74
8.4.2.2 Greffe d'îlots pancréatiques.....75
a) Situation actuelle.....75
b) Indications de la greffe d'îlots.....75
c) Mise au point de la greffe 75
d) Résultats obtenus.....76
e) Limites à cette technique.....76
8.4.3 Thérapie génique : régénération des cellules bêta.....77

CONCLUSION.....79
BIBLIOGRAPHIE.....80
SITOGRAPHIE.....84

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie en pleine expansion qui touche plus de 3 millions de personnes en France. Si elle est mal soignée, les conséquences sont potentiellement graves et entraînent la survenue d'importantes complications.

L'équilibre glycémique doit pouvoir être maintenu afin de prévenir tous ces risques et de préserver la santé des patients.

L'insuline est le traitement clé du diabète de type 1 pour corriger l'hyperglycémie et tient un rôle majeur dans ce contrôle.

Depuis sa découverte, l'insuline s'est beaucoup diversifiée, lui permettant de s'adapter aux différents niveaux glycémiques qu'elle devra réguler. Le but est d'avoir une administration aussi physiologique que possible de l'insuline pour assurer la sécrétion basale et les pics pour réguler l'hyperglycémie au moment des repas.

Toutes les recherches scientifiques portent sur la résolution des problèmes liés à l'administration de l'insuline pour permettre cette régulation, ce qui a conduit à la synthèse d'analogues à cinétique d'action modifiée. De nombreux travaux de recherche portent depuis de nombreuses années aussi sur la mise au point de nouvelles formes galéniques pour éviter la voie d'administration parentérale, incontournable jusqu'à aujourd'hui et à la mise au point de dispositifs simplifiant et sécurisant l'administration.

Les patients pourraient, ainsi, obtenir à l'avenir, un équilibre optimal entre l'efficacité du contrôle glycémique et une meilleur qualité de vie.

1. Historique

Le diabète est l'une des maladies les plus anciennement connues qui a été décrite dès l'antiquité. La découverte de l'insuline en 1921 a été une avancée médicale qui a révolutionné le traitement du diabète et a constitué un grand espoir de survie pour ces malades.

1.1 Historique du diabète (Site1)

4000 ans av J.C : En Chine, le diabète est déjà évoqué dans les ouvrages de médecine.

1500 ans av J.C : Le papyrus égyptien Ebers décrit un ensemble de symptômes identiques au diabète.

Antiquité : Les Grecs et les Egyptiens connaissent le diabète comme en témoigne Galien, médecin grec exerçant à Rome (131-201 après J.C) dans une de ses œuvres : *«Les reins et la vessie ne cessent d'émettre des urines. Il ne peut s'empêcher de boire et d'uriner».*

1776 : Dolson isole le sucre des urines; la réaction des sels de cuivre (liqueur de Fehling) permet de mesurer la glycosurie (glucose dans les urines). Il démontre que ce n'est pas seulement l'urine des diabétiques qui contient du sucre mais aussi le sérum sanguin dont il isole un dépôt ayant le goût du sucre.

1855 : Claude Bernard montre que la glycémie reste stable quel que soit l'alimentation ;
il décrit le rôle du foie qui met le glucose en réserve sous forme de glycogène et permet ainsi de libérer du glucose si besoin.
Il considère, par ailleurs, que la glycosurie n'est qu'un symptôme et pas la maladie, il fait du diabète *« un trouble général de la nutrition »*.

1869 : Paul Langerhans (1847-1888), étudiant en médecine allemand, découvre que le pancréas contient à côté des cellules sécrétant le suc pancréatique, d'autres cellules regroupées en îlots qui porteront son nom : les îlots de Langerhans.
1876 : Etienne Lancereaux décrit, de façon claire, pour la première fois le diabète maigre et le diabète gras.
1889 : Les 2 médecins allemands Oskar Minkowski (1858-1931) et Joseph Von Mering (1849-1908) établissent de façon expérimentale le lien entre pancréas et diabète sucré ; ils démontrent ainsi que l'ablation du pancréas chez un chien provoque le diabète sucré.

1.2 L'insuline (Picard, 2002)

Octobre 1920 : Frederick Gant Banting, chirurgien canadien supposa que le pancréas pouvait en plus de sa fonction exocrine de digestion, avoir une fonction endocrine, c'est à dire la production d'une hormone par les îlots de Langerhans, capable de réguler la glycémie. Il souhaite alors extraire et purifier cette hormone pour l'utiliser dans le traitement du diabète.
Pour pouvoir réaliser ses travaux, Mac Leod, professeur de physiologie à l'université de Toronto, lui procure un petit laboratoire et des animaux d'expérience, ainsi que l'aide de Best, étudiant canadien en médecine, diplômé de physiologie et de biochimie.
Mai 1921 : ces derniers testent les extraits pancréatiques obtenus (qu'ils nomment *« soletine »*) sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. Avec l'aide du biochimiste Collip, ils obtiennent des extraits aux effets hypoglycémiants.

Août 1921 : un professeur roumain, Nicolas Paulesco, montre que chez un chien rendu diabétique par pancréatectomie, une substance contenue dans le pancréas réduit rapidement la glycémie. Il appelle cet extrait pancréatique *« pancréatine »*, universellement connue ensuite sous le nom d'insuline. En raison des effets secondaires, Paulesco ne fait pas d'essai chez l'homme.

Décembre 1921 : les résultats du professeur Paulesco sont présentés à la société américaine de physiologie : *« nous avons obtenu à partir du pancréas d'animal quelque chose de mystérieux et qui injecté à un chien diabétique supprime tous les symptômes cardinaux de la maladie. Si cette substance agit chez l'homme, ce sera un grand bienfait pour la médecine »*.

Le 11 janvier 1922 : la première injection d'extrait pancréatique à visée thérapeutique est administrée à Léonard Thompson, un garçon de 14 ans atteint d'un diabète au stade de coma. Il sera sauvé grâce à ces premières injections d'extraits pancréatiques.
1923 : le prix Nobel de médecine est décerné à Banting et Mac Leod. Ils le partagent avec Best et Collip.
Des laboratoires se mettent à produire de l'insuline extraite de pancréas de bœuf et de porc.

1946 : mise au point et commercialisation en 1950 de la Neutral Protamine Hagedorn (Felig, 1984) insuline d'action prolongée encore très utilisée sous le nom de NPH ou dans des mélanges associés. Il s'agit d'une combinaison stœchiométrique d'insuline avec de la protamine qui est une protéine basique riche en histidine, lysine et arginine, extraite des sécrétions des truites. Elle se combine avec l'insuline, permettant de réduire sa solubilité en l'amenant à son point isoélectrique ; la protamine forme un complexe insoluble et précipite avec la solution d'insuline, qui lors de l'injection sous-cutanée, entraînera une absorption plus lente, ce qui prolongera la durée d'action de l'insuline. Il s'agit de la première insuline d'action lente.
A la suite de cette découverte, Hagedorn et Fisher ont mis au point l'insuline protamine zinc permettant la formation de cristaux d'insuline protamine permettant une durée d'action plus prolongée.

1955 : Frederick Sanger biochimiste anglais, décrit la structure chimique de l'insuline humaine qui est différente de celle des insulines animales utilisées comme traitement.
1958 : Sanger obtient le prix Nobel de chimie pour son travail sur la structure des protéines dont celle de l'insuline.

1974 : l'insuline de porc est humanisée en modifiant par transpeptidation le seul acide aminé qui la distingue de l'insuline humaine.

1978 : les laboratoires Lilly réussissent le clonage du gène humain de l'insuline, étape importante pour produire de l'insuline par génie génétique.

1982 : la première insuline humaine obtenue par génie génétique apparaît sur le marché. Ce sont les laboratoires Novo Nordisk, Lilly et Sanofi Aventis qui ont réussi cette production génétique d'insuline humaine à partir de souches bactériennes d' *Escherichia. Coli*.

1986 : les laboratoires Novo Nordisk choisissent la levure *Saccharomyces cerevisiae* plutôt que le colibacille pour exprimer le gène humain de l'insuline afin de produire l'hormone alors que parallèlement les laboratoires Lilly et Sanofi continuent d'utiliser *Escherichia coli*.

Décembre 1999 : arrêt de commercialisation des insulines animales en France.

1997 et 2003 : apparition en France des nouvelles insulines dont la structure a été modifiée pour modifier leur durée d'action : les analogues rapides (1997) et les analogues lents (2003).

Parallèlement à l'avancement des travaux sur l'insuline, les premiers antidiabétiques oraux sont mis sur le marché en 1958 avec le carbutamide (Glucidoral®) afin de corriger l'hyperglycémie métabolique des diabétiques de type 2 (diabète non insulinodépendant).
Puis d'autres classes thérapeutiques dont les modes d'action diffèrent se sont développées : les sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les biguanides (Metformine® : 1967), les glinides (1998), les inhibiteurs des DPP4 : les gliptines (2007) et plus récemment les analogues du GLP-1 : Byetta® (2006) et Victoza® (2009).
Ces médicaments sont essentiels à la prise en charge de ce type de diabète et l'apparition de nouvelles molécules apportent des solutions innovantes qui enrichissent l'arsenal thérapeutique de cette pathologie.

2. Le diabète (Amar et al., 2011)

C'est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique.
Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L, à deux reprises ou une glycémie supérieure à 2 g/L, à n'importe quel moment de la journée, est suffisante pour affirmer le diagnostic.

Lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 1,10 g/L (6 mmol/L) et 1,26 g/L (7 mmol/L), le diagnostic du diabète est douteux, on pratique le test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) ; il consiste à faire ingérer chez un sujet à jeun, 50g de glucose dans un verre d'eau dont on va mesurer la glycémie toutes les demi-heures pendant au moins 3 heures ; lorsque à la 2ème heure du test, la glycémie est supérieure ou égale à 2g/L, à 2 reprises et ceci répété à 6 mois d'intervalle, alors le diagnostic du diabète est affirmé.

Le dosage du peptide C (Site 2), peut être utilisé pour définir le type de diabète car il est révélateur de la quantité d'insuline endogène présente dans les cellules pancréatiques.
En effet, dans le sang, l'insuline et le peptide C sont libérés en quantités égales permettant, suivant les taux, de déterminer la situation clinique du patient.
Le dosage est effectué à jeun ou après stimulation (HGPO ou test au glucagon) :

- un taux normal ou élevé affirme un diabète de type 2,
- un taux bas qui n'augmente pas après stimulation affirme un diabète de type 1.

On distingue donc plusieurs types de diabète selon leurs causes et leurs physiopathologies :

- diabète de type 1
- diabète de type 2
- diabète gestationnel

2.1 Le diabète de type 1

Il représente 5 à 10 % des diabètes et apparaît généralement durant l'enfance et l'adolescence. Il est caractérisé par un déficit complet en insuline dont le principal mécanisme est un désordre auto-immun responsable de la destruction plus ou moins rapide des cellules bêta (β) pancréatiques qui entraîne l'arrêt de la sécrétion d'insuline.
Le diabète de type 1 est également appelé Diabète Insulino Dépendant (DID).
Les auto anticorps les plus étudiés agissent à différents niveaux :
- des anticorps dirigés contre les cellules d'îlots,
- des anticorps anti glutamate décarboxylase (anti-GAD),
- des anticorps dirigés contre l'insuline,
- des anticorps IA2 dirigés contre une protéine trans membranaire des cellules β du pancréas à activité tyrosine phosphatase.

C'est lorsque 90 % du pancréas est détruit que les symptômes surviennent.
Il se manifeste une polyurie, une polydipsie, un amaigrissement et une fatigue.
Cette maladie métabolique entraîne une acidocétose mortelle en l'absence de traitement.
En effet, l'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme ; une carence de cette hormone ne permet plus de réguler la glycémie et s'ensuit un coma hyperglycémique.
La thérapeutique associée à cette pathologie nécessite l'injection quotidienne d'insuline ou d'analogues.

2.2 Le diabète de type 2

Il représente 85-90% des diabètes et atteint principalement des populations de plus de 40 ans qui présentent un surpoids.
Une obésité, une hypertension, une dyslipidémie et un risque accru d'athérosclérose accompagnent généralement cette maladie.
Ce diabète s'explique par une incapacité de l'insuline à permettre l'entrée du glucose sanguin dans les cellules, ce qui génère une résistance à l'action de l'insuline et entraîne une hyperglycémie. Le diabète de type 2 est appelé diabète gras ou Diabète Non Insulino Dépendant (DNID).

Souvent asymptomatique, il peut évoluer vers un coma hyperosmolaire et vers des complications vasculaires favorisées par un diagnostic tardif.
La première mesure à prendre est d'effectuer un régime hypocalorique pour améliorer la sensibilité à l'insuline. Si c'est inefficace, des médicaments antidiabétiques oraux devront être employés pour corriger la glycémie.

Le pancréas compense, pendant un certain temps, cette insulinorésistance par une hypersécretion insulinique, insuffisante pour maintenir une normoglycémie.
A terme, l'hyperglycémie chronique va finir par bloquer la sécrétion d'insuline.
On aboutit alors à la situation d'insulinorequérance car il finit par avoir une baisse de la sécrétion d'insuline et une augmentation de l'insulinorésistance. Le sujet devra en plus du régime diététique et des antidiabétiques oraux, s'administrer de l'insuline pour corriger ce déficit.

2.3 Le diabète gestationnel

Il apparaît au cours de la grossesse et ne persiste généralement pas après.
Il résulte d'une intolérance du glucose au cours de la grossesse qui s'explique par une élévation de la résistance à l'insuline accompagnée par une altération de la sécrétion d'insuline des cellules β des îlots de langerhans.
Les nouveaux-nés présentent un poids supérieur à 4 kg (macrosomie) qui les expose à des risques de développer, à l'avenir, des troubles métaboliques.

Le dépistage est désormais effectué entre la 24ème et la 28ème semaine d'aménorrhée. Il consiste à effectuer le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, la glycémie est mesurée a jeun et 2h après l'ingestion de 75g de glucose ;
le test est positif si la glycémie à 2h est supérieure à 1,55 g/L.

Le traitement est constituée par un régime hypoglucidique pour maintenir la glycémie au niveau recommandé additionné par des injections d'insuline si l'objectif glycémique n'est pas atteint.

3. Les complications du diabète (Hartemann et Grimaldi, 2013)

Le diabète peut entraîner de graves complications si la glycémie n'est pas correctement équilibrée.

3.1 Microangiopathie

Elle recouvre l'ensemble des lésions constatées au cours du diabète sur les petits vaisseaux (artères, veines, capillaires) d'un diamètre inférieur à 30 µm.
Elle est responsable de l'atteinte des capillaires rétiniens et glomérulaires rénaux ; elle participe également aux lésions du système nerveux.
La glycation des protéines favorisée par l'hyperglycémie chronique entraîne des lésions de la membrane basale des capillaires qui s'épaissit par accumulation de glycoprotéines.
Il en résulte des modifications plasmatiques avec une augmentation du flux sanguin capillaire, une hypoxie tissulaire et une hyperperméabilité capillaire.
Les plaquettes modifiées augmentent leurs capacités d'agrégation ceci à l'origine de microthromboses fréquentes aboutissant à une ischémie.

3.1.1 Atteintes oculaires

La rétinopathie diabétique est une des complications majeures du diabète sucré par sa fréquence et sa gravité potentielle ; en effet, c'est la première cause de cécité dans les pays industrialisés. D'autres complications ophtalmologiques sont possibles au cours du diabète : atteintes du cristallin, de l'iris, glaucome.
En effet, il apparaît initialement une hyperperméabilité capillaire favorisant des œdèmes et des microhémorragies suivie par la glycation des protéines qui engendre un épaississement des vaisseaux avec une modification des globules rouges qui sont moins déformables. Les plaquettes deviennent hyperagrégables et la viscosité plasmatique augmente. Les conséquences de ces modifications sont une obstruction capillaire avec ischémie d'aval donnant des microanévrysmes sur les vaisseaux fragilisés ainsi que des hémorragies puis, au fur et à mesure, apparaîssent des exsudats jaunâtres, des œdèmes rétiniens et maculaires réduisant la vision. Ces événements sont aggravés par le développement de néovaisseaux qui se rompent pour donner des hémorragies et par l'apparition du tissu glial entraînant une rétractation de la rétine avec décollement qui est le stade final de la rétinopathie diabétique.

3.1.2 Atteintes rénales

La néphropathie diabétique est fréquemment rencontrée chez les diabétiques de type 1, après 10 ans d'évolution d'un diabète insuffisamment contrôlé.
L'hyperglycémie provoque une dilatation des capillaires glomérulaires responsable d'un débit sanguin excessif . Il en résulte une augmentation de la filtration glomérulaire et un passage d'albumine vers l'urine. A terme, une vasoconstriction postglomérulaire va réduire le nombre de glomérules fonctionnels, ce qui entraîne une augmentation de la filtration de ces derniers avec une microalbuminurie suivie d'une protéinurie, ceci induit une élévation de la tension artérielle et une baisse de l'ultrafiltration des néphrons.

L'atteinte glomérulaire est identifiée par la présence d'une micro ou d'une macroprotéinurie.
Une néphropathie débutante est mise en évidence lorsqu'apparaît une microprotéinurie, c'est à dire une protéinurie comprise entre 30 et 300mg/ 24 heures ; à ce stade un contrôle strict du diabète par l'insuline limite son développement.
Si l'albuminurie dépasse 300mg/24 heures, alors la néphropathie est bien avérée et évolue vers l'insuffisance rénale. Si la clairance de la créatinine est de 10ml/minute, il s'agit d'une insuffisance rénale terminale qui nécessite une dialyse ou une transplantation rénale.

3.1.3 Complications neurologiques

Au niveau des nerfs, la démyélinisation segmentaire est la lésion la plus fréquente ; il s'agit d'une disparition d'étendue variable de la myéline.
Les signes neurologiques sont des paresthésies de type fourmillements, picotements, sensation de chaud ou de froid, des douleurs importantes avec sensation de broiement et d'écrasement au niveau des membres.
Une perte des sensibilités tactiles, thermiques et douloureuses est observée ainsi qu'une abolition des réflexes.
Une atteinte des nerfs du système nerveux autonome entraîne d'autres symptômes : une neuropathie cardiaque marquée par une tachycardie en cas d'atteinte du système parasympathique et par une hypotension orthostatique en cas d'atteinte du système sympathique. On peut observer également des sueurs, des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), des troubles génito-urinaires (rétention urinaire, infections), une impuissance sexuelle et des troubles cutanés (mal perforant plantaire).

3.2 Macroangiopathie

Elle constitue les lésions des grosses et moyennes artères et représente le facteur le plus important de mortalité des diabétiques.
Ainsi, elle peut entraîner des pathologies cardio-vasculaires : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, artérites des membres inférieurs, hypertension artérielle.
Ces troubles sont en lien avec l'apparition des lésions d'athérosclérose, de médiacalcose à l'intérieur des parois vasculaires évoluant vers la thrombose.
L'athérosclérose est le remaniement de l'intima des grosses et moyennes artères par accumulation de lipides, de glucides complexes, de produits sanguins, de tissu fibreux et de calcium.
La médiacalcose est une calcification de la média et de la limitante élastique interne des artères de moyen et petit calibre.
Il se produit également des réactions inflammatoires locales causées par des intéractions entre les lésions des parois artérielles et les cellules sanguines : monocytes, lymphocytes et surtout macrophages et une hyperactivité des plaquettes qui favorise les thromboses.

3.3 Le pied diabétique (Ha Van, 2014)

Il s'agit d'un problème de santé publique qui se définit par des infections, ulcérations ou destructions des tissus profonds du pied associées à une neuropathie et/ou une artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI).

Il nécessite une surveillance stricte car une plaie minime d'un orteil peut évoluer rapidement vers des lésions plus graves pouvant entraîner une amputation.
La neuropathie par ses troubles sensitifs favorise les lésions du pied qui évoluent très rapidement vers le mal perforant plantaire si les plaies sont mal soignées.
Les risques d'amputation sont à craindre si les plaies perdurent et ne cicatrisent pas. Chaque année 5 à 10 % des diabétiques doivent se faire amputer du fait de l'aggravation des lésions. La plupart de ces amputations serait évitable par plus de prévention, un diagnostic précoce et des soins appropriés.
Les diabétiques doivent renforcer les mesures d'hygiène, porter des chaussures adaptées, faire examiner leurs pieds régulièrement.

Il existe un test de dépistage qui permet d'évaluer le risque de la neuropathie. C'est le test au monofilament de 10g; si le patient ne ressent pas la pression d'un monofilament de 10g sur 2 des 3 zones plantaires testées alors le risque de se blesser existe.

3.3.1 Le mal perforant plantaire

Il s'agit de la première complication de la neuropathie diabétique. C'est une ulcération indolore entourée d'hyperkératose située sur une zone d'hyperpression plantaire. Elle est souvent colonisée par des germes.

3.3.2 Le pied de Charcot

C'est la deuxième complication qui survient unilatéralement et brutalement sur un pied insensible avec une augmentation de volume ainsi qu'une manifestation de chaleur associée à une rougeur et à des douleurs inhabituelles. La neuropathie entraîne des déformations du pied souvent sévères, des ulcères au pied difficiles à soigner et des troubles de la sensibilité.
En effet, l'ischémie vasculaire entraîne un déficit d'oxygène nécessaire à la cicatrisation qui peut évoluer vers une amputation si les plaies ne sont pas soignées rapidement. L'utilisation d'une bottine type Aircast® en urgence permet le refroidissement et le retour à un pied normal évitant la destruction ostéo-articulaire en cas d'aggravation des plaies chez le diabétique. Elle contient des cellules pneumatiques qui immobilisent l'articulation de la cheville et du pied, elle est indiquée en cas d'ulcération plantaire.

3.3.3 Le pied ischémique (Grimaldi, 2000)

L'artérite oblitérante des membres inférieurs est la cause principale de retard de cicatrisation. Le pied ischémique se caractérise par une peau fine, fragile, glabre, une hyperonychie avec des ongles épais susceptibles de blesser le lit de l'ongle sous-jacent, une froideur relative du pied, parfois une amyotrophie, souvent une asymétrie lésionnelle.

3.3.4 Soins du pied

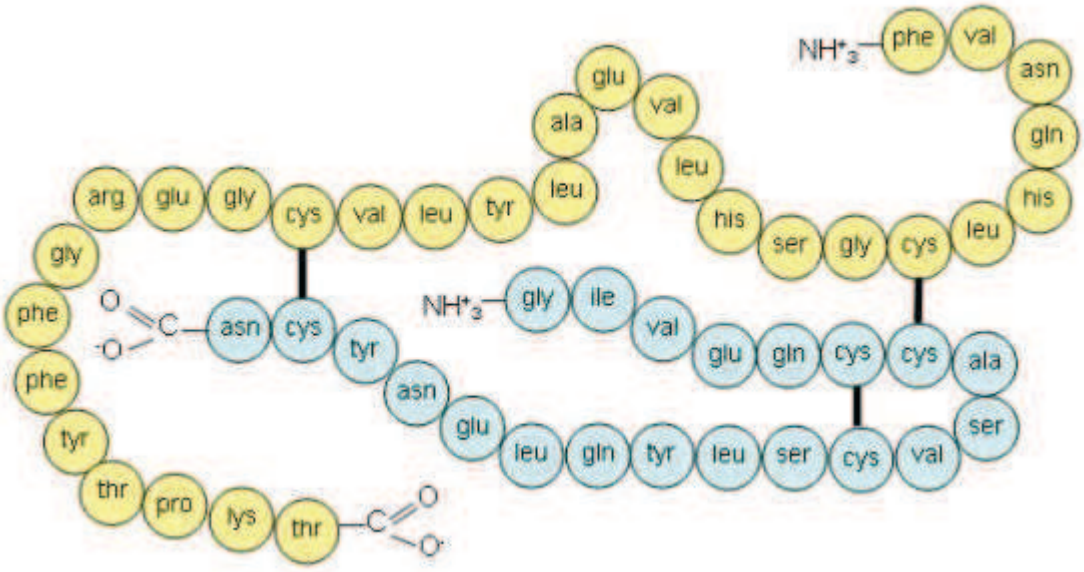
Ils sont importants dans le but de favoriser la cicatrisation afin d'éviter l'amputation. Il faut nettoyer les plaies avec du sérum physiologique et appliquer un pansement adapté.
En officine, on dispose de différents types de pansements dans la prise en charge des blessures : les hydrocellulaires (Mepilex®, Biatain®) absorbent les plaies plus ou moins exsudatives ; les alginates (Kaltostat®, Silvercel®) et les hydrofibres (Aquacel®) sont spécifiquement indiqués en cas d'ulcères chez les diabétiques ;
les tulles gras (Jelonet®, Lomatuel®) sont utilisés pour soigner tous types de plaies.
En prévention pour les soins du pied, il existe des crèmes podoprotectrices et réparatrices des altérations cutanées, en particulier, sur des zones soumises à des pressions et des frottements. Les principales marques utilisées sont Akildia® (crème podoprotectrice) riche en beurre de karité et en huile de pépins de raisin, Eucerin® (crème réparatrice pieds diabétiques) riche en urée et en lactate, Pedirelax® (pied diabétique) renferme de l'urée et des corps gras. Ces crèmes s'appliquent en massage 2 fois par jour.

4. Les différentes insulines

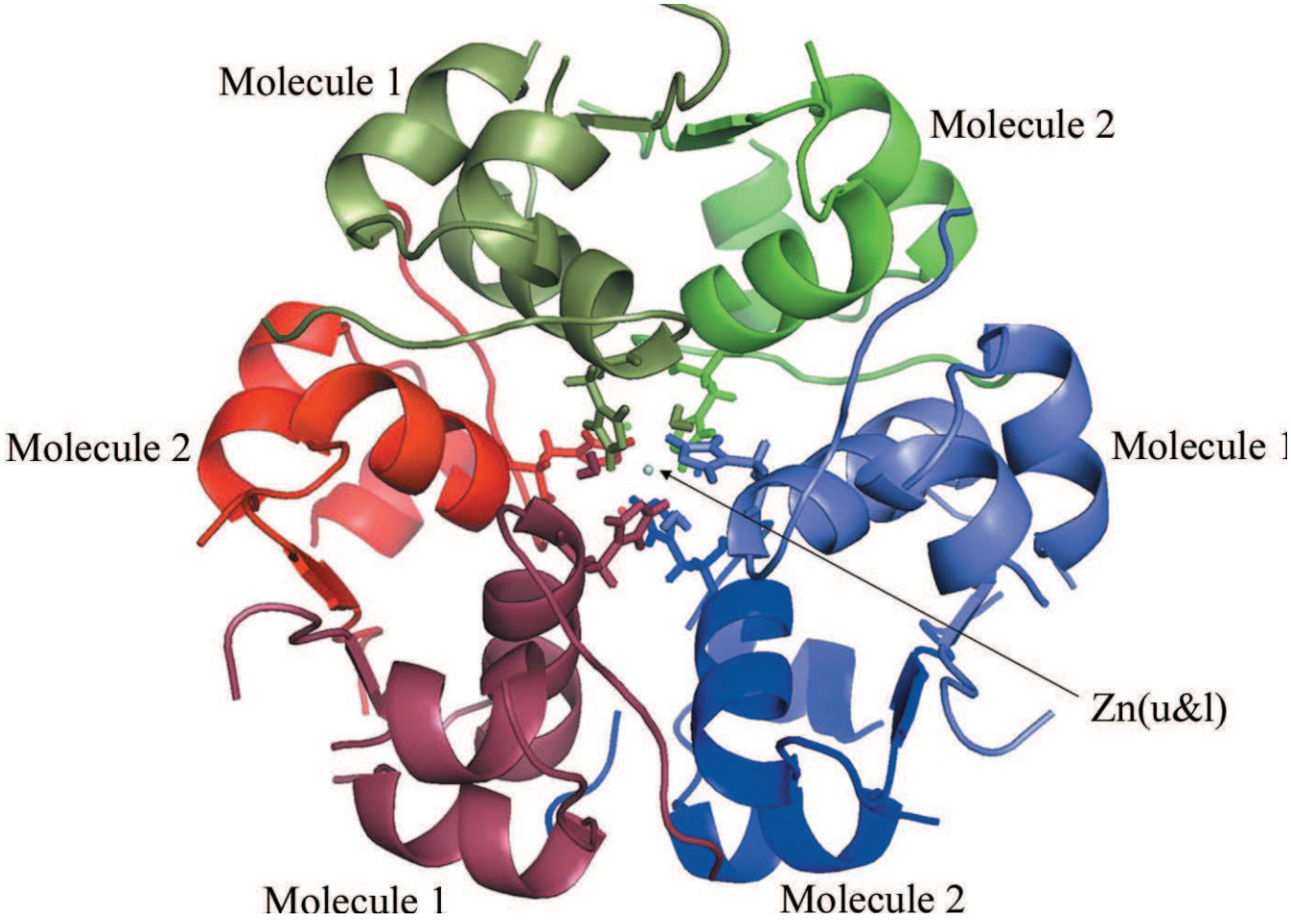
4.1 L'insuline humaine

4.1.1 Structure de l'insuline humaine (Site 3)

L'insuline humaine est un peptide constituée de 2 chaînes d'aminoacides reliées l'une à l'autre par deux ponts disulfures et pesant 5808 daltons.
Le premier pont disulfure est situé entre les 2 cystéines des chaînes A et B en position 7.
Le second pont disulfure est situé entre une cystéine en 20 de la chaîne A et une cystéine en 19 de la chaîne B.
La chaîne A contient 21 acides aminés dont le premier est la glycine et le dernier est l'asparagine, elle renferme aussi un pont disulfure entre la cystéine en 6 et la cystéine en 11. La chaîne B est constituée de 30 acides aminés dont le premier est la phénylalanine et le dernier est la thréonine.
Sa structure chimique avec sa séquence d'acides aminés a été décrite en 1955 par le biochimiste Sanger. C'est sous forme d'hexamères que l'insuline est stockée dans les granules de sécrétion des cellules ß des îlots de Langerhans puis sécrétée.
Puis, ces hexamères seront dissociés en dimères puis en monomères par passage dans le sang.



Structure moléculaire d'un hexamère d'insuline (Iwai et al., 2009)



Les molécules d'insuline s'assemblent pour former un hexamère à partir de 3 dimères répartis autour de 2 ions zinc qui sont la forme de stockage dans l'organisme.
Dans cette structure, chaque dimère est désigné par Molécule 1 et Molécule 2.

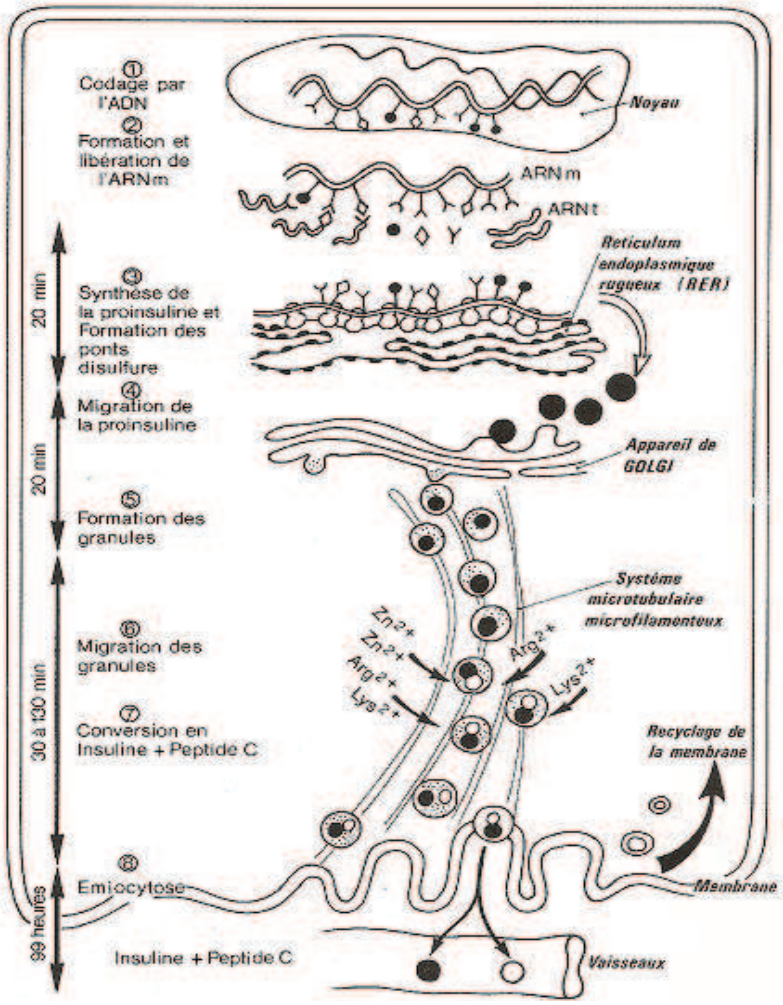
4.1.2 **Propriétés physico-chimiques** (Site 3)

L'insuline est dénaturée par l'acidité gastrique, ce qui rend l'administration par voie orale impossible ; par conséquent elle est administrée par voie sous-cutanée le plus souvent ou par voie intraveineuse en cas d'urgence.
De même, la présence de ponts disulfures entraîne une sensibilité à la chaleur et aux milieux réducteurs.
Les solutés d'insuline sont acides en solution aqueuse et ont un pH isoélectrique de 5,5 (solubilité minimale). Une solubilité optimale est obtenue à un pH plus acide et le pH habituel des solutés d'insuline est de 3 à 3,5.
L'insuline se conserve en solution à l'abri de la lumière, entre 2°C et 8°C.

4.1.3 **Biosynthèse dans l'organisme** (Amar et al., 2011)

La biosynthèse de l'insuline s'effectue dans les cellules β du pancréas endocrine qui représentent 80 % des îlots de Langerhans.
Elle est tout d'abord secrétée sous forme d'un précurseur : la pré-pro-insuline (inactive) qui est une macromolécule constituée de la pro-insuline associée à une séquence polypeptidique greffée sur l'extrémité de la chaîne A. Ensuite, cette pré-pro-insuline va donner la pro-insuline qui va se former dans les ribosomes.
Elle est monocaténaire et constituée des 2 chaînes A et B de la molécule d'insuline et d'un troisième polypeptide : le peptide C (33 acides aminés). C'est aussi à cette étape que se forment les ponts disulfures.
Dans l'appareil de Golgi, la pro-insuline inactive est stockée dans des vésicules où en réponse à une augmentation de la glycémie, elle sera convertie en insuline par clivage du peptide C par l'intermédiaire d'enzymes telles que la trypsine et la carboxypeptidase B.
Enfin, l'insuline synthétisée est déversée dans la circulation sanguine où elle pourra exercer son action métabolique.

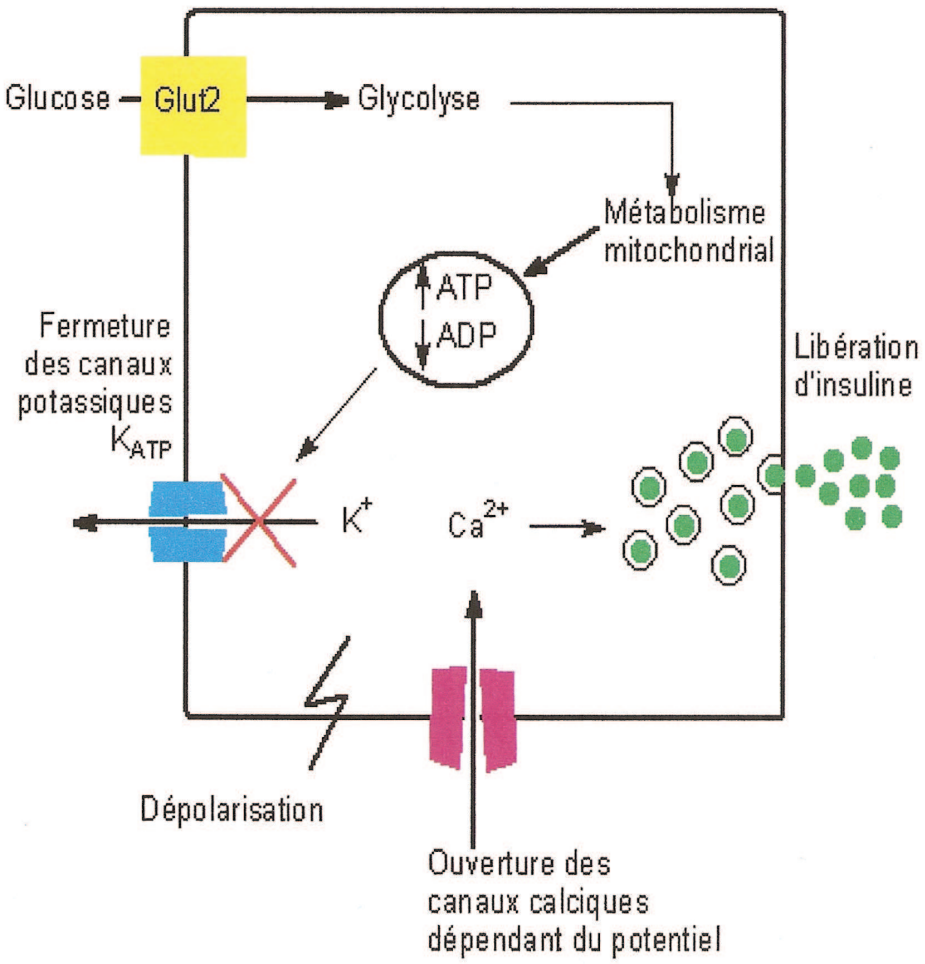
Etapes de la synthèse de l'insuline (Amar et al., 2011)



4.1.4 Sécrétion

Le principal stimulant de la sécrétion d'insuline est le glucose. Il pénètre dans la cellule β pancréatique par les transporteurs Glut 2 indépendamment de l'insuline.
Il va ensuite être phosphorylé par une glucokinase dans les cellules β puis être métabolisé par la voie de la glycolyse en formant de l'ATP.
Cette augmentation d'ATP entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants et donc l'arrêt de la sortie de potassium, ce qui provoque une dépolarisation à l'origine de l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants.
C'est l'entrée du calcium qui va provoquer la sécrétion et la libération d'insuline contenue dans les granules de stockage.

Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline (Site 4)



4.1.5 **Rôle physiologique de l'insuline** (Amar et al., 2011)

4.1.5.1 Effets sur le métabolisme glucidique

L'effet principal est une baisse de la glycémie obtenue grâce à une augmentation de la capture du glucose à travers les membranes cellulaires ; en effet, dans le tissu musculaire et le tissu adipeux, les transporteurs de glucose 4 (GLUT-4) sous l'effet de l'insuline captent le glucose sanguin et l'acheminent dans les cellules où elle sera utilisée dans plusieurs réactions métaboliques :

- au niveau du foie et des muscles, elle stimule la synthèse de glycogène en activant la glycogène synthétase et en inhibant la glycogène phosphorylase ;
- elle stimule l'utilisation du glucose par la glycolyse en activant la phosphofructokinase et s'oppose à la fabrication du glucose à partir d'acides aminés gluco-formateurs (néoglucogénèse).

4.1.5.2 Effets sur le métabolisme lipidique

L'insuline favorise la captation adipocytaire des acides gras résultant de l'hydrolyse des triglycérides circulants et stimule la lipogénèse.
Elle exerce également une action anti-lipolytique en s'opposant à la libération des acides gras et du glycérol dans le tissu adipeux.

4.1.5.3 Effets sur le métabolisme des protéines

L'insuline stimule la capture des acides aminés par les cellules, participe à la synthèse des protéines et inhibe le catabolisme protidique ainsi que la néoglucogénèse.

4.1.5.4 Autres effets

L'insuline favorise l'entrée des ions potassium dans la cellule pouvant entraîner une hypokaliémie.

4.2 Les insulines "historiques" : les insulines d'origine animale

Ce sont les premiers antidiabétiques naturels obtenus à partir d'extraits de pancréas de bœuf ou de porc qui ont été les 2 seules sources d'approvisionnement animal en insuline ; ils ont été commercialisés en France jusqu'en 1999.
Les insulines animales ont été les premières molécules à être utilisées dans le traitement du diabète, leur utilisation a permis d'améliorer la qualité de vie des malades et d'augmenter considérablement leur espérance de vie en réduisant la survenue de complications cardio-vasculaires.
Avec les premières insulines animales, des anticorps anti-insulines se sont développés avec ces traitements : des études (Oak et al., 2010) ont mis en évidence sur des patients volontaires l'influence manifeste de ces insulines animales sur le niveau et la fréquence de ces auto-anticorps comparativement aux patients non traités.
Puis, au cours des années, l'amélioration des méthodes de purification ont aboli l'immunogénicité de ces molécules.

4.2.1 Structure

Par comparaison avec la structure de l'insuline humaine, les insulines animales ont une structure proche mais présentent certaines différences au niveau de la séquence en acides aminés.
En effet, l'insuline de porc diffère de l'insuline humaine par un acide aminé sur la chaîne B en position 30 et l'insuline de bœuf présente trois acides aminés différents par rapport à l'insuline humaine situés sur la chaîne A en position 8 pour le premier, sur la même chaîne en position 10 pour le second et sur la chaîne B en position 30 pour le troisième.

Différences entre les séquences d'insuline humaine et animales

ESPECE	A8	A10	B30
Homme	Thréonine	Isoleucine	Thréonine
Bœuf	Alanine	Valine	Alanine
Porc	Thréonine	Isoleucine	Alanine

4.2.2 **Obtention industrielle des insulines animales** (Denoël, 1964)

Les pancréas sont prélevés dans les abattoirs sur des animaux de boucherie.
Tout de suite après, le pancréas animal est conservé au froid puis congelé ; ensuite il est transporté dans l'usine d'extraction où il est à ce moment là finement pulpé.
L'insuline est ensuite extraite par addition d'alcool à 94 %V/V et d'acide chlorhydrique pour atteindre un pH de 3 à 3,5.

Ensuite, il revient d'isoler l'insuline et de la purifier afin qu'elle soit utilisée dans les préparations pharmaceutiques.
Le procédé consiste à effectuer dans un premier temps des filtrations successives en éliminant les précipités formés après plusieurs ajouts d'alcool à la solution d'insuline extraite.
Puis, dans un deuxième temps, des étapes de chromatographie (Brange, 1992) viennent compléter cette purification :
la chromatographie d'exclusion permet de séparer les composants selon leur masse moléculaire. Elle consiste à utiliser une colonne en gel de Sephadex et une phase mobile qui va permettre la séparation du monomère, des dimères et des polymères d'insuline donc d'éliminer des composants impures de masse moléculaire supérieure à l'insuline.
Cette technique est complétée par une chromatographie liquide haute performance. Elle va permettre de séparer des protéines apparentées à l'insuline. Cette technique est fondée sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'interaction stéréochimique entre les molécules.
Ces méthodes de purification permettent d'obtenir des insulines monocomposées ou monopic grâce à l'élimination de toutes les impuretés.

Après cette étape de purification par chromatographie, la solution d'insuline purifiée est amenée à son point isoélectrique de façon à ce qu'elle précipite. Ensuite, ce précipité d'insuline est séché puis pesé de manière à pouvoir préparer une solution de concentration souhaitée. Il va être dissous dans l'eau distillée purifiée additionnée d'acide chlorhydrique (pH 3-4).

Le soluté obtenu doit être stérile pour être administré par voie parentérale.
Il est donc nécessaire d'effectuer une filtration stérilisante afin d'éliminer les micro-organismes en solution.
Enfin, ce soluté injectable d'insuline est conditionné et conservé entre 0°C et 15°C, après avoir effectué les contrôles qui s'imposent.
L'insuline animale purifiée et stérilisée peut ainsi être utilisée dans les préparations injectables par voie parentérale pour être mise en forme pharmaceutique.

4.3 Les insulines semi-synthétiques humaines

Ces insulines ont constitué une avancée par rapport aux insulines animales, mais elles ne sont plus commercialisées actuellement.

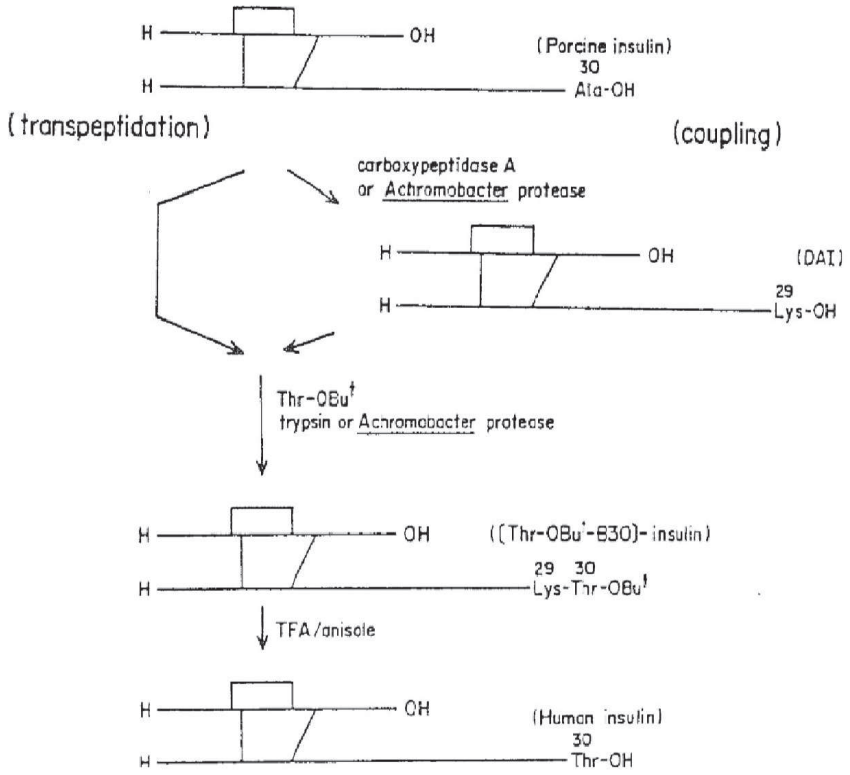
1) Principe

Le procédé consiste à faire une hémi-synthèse à partir de l'insuline de porc qui ne diffère de l'insuline humaine que par l'alanine en B30 à la place de la thréonine (insuline humaine) pour obtenir une insuline identique à celle de l'homme ; ce protocole a été mis au point en 1978 et utilisé par Novo en 1982.

2) Préparation

L'insuline porcine extraite va subir une hydrolyse par 2 moyens possibles :
une transpeptidation ou un couplage par la carboxypeptidase A ou par l'achromobacter protéase afin d'obtenir la désalanine (B30)-insuline porcine ou DAI. Ensuite, un couplage de la DAI avec le composé contenant la thréonine à greffer (Thr – Obut) est réalisé par l'intermédiaire de la trypsine (de concentration 1-5 µmolaires), à pH7 et à une température inférieure à 12°C pendant 10-20 heures, ce qui permet un rendement supérieur à 90%.

Conversion enzymatique de l'insuline porcine en insuline humaine
(Morihara, 1990)

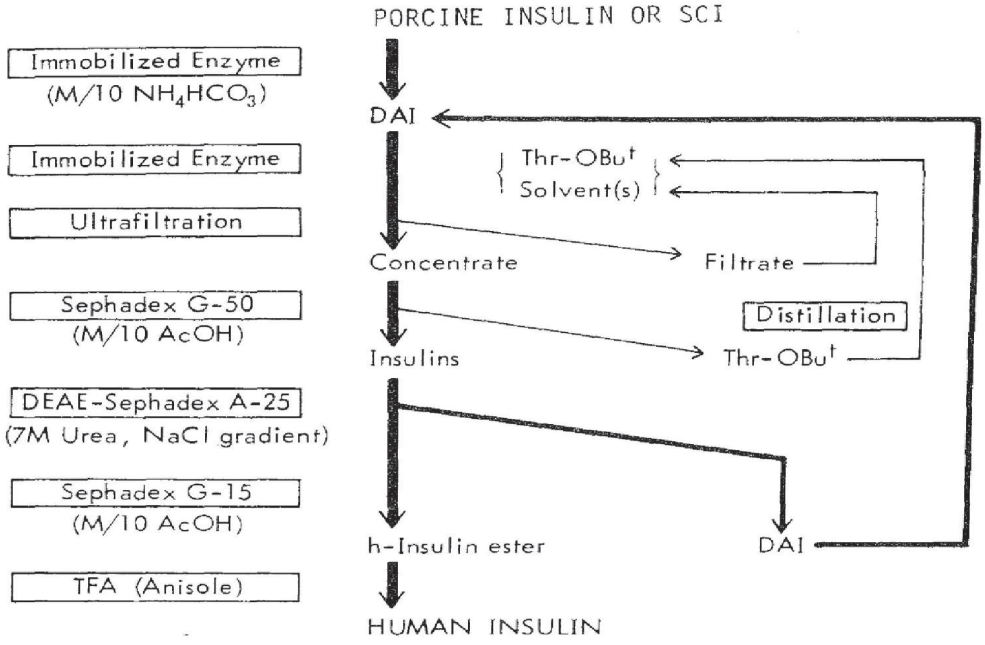


Enfin, l'insuline ester obtenue est isolée sur une colonne chromatographique de Sephadex G50 et DEAE-Sephadex A25. L'insuline de séquence humaine est libérée par hydrolyse par de l'acide trichloroacétique en présence d'anisole avec un rendement supérieur à 50%.

Afin d'améliorer les rendements, on fixe de la trypsine sur les colonnes chromatographiques dans lesquelles on fait passer 10 fois la solution au stade de DAI, ce qui permet d'obtenir des rendements d'insuline supérieurs à 80%.

La synthèse peut également être effectuée en une seule étape de transpeptidation avec le composé contenant la thréonine (Thr-OBut) après une hydrolyse de l'insuline porcine par la trypsine, ce qui aboutit à un ester d'insuline humaine.

<u>Production continue d'insuline humaine, utilisant l'enzyme Ach immobilisée</u> (Morihara, 1990)



3) Structure

La structure chimique de l'insuline semi-synthétique est identique à celle de l'insuline humaine décrite par Sanger.

4) Intérêt et évolution

De manière générale, l'utilisation de l'insuline semi-synthétique obtenue à partir du pancréas d'animaux a été bénéfique pour les diabétiques car l'efficacité a été améliorée du fait de l'homologie de structure avec l'insuline endogène et de la diminution des réactions immunologiques.
La chromatographie associée à des enzymes comme la trypsine a permis d'obtenir des rendements élevés en insuline humaine.
Ce procédé n'a pas cependant éliminé l'origine animale et il a fallu continuer à s'approvisionner en pancréas d'animaux.
Ceci a amené à poursuivre des recherches pour trouver un autre mode de production avec pour but :

- avoir une insuline humaine directement
- s'affranchir des sources animales et des problèmes spécifiques liés aux récoltes d'organes dans les abattoirs.

La mise au point de la production de l'insuline humaine par génie génétique a résolu ces deux problèmes.

5. Insulines utilisées en thérapeutique

5.1 Insulines biogénétiques humaines

1) Préparation

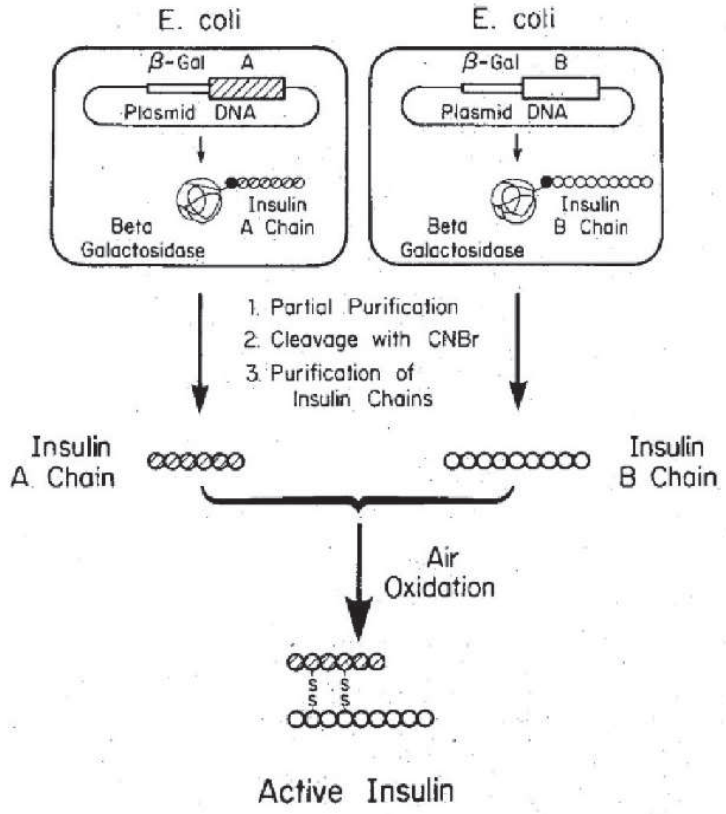
La méthode de production est celle du génie génétique. Les laboratoires Lilly associés à Genentech l'utilisent depuis 1978 mais il faudra attendre 1982 pour que soit commercialisée pour la 1ère fois l'insuline biogénétique humaine sous le nom de Humulin®.

Il existe 2 méthodes de production (Riggs, 1981) et il est difficile de savoir quelle est celle qui est la plus utilisée industriellement actuellement.

1) La première consiste à synthétiser et isoler le gène (ADN) constitué de séquences nucléotidiques codant pour la chaîne protéique A et le gène codant pour la chaîne protéique B de l'insuline ; puis ces 2 gènes sont insérés séparément dans une souche bactérienne d'*Escherichia Coli* par l'intermédiaire d'un plasmide associés au gène de la β-galactosidase, ce qui conduit à la formation de la chaîne A et de la chaîne B, ces 2 chaînes sont ensuite purifiées et combinées en laboratoire pour aboutir à l'insuline humaine recombinante.

Le plasmide pBR322 utilisé contient 2 gènes de résistance aux antibiotiques : ampicilline et tétracycline, des enzymes de restriction Eco R1 et Bam H1 qui vont couper une partie du plasmide pour incorporer le gène A ou le gène B par une ligase. Chaque gène étant situé à la fin du gène de la β-galactosidase; de ce fait le clonage moléculaire des chaînes A et B peut être effectué. Ensuite ces chaînes seront séparées du gène de la β-galactosidase par du bromure de cyanogène et purifiées avant d'être combinées ensemble par 2 ponts disulfures.
Pour améliorer les rendements en insuline, il faut un excès de chaîne A par rapport à la chaîne B, ce qui permet d'obtenir 1 mg d'insuline par litre de culture lors des expériences.

<u>Production d'insuline biogénétique humaine</u> (Riggs, 1981)



2) Le seconde méthode consiste à isoler l'ARNm du précurseur de l'insuline la proinsuline puis à le transformer en ADN par l'intermédiaire de la transcriptase inverse et à insérer ce matériel génétique codant pour la pro-insuline dans le plasmide d'*Escherichia Coli* qui sera cloné et purifié. La pro-insuline est convertie en insuline par des enzymes protéolytiques.

L'insuline obtenue par ces deux procédés subit ensuite de nombreuses étapes de purification.

2) Structure

La structure chimique de l'insuline recombinante est identique à celle de l'insuline endogène.

3) Intérêt

L'essor de la génétique a constitué un net progrès dans la recherche médicale où a émergé l'insuline recombinante utilisée dans le traitement du diabète ; les industries pharmaceutiques peuvent produire de très grandes quantités d'insuline par l'intermédiaire de souches bactériennes inépuisables.
Il n'y a pratiquement pas d'effets adverses et leur pureté rend ces insulines non immunogènes de par leur faible taux d'auto-anticorps.
La première insuline humaine biogénétique a été commercialisée en 1982 ; dès lors, toutes les insulines sont produites à très grande échelle par génie génétique.
Les diverses méthodes de purification ont permis d'obtenir des produits de très bonne qualité garantissant une très bonne tolérance.

En France, depuis décembre 1999, ces insulines biosynthétiques ont remplacé les insulines animales.
Depuis 2000, toutes les insulines commercialisées sont dosées à 100 UI/mL et le dosage à 40 UI/mL a été supprimé.

4) Insulines humaines commercialisées

Durée d'action rapide

- ACTRAPID® 100 UI/mL solution injectable SC ;

flacon de 10 mL.
Laboratoires Novo Nordisk

- ACTRAPID® penfill 100 UI/mL solution injectable SC ;

boîte de 5 cartouches de 3 mL.
Laboratoires Novo Nordisk

- INSUMAN® Infusat 100 UI/mL solution injectable SC ;

boîte de 5 cartouches de 3 mL.
Laboratoires Sanofi Aventis

- UMULINE® rapide 100 UI/mL solution injectable SC ;

flacon de 10 mL.
Laboratoires Lilly

- UMULINE® rapide 100 UI/mL solution injectable SC ;

boîte de 5 cartouches de 3 mL.
Laboratoires Lilly

- HUMULIN® regular 500 UI/mL solution injectable SC ;

flacon de 10mL
Laboratoires Lilly
Elle est prescrite en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et est délivré par les pharmacies à usage intérieurs (PUI) des établissements de santé.

Durée d'action prolongée

Il s'agit de formulations contenant un mélange d'une insuline d'action rapide et d'une insuline d'action lente (insuline humaine NPH).

- MIXTARD 30® 100 UI/mL solution injectable SC ;

flacon de 10 mL.
Laboratoires Novo Nordisk

- UMULINE® NPH 100 UI/mL solution injectable SC ;

boîte de 5 cartouches de 3 mL.
Laboratoires Lilly

- UMULINE® profil 30 100 UI/mL solution injectable SC ;

flacon de 10 mL.
Laboratoires Lilly

- UMULINE® profil 30 100 UI/mL solution injectable SC ;

boîte de 5 cartouches de 3 mL.
Laboratoires Lilly

- UMULINE® profil 30 Kwikpen® 100 UI/mL solution injectable SC ;

boîte de 5 cartouches de 3 mL conditionnées en stylos pré-remplis jetables.
Laboratoires Lilly.

- INSULATARD® NPH 100 UI/mL solution injectable SC ;

flacon de 10 mL.
Laboratoires Novo Nordisk

- INSULATARD® NPH penfill® 100UI/mL solution injectable SC ;

boîte de 5 cartouches de 3mL.
Laboratoires Novo Nordisk

- INSULATARD® NPH flexpen® 100 UI/mL solution injectable SC ;
boîte de 5 cartouches de 3 mL conditionnées en stylos pré-remplis jetables.
Laboratoires Novo Nordisk

- INSULATARD® NPH innolet® 100 UI/mL solution injectable SC ;
boîte de 5 cartouches de 3 mL conditionnées en stylos pré-remplis jetables.
Laboratoires Novo Nordisk

Parallèlement, les traitements d'un diabète par l'insuline continuaient à comporter des inconvénients multiples, en particulier, le délai d'action par injection sous-cutanée trop long (30 minutes) et sa durée d'action courte (6-8 heures).
Ceci a conduit à poursuivre des recherches pour améliorer ces deux inconvénients majeurs, c'est ainsi qu'ont été mis au point des analogues de l'insuline humaine.

5.2 Analogues biogénétiques de l'insuline humaine

Le développement des insulines s'est poursuivi avec l'apparition des analogues de l'insuline humaine dont le but est d'apporter un meilleur contrôle de la glycémie grâce à une amélioration des profils pharmacologiques de ces molécules par rapport à l'insuline humaine.
Les modifications pharmacocinétiques obtenues sont liées aux différences de structure des analogues et constituent une réponse physiologique mieux adaptée aux besoins des patients.
Les analogues sont fabriqués de la même façon que les insulines humaines c'est à dire par génie génétique à partir de souches d'*Escherichia Coli* ou de *Saccharomyces cerevisiae* et sont modifiés au niveau de la séquence en acides aminés.

1. Analogues rapides

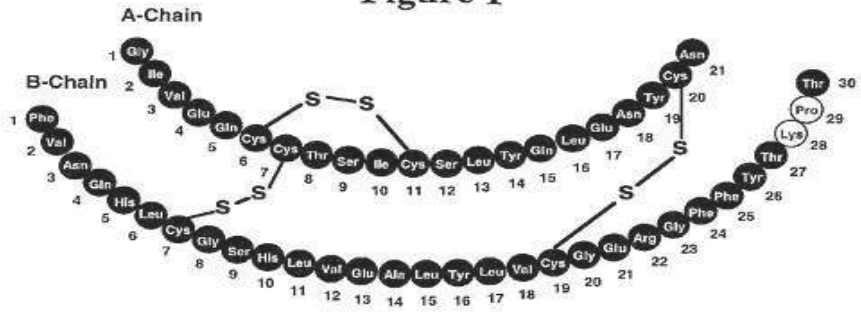
Les modifications apportées dans la structure de l'insuline ont eu pour but de diminuer la stabilité des hexamères, ce qui leur permet d'être absorbés plus rapidement et ainsi de mieux réguler la glycémie post-prandiale.

a. Insuline lispro DCI (année de commercialisation : 1996)

Développée par les laboratoires Lilly, l'insuline lispro, première analogue rapide de l'insuline, diffère de l'insuline ordinaire par l'inversion sur la chaîne B d'une lysine en position 29 et d'une proline en position 28 (Vialette, 2006).

- **Structure** (Site 5)

Figure 1

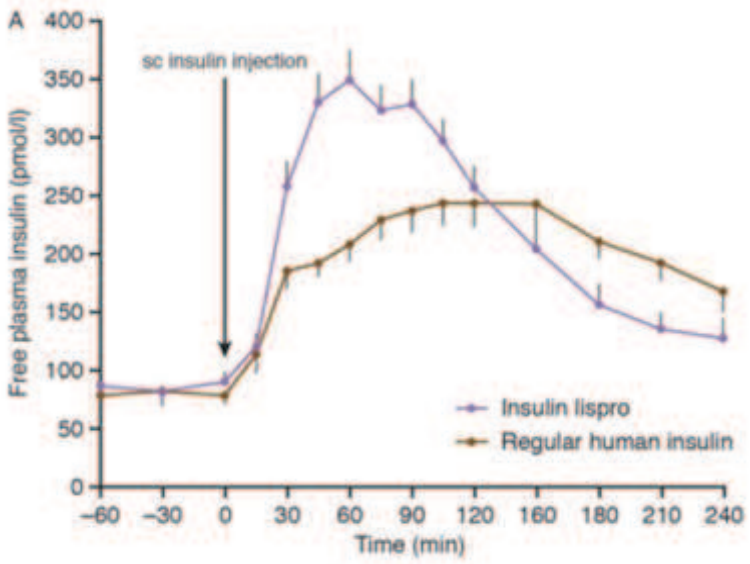


- **Pharmacocinétique et avantages** (Wilde et McTavish, 1997)

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

En effet, le délai d'action est de 15 minutes ; l'activité maximale est obtenue entre 30 et 70 minutes après l'injection ; la durée d'action est de 2 à 5 heures.
Cela permet une administration 15 minutes avant le repas au lieu de 30 minutes pour l'insuline humaine. Les concentrations d'insuline sont plus importantes et atteintes plus précocement avec l'insuline lispro qu'avec l'insuline humaine puis ces concentrations retournent à des valeurs de base plus rapidement avec l'insuline lispro ; ces différences montrent un début d'activité plus rapide et une durée d'action plus courte.

Cinétique de libération comparée entre l'insuline lispro et l'insuline humaine (Home, 2012)



L'insuline lispro réduit la glycémie post-prandiale de manière plus importante que l'insuline humaine. Il est aussi observé une diminution de la fréquence des hypoglycémies en particulier nocturnes. Cette molécule présente donc un intérêt bénéfique aux diabétiques.

Elle peut être associée à une molécule de protamine pour donner une forme NPH, utilisée dans un mélange pré-mix lorsqu'il s'agit d'améliorer la glycémie inter-prandiale insuffisamment contrôlée par une insuline lente. L'insuline lispro conserve alors son profil pharmacologique habituel avec un meilleur contrôle basal de la glycémie par rapport à l'insuline humaine pré mélangée.

Les spécialités mixtes sont toutes des suspensions; elles sont spécifiées MIX et le chiffre indiqué dans le nom de la spécialité correspond au pourcentage d'insuline lispro du mélange.

- **Spécialités disponibles à l'officine** (6)

  ➢ HUMALOG® 100 UI/mL solution injectable SC ;
  flacon de 10 mL.
  Laboratoires Lilly France

  ➢ HUMALOG® 100 UI/mL solution injectable SC ;
  boîte de 5 cartouches de 3 mL.
  Laboratoires Lilly France

  ➢ HUMALOG® 100 UI/mL KwikPen solution injectable SC ;
  boite de 5 cartouches de 3 mL en stylos préremplis jetables.
  Laboratoires Lilly France

  ➢ HUMALOG MIX 100 UI/mL est une suspension prémélangée d'insuline lispro et d'insuline lispro protamine qui va couvrir les besoins prandiaux et inter-prandiaux grâce à une durée d'action de 15 heures.
  - HUMALOG MIX 25® suspension injectable SC ;
  boîte de 5 cartouches de 3 mL
  - HUMALOG MIX 25® KwikPen suspension injectable SC ;
  boite de 5 cartouches de 3 mL en stylos préremplis jetables.
  - HUMALOG MIX 50® suspension injectable SC ;
  boîte de 5 cartouches de 3 mL
  - HUMALOG MIX 50® KwikPen suspension injectable SC ;
  boite de 5 cartouches de 3 mL en stylos préremplis jetables.
  Laboratoires Lilly France

b. Insuline asparte DCI (année de commercialisation : 2000)

Produite par les laboratoires Novo Nordisk, il s'agit du 2ème analogue à être apparu sur le marché. Cette insuline diffère de la structure de l'insuline humaine par une substitution au niveau de la chaîne B en position 28 ; à ce niveau, une proline a été remplacée par un acide aspartique (Vialette, 2006).

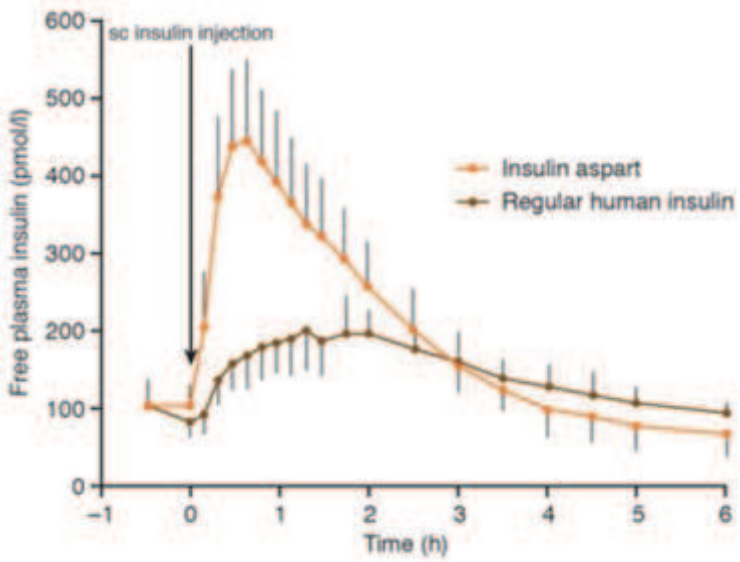
- **Structure** (Site 7)



- **Pharmacocinétique et avantages** (Site 8)

L'effet de la substitution d'une proline par un acide aspartique est de provoquer une charge de répulsion des molécules entre elles et ainsi limiter leurs associations, ce qui permet une dissociation plus rapide des hexamères en monomères et entraîne une diffusion rapide vers la circulation sanguine.
Le délai d'action est d'environ 10-20 minutes, la durée de 3 à 5 heures, l'activité maximale est obtenue après 1 à 3 heures après l'injection.

Cinétique de libération comparée entre l'insuline asparte et l'insuline humaine (Home, 2012)



L'insuline asparte possède sensiblement le même profil pharmacocinétique et pharmacodynamique que l'insuline lispro avec une concentration plasmatique maximale 2 fois plus élevée et atteinte 2 fois plus rapidement par comparaison à l'insuline humaine ; au vu des résultats, elle permet une réduction de l'hyperglycémie post-prandiale ainsi que des hypoglycémies. Elle apporte donc un contrôle glycémique satisfaisant au moins équivalent à celui obtenu avec l'insuline humaine.

Cette insuline est commercialisée également sous forme combinée avec la protamine dans la gamme Novomix.
Dans cette gamme, le chiffre indiqué après le nom de la spécialité correspond au pourcentage d'insuline asparte du mélange.
Le mélange avec la molécule de protamine permet de modifier sa durée d'action et de mieux contrôler les glycémies inter-prandiales chez les patients qui ont des besoins insuliniques élevés au cours de cette période.

- **Spécialités disponibles à l'officine** (Site 9)

➢ NOVORAPID® 100 UI/mL solution injectable SC ;
flacon de 10 mL.
Laboratoires Novo Nordisk.

➢ NOVORAPID Penfill® 100 UI/mL solution injectable SC ;
boîte de 5 cartouches de 3 mL.
Laboratoires Novo Nordisk.

➢ NOVORAPID Flexpen® solution injectable SC.
boite de 5 cartouches de 3 mL en stylos préremplis jetables.
Laboratoires Novo Nordisk.

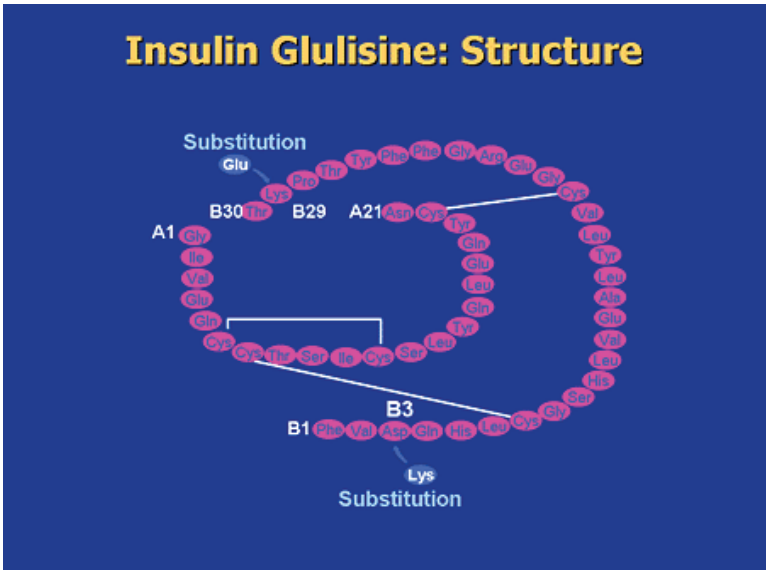
➢ NOVOMIX 100 UI/mL : analogue de l'insuline d'action intermédiaire comprend l'insuline asparte en différentes proportions associée à la protamine dont l'action est prolongée sur 24h pour Novomix 30 et sur 10 à 12h pour Novomix 50 et 70.
Les spécialités commercialisées sont :
- Novomix 30® Flexpen : suspension injectable SC en stylos préremplis
- Novomix 30® Penfill : suspension injectable SC ;
  boîte de 5 cartouches de 3 mL
- Novomix 50® Flexpen : suspension injectable SC en stylos préremplis
- Novomix 70® Flexpen : suspension injectable SC en stylos préremplis

Laboratoires Novo Nordisk.

c. Insuline glulisine [DCI] (année de commercialisation : 2004)

Dernière née des analogues rapides de l'insuline, l'insuline gluisine, produite par Sanofi Aventis, est une version modifiée de l'insuline endogène humaine grâce à une substitution d'une asparagine par une lysine en position B3 et une substitution d'une lysine par un acide glutamique en position B29 (Vialette, 2006).

- **Structure** (Site 10)



- **Pharmacocinétique**

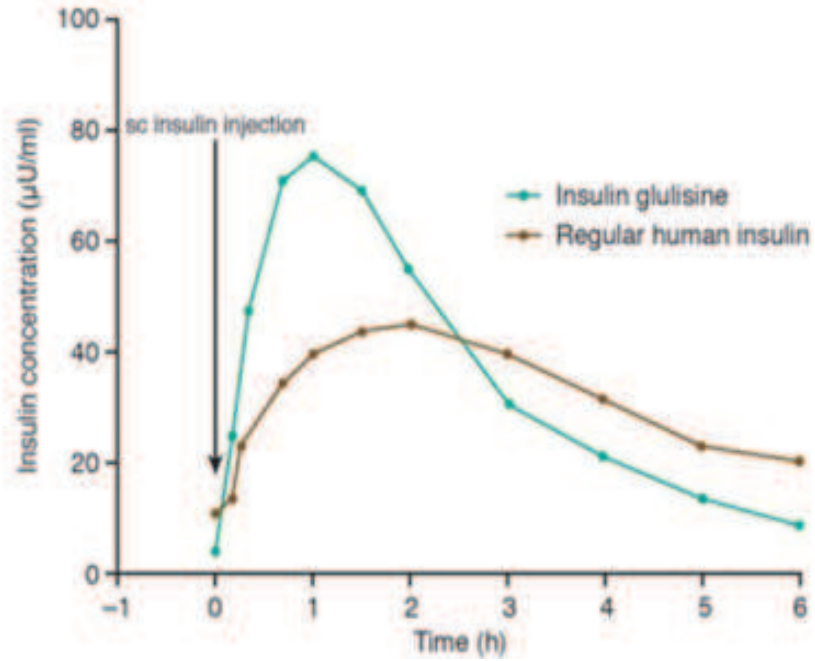
Les modifications de structure empêchent la formation d'hexamères et de dimères dans le compartiment sous-cutané, ce qui facilite une absorption plus rapide, comme chez les insulines lispro et asparte.

Le délai d'action est d'environ 15 minutes.
La durée de 3 à 4 heures.
L'activité maximale est obtenue 55 à 60 minutes après l'injection.

L'absorption rapide de l'insuline glulisine permet de reproduire la sécrétion de l'insuline physiologique afin d'assurer un contrôle glycémique du repas adéquat.

Le profil cinétique de l'insuline glulisine est comparable avec ceux de l'insuline asparte et de l'insuline lispro aux mêmes doses, c'est à dire l'action est plus précoce, plus intense et plus courte par rapport à l'insuline humaine.
Le pic d'activité est deux fois plus important et apparaît deux fois plus rapidement que celui de l'insuline humaine (Becker et Frick, 2008) .

Cinétique de libération comparée entre l'insuline glulisine et l'insuline humaine (Home, 2012)



- **Spécialités disponibles à l'officine** (Site 11)

- APIDRA® 100 UI/mL : solution injectable SC
  boîte de 5 cartouches de 3 mL.
- APIDRA® 100 UI/mL : solution injectable SC en flacon de 10 mL
- APIDRA® Solosatar 100 UI/mL : solution injectable SC conditionnée en boîte de 5 stylos préremplis de 3 mL.

Laboratoires Sanofi Aventis.

On peut remarquer qu'il n'existe pas de gamme en mélange avec la protamine, cette insuline rapide est utilisée seule avant les repas.

d. Intérêt des analogues rapides

Les analogues rapides de l'insuline humaine apportent des solutions innovantes sur le contrôle de la glycémie après un repas.
La cinétique de ces molécules permet une régulation mieux contrôlée de la glycémie grâce à des profils plus physiologiques que ceux de l'insuline ordinaire.
Il en résulte une meilleure adhésion au traitement ; en effet, les analogues apportent une efficacité et une sécurité clinique qui améliorent la qualité de vie des diabétiques, en particulier par la gestion simplifiée de l'administration d'insuline destinée à corriger l'hyperglycémie post-prandiale.
En effet, ces insulines peuvent être injectées juste avant un repas, permettant une meilleure souplesse des horaires d'administration, ce qui contraste avec les contraintes des insulines humaines qui doivent être administrées environ 30 minutes avant les repas.

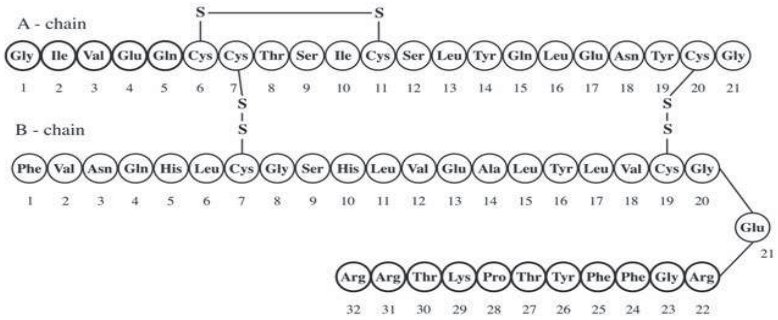
2. Analogues lents

Contrairement aux analogues rapides, la structure des analogues lents leur confèrent une prolongation d'action en raison de la stabilisation de la formation d'hexamères dans le tissu sous-cutané.

a. Insuline glargine DCI (année de commercialsation : 2000)

Produit par les laboratoires Sanofi Aventis, cet analogue présente les modifications suivantes de la séquence primaire de l'insuline : l'asparagine en position 21 sur la chaîne A est remplacée par la glycine et deux molécules d'arginine sont ajoutées sur la chaîne B.
Ces modifications induisent un changement du point isoélectrique de la molécule qui passe de 5,5 à 6,7. L'insuline glargine est injectée, en solution acide à pH4 (ce qui permet sa solubilisation) en sous-cutanée et cristallise sous forme hexamérique au pH physiologique, ce qui aboutit à une libération retardée (Vialette, 2006).

- **Structure** (12)



- **Pharmacocinétique et avantages** (McKeage et Goa, 2001)

L'insuline glargine est soluble en solution à pH4.
Après être injectée, elle va précipiter dans le tissu sous-cutané en formant des hexamères stables, en raison de la baisse de solubilité au pH physiologique de 7,4.
L'ajout dans la formulation d'une petite quantité de zinc est nécessaire à la cristallisation de l'insuline glargine sous la peau.
La libération progressive des hexamères dans la circulation sanguine puis leur dissociation en dimères puis monomères actifs va conduire à un délai d'action de 2h et une durée d'action plus importante de 24h.
Elle ne présente pas de pic de concentration mais son activité métabolique augmente jusqu'à un plateau qui dure 4 heures et se réduit ensuite.

Une seule injection quotidienne permet d'assurer les besoins nécessaires en insuline basale chez les diabétiques de type 1.
L'activité thérapeutique de l'insuline glargine permet une réduction plus importante de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée par rapport à l'insuline NPH. Sa cinétique de libération plus régulière permet également une réduction de la fréquence des hypoglycémies nocturnes comparativement à l'insuline NPH.

- **Spécialités disponibles à l'officine** (13)

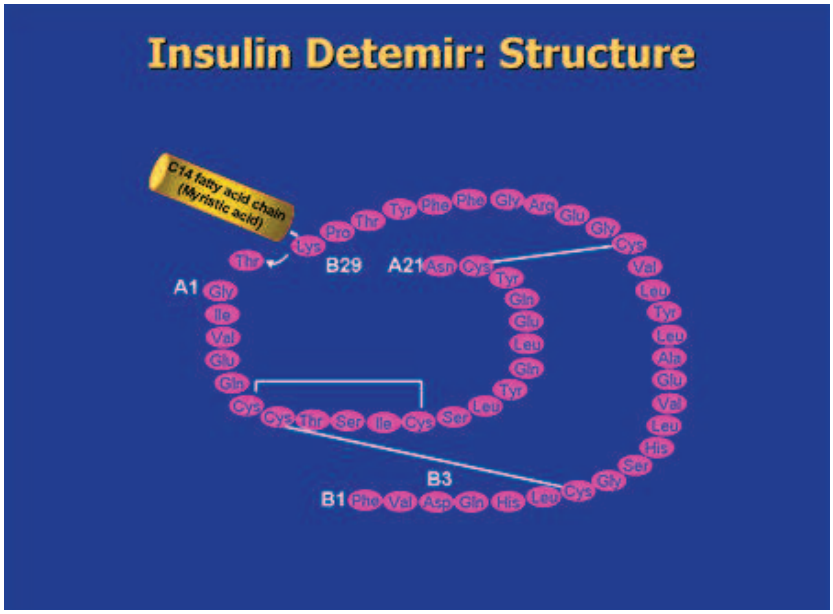
- LANTUS® 100 UI/ml : solution injectable SC (claire, incolore) en flacon de 10 mL.
- LANTUS® 100 UI/mL : solution injectable SC (claire, incolore) boîte de 5 cartouches de 3 mL.
- LANTUS SOLOSTAR® 100 UI/mL : solution injectable SC (claire , incolore) conditionnée en boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 mL.

Laboratoires Sanofi-Aventis.

b. Insuline detemir DCI (année de commercialisation : 2004)

Produit par les laboratoires Novo Nordisk, ce 2ème analogue d'action prolongée est utilisé comme une insuline basale. La modification de structure porte sur l'introduction d'un acide gras : l'acide myristique en position B29 et sur la délétion de la thréonine en B30 par rapport à l'insuline humaine (Vialette, 2006) .

- **Structure** (Site 14)



- **Pharmacocinétique** (Funnell, 2007)

L'insuline detemir est soluble au pH physiologique, ce qui lui permet de rester sous forme liquide après injection SC.
L'addition d'acide gras augmente la stabilité des hexamères et favorise la formation de dihexamères. Elle augmente également la lipophilie de cette insuline qui va se fixer aux sites de liaison de l'albumine pour être libérée lentement et progressivement, ce qui permet de prolonger l'absorption et, par conséquent, la durée d'action.
Il en résulte un profil plasmatique caractérisé par une absence de pic de libération et une durée d'action de 16 à 17 h environ.
Tous ces mécanismes de prolongation confèrent à l'insuline détémir un profil d'absorption et d'action plus reproductibles que celui de l'insuline NPH.
La durée d'action peut atteindre, selon la dose, 24 heures, permettant une administration sous-cutanée une à deux fois par jour ; s'il est nécessaire d'injecter la dose, deux fois par jour, alors l'équilibre sera atteint à partir de la 3ème administration.
La fixation de l'insuline à l'albumine n'est pas affectée par celle des autres médicaments, celle ci n'entraînant pas de baisse d'activité.
Les études rapportées ont comparé l'insuline détémir à l'insuline NPH;
il a été conclu pour l'insuline détémir une variabilité faible des glycémies, une diminution de la fréquence des hypoglycémies nocturnes et une moindre prise de poids.

- **Spécialités disponibles à l'officine** (Site 15)

LEVEMIR® : solution injectable SC (neutre, limpide, incolore) :
- LEVEMIR penfill® 100 UI/mL : boîte de 5 cartouches de 3 mL.
- LEVEMIR flexpen® et LEVEMIR innolet® 100 UI/mL conditionnés en boîte de 5 cartouches de 3 mL en stylos pré-remplis.

Laboratoires Novo Nordisk

c. Intérêt des analogues lents

Les analogues lents présentent un profil métabolique mieux adapté aux besoins de base en insuline des patients ; désormais, une seule injection quotidienne, voire deux, permet de maintenir la glycémie entre les repas au niveau basal, et il sera associé une insuline rapide à chaque prise alimentaire.
Les bénéfices rapportés montrent une efficacité thérapeutique plus importante avec une cinétique de libération plus régulière et une réduction significative des hypoglycémies nocturnes des analogues lents comparativement à l'insuline NPH.
Les deux analogues lents commercialisées sont de structure très différente.
Leurs études cliniques ont été faites par rapport à l'insuline humaine NPH.
Il n'y a pas eu d'études cliniques les comparant entre elles.
Cependant, on peut constater que l'insuline Lantus est largement plus prescrite que l'insuline Levemir.
Par exemple, dans une pharmacie de taille moyenne de Pont Audemer, la vente en officine d'insuline Lantus® est plus importante que celle d'insuline Levemir®. Elle représente au cours de l'année écoulée 79 % des ventes (104 boîtes vendues) en comparaison avec l'insuline Levemir® dont la proportion est de 21 % des ventes soit 27 boîtes vendues.

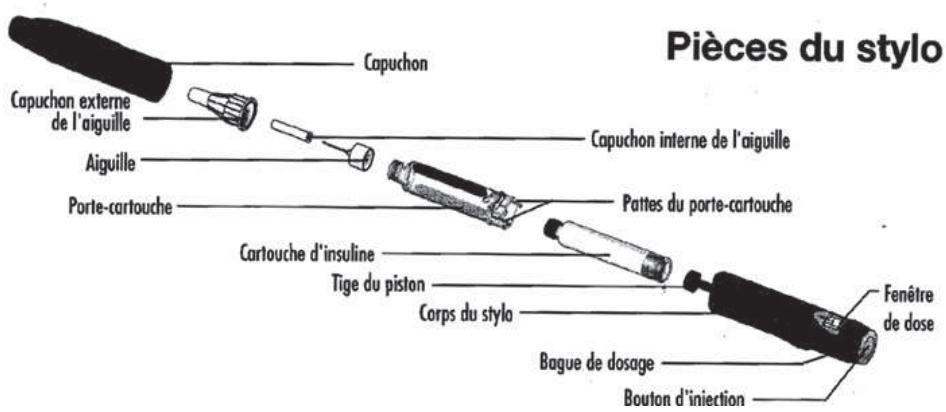
6. Les dispositifs d'administration de l'insuline

6.1 Les stylos à insuline (Verge, 2004)

De nos jours l'insuline n'est plus classiquement administrée à partir d'un flacon à l'aide d'une seringue.
Des stylos injecteurs ont été développés et ont progressivement pris une place très importante. Le premier (Novopen, Novo Nordisk) a été mis sur le marché en 1985. De très nombreux modèles sont disponibles en officine actuellement.
Des stylos avec un grand cadran ont été développés pour faciliter la lecture.
Des dispositifs plus récents permettent de mémoriser les doses d'insuline administrées auparavant.

Ce sont les dispositifs les plus utilisés actuellement car ils permettent une utilisation pratique et facile de l'insuline à administrer. Ils comprennent une cartouche d'insuline située à l'intérieur du stylo et d'un sélecteur permettant de régler les doses d'insuline.

Constitution d'un stylo injecteur (Site 16)



Actuellement, deux types de stylos injecteurs sont disponibles : les stylos rechargeables destinés à recevoir de l'insuline mis sur le marché sous forme de cartouches, qui sont des dispositifs médicaux marqués CE et les stylos jetables pré-remplis qui sont des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché. Ces stylos sont conçus pour une utilisation individuelle par le patient, dans le cadre d'une auto-administration sous-cutanée.
L'administration sous-cutanée de l'insuline nécessite l'utilisation d'aiguilles.
La longueur et le diamètre des aiguilles ont été considérablement réduits (8 à 12 mm/ 0,25 à 0,36 mm), ce qui a permis aux patients d'effectuer des injections plus précises mais également d'améliorer leur confort.
Il existe également des aiguilles de 5 à 6 mm réservées aux enfants chez qui l'épaisseur de la peau est faible.

On dispose actuellement en officine des marques suivantes :

Stylos pré-remplis jetables (Site 17)

Laboratoire	Marque de stylo	Insulines pré-remplies
Novo Nordisk	Flexpen®	Novorapid® Insulatard® Levemir® Novomix®
Novo Nordisk	Innolet®	Insulatard® Levemir®
Lilly	Pen®	Umuline® Humalog Mix 25® Humalog Mix 50®
Lilly	Kwikpen®	Humalog®
Sanofi Aventis	Solostar®	Lantus® Apidra®
Sanofi Aventis	Optiset®	Insuman®

Stylos à insuline rechargeables (Site 17)

Laboratoire	Marque de stylo	Insulines compatibles
Novo Nordisk	Novopen®4 et Novopen®Junior	Levemir® Insulatard® Actrapid® Novorapid® Novomix 30®
Lilly	Humapen® luxura	Umuline® Humalog® Humalog Mix 25® Humalog Mix 50®
Sanofi Aventis	Clikstar®	Lantus® Apidra®

6.2 Les pompes à insuline

Les pompes à insuline ont été développées pour mimer l'insulinosécrétion, mal reproduite par les injections discontinues. Elles permettent une administration d'insuline en continue en sous-cutanée.
Elles fonctionnent en délivrant de petites quantités continues d'insuline tout au long de la journée ainsi que des doses supplémentaires au cours des repas.
Leur utilisation s'adresse aux diabétiques dont le contrôle métabolique n'est pas satisfaisant malgré une insulinothérapie intensifiée par un traitement multi injections. La pompe est prescrite par un spécialiste diabétologue, sa mise en place est réalisée au cours d'une hospitalisation dans un centre initiateur (Site 18) constitué d'unités spécialisées en diabétologie afin de prendre en charge l'initiation du traitement et l'éducation thérapeutique du patient.

6.2.1 La pompe externe (Site 19) (Renard et Bringer, 2001)

6.2.1.1 Introduction

Au début du traitement par pompe dans les années 1970, leur efficacité apparaîssait déjà supérieure à celle des injections sous-cutanées discontinues, puis des complications sévères marquées par des acidocétoses fatales ont ralenti leur diffusion. Durant les années 90, les améliorations techniques leur ont permis d'avoir de nouveau un regain d'intérêt qui se manifeste par d'importants bénéfices sur le contrôle métabolique.
La perfusion continue sous-cutanée d'insuline par pompe portable est actuellement utilisée pour le traitement du diabète de type 1.

6.2.1.2 Description de la pompe et du système d'administration

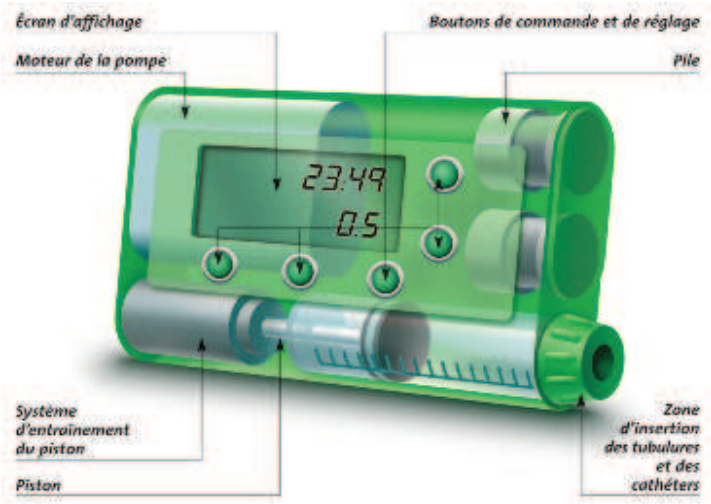
Elle est constituée d'un réservoir contenant de 1,8 à 3 mL d'insuline rapide.
Le système d'administration comprend une fine tubulure (de 60 cm à 1,10 m) connectée à la pompe, qui se termine par une canule ou une aiguille pénétrant dans la peau, l'ensemble constitue le cathéter. Ce dispositif permet la perfusion de l'insuline au niveau sous-cutané. La canule est maintenue sous la peau par l'intermédiaire d'un adhésif de sécurité.

Pompe et éléments constitutifs d'administration (Site 20)



6.2.1.3 Principe de fonctionnement

Modèle de pompe (Site 21)



La pompe est un dispositif électronique constitué de piles ou de batteries rechargeables alimentant un moteur à vitesse variable, qui entraîne en permanence un piston jusqu'au réservoir rempli d'insuline.
Le piston situé dans le corps de la pompe assure les différents débits programmés par les patients.
Puis, l'insuline va pouvoir être délivrée en continu sous la peau par l'intermédiaire du cathéter.
Des alarmes se manifestant par des messages sonores, visuels et vibratoires sont intégrées dans la pompe pour alerter les patients d'anomalies lors de la délivrance d'insuline ou en cas de réservoir vide ou de piles à changer.

Ecran type d'une pompe programmable (Site 22)



6.2.1.4 Les principales pompes (Hanaire et al., 2012)



Les différentes pompes disponibles sur le marché sont toutes constituées des éléments décrits ci-dessus (Site 23) :
Accu-check Spirit Combo® des laboratoires Roche
Animas Vibe® des laboratoires Animas
Paradigm Veo® des laboratoires Medtronic.

Les pompes à insuline sont entièrement prises en charge par la sécurité sociale dans le cadre de l'affection de longue durée (ALD).
Elles sont de petite taille soit environ 10 cm pouvant être facilement portées par les patients ; en général elles sont mises au niveau de la ceinture au moyen d'un étui muni d'un clip, elles peuvent aussi s'insérer autour de la jambe ou dans le dos.
Elles sont dispensées uniquement en milieu hospitalier, les pharmacies d'officine n'interviennent pas dans la location de ces dispositifs.
Le prestataire désigné par le diabétologue assure la formation initiale et continue des patients à l'utilisation des pompes et reste disponible 24h/24h en cas de nécessité (Site 18).
Le changement de pompe est effectué au bout de 4 ans, nécessitant une nouvelle formation technique.

6.2.1.5 Modalités d'administration

Le patient programme lui-même les doses d'insuline de sa pompe à savoir un débit basal et les doses bolus au moment des repas qui sont déterminées selon les mêmes modalités que les injections d'insuline, après contrôle de la glycémie.
Le réservoir doit être rempli régulièrement tous les 3 jours à partir des flacons d'insuline de 10 mL ou de stylos à insuline préremplis. Le patient doit également changer son cathéter, en même temps que le réservoir.
Les sites d'implantation possibles du cathéter sont les mêmes que ceux des injections, mais l'abdomen est préféré car c'est à ce niveau que l'absorption est la plus rapide.

La pompe peut être retirée durant une heure pendant les bains et les activités sportives.
Elle ne doit pas être débranchée la nuit où le patient doit trouver une position qui ne s'oppose pas au fonctionnement de la pompe, en général la tubulure assez longue permet de laisser la pompe dans le lit en toute sécurité.

Les préparations d'insuline placées dans les pompes sont majoritairement les analogues d'insuline à action rapide dont la stabilité physique et chimique leur permettent d'être maintenus à température ambiante pendant la durée moyenne d'utilisation du réservoir, c'est à dire 2 à 4 jours.
L'utilisation d'analogues rapides permet une plus grande souplesse d'administration : bolus en cas de repas, diminution des doses en cas d'exercice physique.

6.2.1.6 Recommandations établies par l'AFSSAPS sur des incidents liés aux pompes à insuline externes (Site 24)

De 2002 à 2006, l'AFSSAPS a enregistré 265 incidents survenus lors de l'utilisation d'une pompe à insuline externe.
En majorité, ce sont des arrêts de la perfusion d'insuline qui n'ont pas été détectés et qui n'ont pas été compensés par des injections manuelles d'insuline ; cela a entraîné une brusque montée de la glycémie et des corps cétoniques puis l'apparition d'une cétose voire d'une acidocétose gravissime.
Les cas d'hypoglycémie par dysfonctionnement de la pompe sont beaucoup plus rares.

Les causes principales sont :
• un arrêt de la pompe sans alarme (altération de composants, infiltration d'eau),
• une obstruction par de l'air ou des agrégats d'insuline ou une coudure de la canule du cathéter sous la peau,
• une déconnexion entre le cathéter et son insertion sous-cutanée ou du réservoir de la pompe,
• un sous-débit d'insuline, une mauvaise programmation.

Les conséquences cliniques se sont avérées graves pour certains d'entre eux car 15 signalements ont été marqués par un décès, un épisode de coma ou d'une hospitalisation en réanimation du patient.

Pour éviter les conséquences cliniques de l'arrêt de la perfusion d'insuline, il est nécessaire pour les diabétiques d'adopter les mesures suivantes :

• contrôler fréquemment la glycémie au moins 4 fois par jour, dont une fois au lever et au coucher et dans certaines situations (avant de prendre le volant, en cas de nausées, avant de se baigner),
• mesurer le taux sanguin ou urinaire des corps cétoniques avant le coucher,

• disposer en permanence des différents éléments :
  - ➢ un système de mesure de la glycémie et des corps cétoniques,
  - ➢ des injections manuelles d'insuline en seringue ou en stylos qui remplaceraient la pompe en cas de dysfonctionnement dont le protocole à suivre est défini par le médecin,
  - ➢ un réservoir, un dispositif de perfusion de remplacement, des piles pour la pompe en cas d'absence du domicile pendant plusieurs jours,

• vérifier l'absence de fuite au niveau du raccord lors de la perfusion et à chaque changement de cathéter et de réservoir,

• changer régulièrement le site d'insertion, le cathéter et le réservoir, au moins tous les 3 jours. Vérifier 2 heures après le changement que le système fonctionne bien (absence d'air dans le dispositif, contrôle glycémique),

• faire régulièrement un bilan avec un médecin expérimenté en pompes à insuline ou un diabétologue,

• détecter et évaluer des signes précurseurs de l'hyperglycémie : soif, miction fréquente, vision floue, nausées et vomissements.

• En cas d'hyperglycémie importante (glycémie supérieure à 2,5 g/L ou 13,8 mmol/L), il faut rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines ou dans le sang ;

Si la recherche est positive dans les urines ou la cétonémie est supérieure à 0,5 mmol/L, alors il faut tout d'abord faire une injection d'insuline par stylo ou seringue d'après le protocole puis contacter le médecin.
La 2ème étape est de remettre en fonctionnement la pompe en vérifiant la programmation, l'absence d'écran blanc, d'alarme, qu'il n'y ait pas de fuite puis de changer le cathéter et le réservoir. Enfin, la dernière étape est de contrôler la glycémie et les corps cétoniques 2 heures plus tard et de faire de nouveau une injection d'insuline si l'hyperglycémie et les corps cétoniques sont encore présents puis de contacter le médecin.

Si la recherche est négative dans les urines ou la cétonémie inférieure à 0,5 mmol/L, alors il faut vérifier le fonctionnement de la pompe dans les mêmes conditions que précédemment puis administrer un bolus d'insuline s'il n'y a pas d'élément défectueux et de contrôler la glycémie dans les 2 heures qui suivent.
Si l'hyperglycémie persiste alors il faut changer le cathéter et le réservoir puis rechercher de nouveau les corps cétoniques ; si c'est positif alors il faut injecter de l'insuline par stylo ou seringue en remplacement de la pompe selon le protocole ; s'il n'y a a pas de cétose, il faut réadministrer un bolus d'insuline avec la pompe. Dans tous les cas, il faut contacter le médecin ou le service d'astreinte médical.

• En cas de dysfonctionnement de la pompe, le patient doit contacter le prestataire (Site 18), désigné lors de l'initiation du traitement qui va assurer une assistance technique et le dépannage du matériel dans un délai de 24 heures. En attendant, le patient doit remplacer le traitement par pompe par des injections d'insuline par stylo ou seringue jusqu'au remplacement de la pompe, selon le protocole établi par le médecin.

6.2.1.7 Avantages

La pompe portable permet d'éviter les injections multiples quotidiennes d'insuline ce qui améliore le confort.
L'intérêt est la précision de la dose jusqu'à 0,1 unité, permettant de mieux adapter le traitement.
Les pompes disponibles aujourd'hui sont sûres et fiables grâce aux progrès de la microélectronique et à la présence de systèmes d'alarme incorporés.
Des améliorations considérables ont été réalisées au niveau des cathéters ; en effet, ils comprennent tous un revêtement interne en polyéthylène qui est imperméable au dioxyde de carbone, évitant ainsi des altérations de la stabilité physique de l'insuline. La canule de perfusion est en téflon, ce qui assure une meilleure tolérance et permet d'être portée sans changement pendant plus longtemps (3 à 4 jours au lieu de 2) en raison d'un moindre traumatisme du tissu sous-cutané.

De plus, la flexibilité offerte par les pompes grâce à l'utilisation des analogues rapides leur permettent de s'adresser à des patients qui ont des activités professionnelles ou sportives à horaires variables et donc d'ajuster à des moments précis les unités d'insuline à administrer.
Les résultats cliniques ont démontré un meilleur contrôle sur l'hémoglobine glyquée de la pompe à insuline par rapport au traitement par injections multiples d'insuline quotidiennes. Elles présentent également un bénéfice plus important sur l'hyperglycémie post-prandiale lorsque ce sont les analogues rapides qui sont utilisés comparativement à l'insuline humaine.

6.2.1.8 Inconvénients

Le cathéter peut être à l'origine d'une altération de la diffusion d'insuline soit par obstruction de l'extrémité de la canule soit par une inflammation au niveau sous-cutané au site d'insertion de la canule.
Le diabétique bien éduqué au traitement par pompe en particulier lors d'une hyperglycémie persistante après administration d'un bolus d'insuline doit changer son cathéter.
Il doit toujours avoir à disposition une insuline lente en stylos afin de pouvoir agir en cas d'urgence, lors d'une panne de la pompe.
Le contrôle glycémique doit être maintenu dans les mêmes conditions que dans les traitements par injection classique.

6.2.1.9 Principales indications et contre-indications

Compte tenu de l'efficacité du traitement par pompe sur le contrôle glycémique global comme sur la réduction de la variabilité glycémique et du risque d'hypoglycémie, elle est très recommandée dans des situations précises :
• pour les patients qui atteignent difficilement un niveau d'hémoglobine glyquée proche de 7% en raison d'hypoglycémies modérées ou sévères fréquentes sous multi-injections.
• le diabète du nourisson ou des enfants est une bonne indication de la pompe car il permet un ajustement fin des doses d'insuline chez des sujets qui nécessitent de petites quantités d'insuline.

Cependant, il existe des contre-indications à l'utilisation des pompes :
• la principale est la difficulté à accepter ce mode de traitement pour des raisons psychologiques où le port de la pompe représente un rappel de leur diabète et peut être une gène dans la vie quotidienne,
• les patients qui ne sont pas observants dans la gestion de leur traitement : autosurveillance glycémique insuffisante, ajustement inapproprié des doses d'insuline, oubli des bolus...
• en cas de maladies psychiatriques graves, de rétinopathie ischémique ou proliférante.

Malgré les progrès réalisés au niveau de l'appareillage, des cathéters et des insulines, les résultats du contrôle métabolique de certains patients restent insuffisants.

Pour y remédier, les pompes implantables peuvent être une solution car celles-ci utilisent une voie d'administration plus physiologique que la voie sous-cutanée : la voie intra-péritonéale.

6.2.2 La pompe implantable

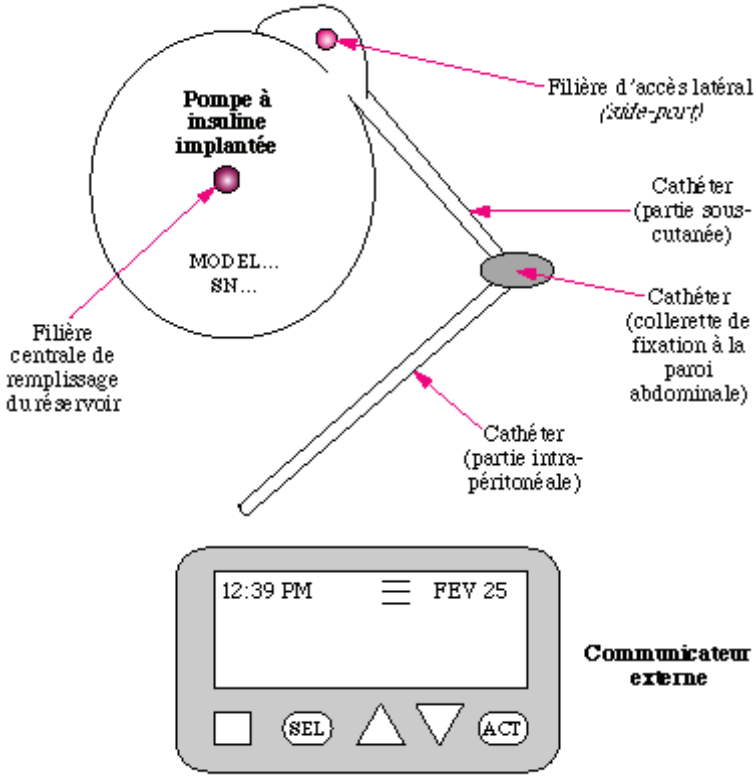
6.2.2.1 Le matériau – description - illustration

Les dispositifs actuels se présentent comme des boîtiers discoïdaux en titane, de 8 cm de diamètre sur 2 cm d'épaisseur, pesant 150 g environ.
Ils contiennent un réservoir d'insuline de 15 mL, un port central pour le remplissage par piqûre transcutanée, un cathéter de sortie de la pompe jusqu'à la cavité intra-péritonéale permettant la perfusion de l'insuline, un communicateur externe qui transmet les données de débit à délivrer à travers des ondes radio acheminées vers l'antenne de la pompe (Renard, 2007).
Les systèmes sont implantés dans la fosse iliaque sous anesthésie générale au cours d'une intervention de 30 minutes environ.
Le remplissage en insuline de la pompe implantable est renouvelé toutes les 6 semaines, en milieu stérile.
Le système de perfusion est une micro-pompe asservie électroniquement, alimentée en énergie par une pile dont la longévité est portée à 8 ans.
Le communicateur externe permet le réglage des débits de base et des bolus à travers la peau par radiofréquence suivant les mêmes critères que les pompes à insuline externes.

Pompe à insuline implantable (Hanaire et al., 2012)



Schéma d'une pompe à insuline implantable
(Renard et Bringer, 2001)



Le principal intérêt du traitement par pompe à insuline implantable est la voie d'administration intra-péritonéale, plus physiologique que la voie SC.
Celle-ci permet une absorption plus rapide et plus reproductible de l'insuline que la voie SC. Cette cinétique améliorée de l'insuline permet un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale grâce à un délai d'action plus rapide et un retour plus précoce des glycémies à la normale (Site 20).

6.2.2.2 Insulines pour pompes implantables

Ce dispositif nécessitait l'utilisation de solutions d'insuline stables de façon prolongée à température corporelle et au contact des matériaux du système de perfusion permettant leur remplissage dans la pompe toutes les 6 semaines.
Au début, l'Insuplant® qui est une insuline hémisynthétique humaine, dosée à 400 UI/mL et stabilisée par le génapol était utilisé puis sa fabrication a du être arrêtée.
C'est une insuline humaine recombinante l'Insuman implantable® à 400 UI/mL qui l'a remplacée. Des essais cliniques réalisés dans différents hôpitaux sur des patients déjà traités par pompe délivrant l'Insuplant ont validé l'utilisation de l'Insuman implantable® (Renard et al., 2013).

Sa mise sur le marché a été autorisée le 25 juillet 2013 par l'Agence européenne du médicament (EMA).
L'insuline humaine d'Insuman® est produite par la technique d'ADN recombinant à partir d' *E.Coli* alors que Insuplant® était produite par une modification enzymatique d'insuline porcine.

L'insuline humaine recombinante implantable Insuman® est dosée à 400 UI/mL pour permettre le remplissage du réservoir une fois toutes les 6 semaines.
Elle est actuellement la seule insuline disponible qui peut être utilisée dans les pompes implantables Minimed Medtronic pour une délivrance continue par voie intra-péritonéale.
Elle doit être utilisée sous prescription médicale stricte, uniquement à l'hôpital en unités spécialisées.

Les résultats du traitement par pompe à insuline implantable montrent principalement une réduction des variations glycémiques et des hypoglycémies en raison de la pharmacocinétique de l'insuline par voie intra-péritonéale (Renard, 2007).
Récemment, des études ont montré une supériorité des pompes implantables sur le contrôle glycémique par rapport aux pompes externes avec une différence significative sur la réduction de l'hémoglobine glyquée (Hanaire et al., 2012).

La dispensation par ce système est améliorée mais nécessite davantage de contrôles glycémiques réguliers pour adapter les doses nécessaires en particulier lors d'écarts glycémiques importants ou en cas de défaillance dans la délivrance d'insuline. L'utilisation d'une insuline lente en stylos s'avère nécessaire dans cette situation pour réduire et stabiliser la glycémie à un taux normal.
Les principale contraintes pour les patients sont l'intervention chirurgicale pour la mise en place de la pompe puis le remplissage fréquent par le personnel soignant. De plus, ce système n'élimine pas la nécessité d'effectuer des contrôles de la glycémie plusieurs fois par jour.

CONCLUSION

Les pompes, par leur utilisation, s'avèrent être le moyen de dispensation le plus efficace pour améliorer le contrôle glycémique et apportent une meilleure qualité de vie aux diabétiques. Ceci s'explique par une grande flexibilité du traitement où plusieurs débits de base sur 24h peuvent être programmés et des bolus peuvent être répétés sans effectuer des injections supplémentaires.
Le patient bien formé et éduqué à cette thérapeutique est habilité à agir sur sa maladie en délivrant précisément, à tout instant, les doses d'insuline nécessaires à la régulation de sa glycémie, après avoir effectué des contrôles fréquents.

Les pompes externes, de part les progrès réalisés sur l'électronique et sur les dispositifs de perfusion, sont nécessaires au contrôle de la glycémie et tendent à être un choix thérapeutique majeur dans la prise en charge des diabétiques, au vu des bénéfices apportés.

Les pompes implantables, dont l'administration d'insuline est effectuée par voie intra-péritonéale plus physiologique que la voie sous-cutanée, représentent la meilleure possibilité offerte au niveau métabolique, en particulier pour les diabétiques très instables qui nécessitent un contrôle strict.

Malgré tous les avantages présentés, les pompes ne sont pas encore le choix prioritaire des diabétiques de type 1. En France, seulement 35000 d'entre eux en bénéficient, ce qui représente environ 12% en proportion.

7. Evolution - projets en cours

7.1 Les pompes de type patch

Actuellement, des pompes à insuline de type patch sont en développement et pourraient remplacer les dispositifs actuels. Leurs avantages sont leur petite taille et l'absence de tubulure ; ils doivent être changés tous les 3 jours.

Leur efficacité et leur adhérence à long terme doivent encore être étudiées.

Pompe à insuline externe de type patch
(Hanaire et al., 2012)



Le patch pompe appelé également Pod (Site 25) contient un réservoir d'insuline, une canule en téflon flexible, une pompe et la batterie. Il est collé directement sur la peau où la diffusion de l'insuline est effectuée par une canule quasi indolore, qui est introduite automatiquement en sous-cutanée à une profondeur de 6,5 mm.

Le Pod peut contenir la quantité d'insuline nécessaire pour 3 jours au maximum.

Le PDM (personal diabetes manager) commande le Pod par ondes radio et est équipé d'un lecteur de glycémie intégré. Tout comme la pompe à insuline, les patients doivent programmer leur débit basal et les bolus en fonction des glucides qui seront absorbés. La surveillance liée à ce système nécessite d'effectuer des mesures de la glycémie plusieurs fois par jour. Le but est de permettre la mise en place d'un pancréas artificiel ambulatoire automatisé formé par l'association de ce système de perfusion continue d'insuline à un système de contrôle de la glycémie qui déterminera en continu les doses à injecter.

7.2 Le pancréas artificiel

Le maintien de la glycémie prandiale et basale dans l'intervalle ciblé est l'objectif principal des diabétiques. Les progrès réalisés ces dernières années suite à l'introduction de nouvelles insulines et à l'utilisation d'appareils d'injection plus précis ont permis d'obtenir de meilleurs contrôles glycémiques.
Néanmoins, un lourd investissement des patients est nécessaire, c'est pourquoi une insulinothérapie en boucle fermée peut être une solution pour éviter les contraintes liées aux traitements tout en maintenant l'équilibre glycémique de façon stricte.

Ce moyen thérapeutique est un espoir pour les diabétiques dans le but de mieux vivre leur maladie car les recherches avancent et progressent pour que ce système automatisé en ambulatoire voit le jour.

La mesure continue de la glycémie est un élément essentiel pour l'utilisation de ce système, l'élaboration de capteurs perfectionnés s'avère être important pour avoir une estimation précise des profils métaboliques. En effet, l'auto contrôle glycémique, outre qu'il est astreignant, même mené plusieurs fois par jour, ne donne que des informations ponctuelles qui ne reflètent pas la réalité glycémique recherchée en vue du contrôle.

7.2.1 Capteurs de glucose et mesure continue du glucose (MCG)

Leur fonction est de mesurer en continu la concentration de glucose ; en effet, les limites de l'autosurveillance glycémique vues précédemment expliquent leur intérêt.

Leur utilisation chez les diabétiques est justifiée dans plusieurs situations :
• tout d'abord pour ceux qui ont une fréquence anormalement élevée d'épisodes hypoglycémiques modérées à sévères,
• en cas de contraintes liées à la nécessité de mesurer fréquemment leurs glycémies capillaires au cours de la journée et de la nuit pour en tirer un bénéfice optimal,
• surtout, une mesure fiable des glycémies sur un mode continu lorsqu'ils sont associés à un système de délivrance en continu de l'insuline à partir d'une pompe; puis de l'intégrer dans un système de pancréas artificiel ambulatoire.

En pratique, les capteurs doivent être calibrés une à trois fois par jour à partir des mesures de la glycémie capillaire pour avoir des données fiables et interprétables.
La mesure continue du glucose (Guerci, 2010) affiche les résultats en temps réel, toutes les 5 minutes une valeur est disponible, soit 288 valeurs quotidiennes.

7.2.1.1 Principe de dosage du glucose

Le dosage de glucose s'effectue par voie électrochimique (Site 26) par l'intermédiaire d'une enzyme : la gluco-oxydase présente sur l'électrode du capteur. Celle-ci réagit avec le glucose contenu dans l'échantillon prélevé dans le liquide interstitiel.
La réaction qui se forme est une oxydation du glucose, catalysée par cette enzyme qui produit du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) avec production d'électrons, donc d'un courant électrique proportionnel à la quantité de glucose mesurée. Le courant est ensuite transmis de l'émetteur vers le récepteur, généralement par radiofréquence à intervalles de temps réguliers.
Ainsi, une valeur correspondant à la concentration du glucose dans le liquide interstitiel s'affiche à l'écran du récepteur extérieur qui stocke l'ensemble de ces valeurs.

7.2.1.2 Description

La méthode consiste à l'implantation dans le tissu sous-cutané abdominal d'une électrode mesurant les concentrations de glucose dans le tissu interstitiel.

Plusieurs systèmes sont disponibles (Guerci, 2010)

1) CGMS® (Medtronic)



Le capteur est implanté en sous-cutané pour une période de 3 jours, collé à la peau à l'aide d'un adhésif hypoallergénique et relié par un câble au moniteur externe.
Il est constitué d'une électrode de mesure « glucose oxydase » qui stocke l'ensemble des valeurs du signal mesuré.

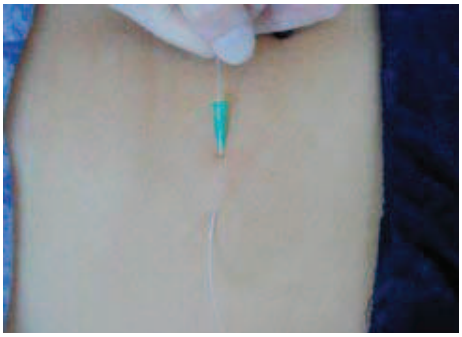
2) Guardian® RT (Medtronic)



Il s'agit d'une évolution du CGMS, utilisant un capteur sous-cutané mis en place 3 jours, transmettant les données par radiofréquence toutes les 5 minutes au récepteur.

Couplé à une pompe de type Paradigm, le capteur transfère en temps réel les valeurs mesurées à l'aide d'un transmetteur, ce qui a l'avantage d'adapter très rapidement les doses d'insuline sans l'intervention du patient.

3) Glucoday® (A. Menarini)





Ce système repose sur l'utilisation d'une microfibre stérile insérée en sous-cutané pour 48 heures, au niveau de laquelle s'effectue une microdialyse par perfusion, ce liquide de perfusion étant analysé en continu par un capteur externe.
Cette technique regroupe le capteur de glucose et la pompe de perfusion péristaltique de microdialyse.

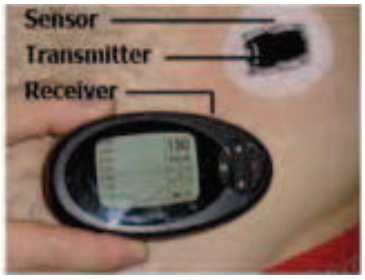
4) FreeStyle Navigator® (Abbott Diabetes Care)



Il est constitué d'un capteur implanté pendant 5 jours dans le tissu sous-cutané; les données sont enregistrées toutes les minutes, avec une étendue des mesures entre 20 et 500 mg/dL. La calibration doit être faite à 1, 2, 12, 24 et 72 heures pour être optimale. Des informations sur des variations glycémiques déséquilibrant le diabète sont transmises sur le récepteur.

5) DexCom Seven Plus® (Novalab)

Ce système représente un progrès car il permet la mesure et l'enregistrement en continu du glucose pendant 7 jours.
Il comprend un capteur de mesure, un émetteur qui transmet les données mesurées par le capteur et un récepteur qui affiche les résultats à analyser.
La calibration doit être faite toutes les 12 heures avec des étendues de mesure comprises entre 40 et 400 mg/dL.



Comparatif des capteurs de glucose intersticiel
(Guerci, 2010)

Nom commercial	CGMS® (Medtronic)	Guardian RT® (Medtronic)	Glucoday® (Menarini)	Freestyle Navigator® (Abbott)	Dexcom Seven plus® (Novalab)
Pose du capteur	3 jours	3 jours	2 jours	5 jours	7 jours
Fréquence des calibrations	4 par jour	2 par jour	1 fois unique	1, 2, 24 et 72 heures	toutes les 12 heures
Délai de lecture (minute)	5	5	2	1	5
Etendue des mesures (mg/dl)	40-400	40-400	20-600	20-500	40-400

7.2.1.3 Principaux résultats

Les résultats de plusieurs études (Sola-Gazagnes et Riveline, 2012) comparant la mesure continue du glucose à l'autosurveillance glycémique traditionnelle montrent un bénéfice important apporté.
En effet, l'hémoglobine glyquée est réduite de 0,4% en moyenne; le bénéfice présent dès 3 mois, se confirme après 6 mois et 1 an de suivi. Il est d'autant meilleur que le port du système de MCG dépasse 70 à 80 % du temps. Dans toutes ces études, le nombre d'auto-contrôles glycémiques pour chaque patient était de 4 par jour en moyenne et l'hémoglobine glyquée se situait entre 6,9 % et 9,6 %.
Ce système peut être utilisé aussi bien chez les diabétiques traités par pompe que chez ceux qui reçoivent des injections discontinues.
Actuellement, la MCG est testée lors d'essais cliniques dans un modèle de pancréas artificiel en vue d'une utilisation future dans le traitement du diabète de type 1.

7.2.2 Essais cliniques

Les premiers essais cliniques en France (Renard et al., 2011) ont été initiés à l'hôpital de Montpellier en 2011, grâce à un système complètement implanté au travers d'une pompe implantable, une mesure en continue du glucose intersticiel, un algorithme de contrôle du débit de l'insuline permettant une administration d'insuline en boucle fermée.
L'administration d'insuline était automatique sauf avant les repas où les patients devaient programmer les bolus.
Ce système était comparé avec une administration en boucle ouverte chez 8 patients diabétiques.

Les résultats étaient satisfaisants car on a observé une durée passée dans la zone cible plus importante avec de meilleurs profils glycémiques à distance des repas en boucle fermée par rapport à la boucle ouverte.
Cependant, il y a eu plus d'hypoglycémies en boucle fermée et les glycémies étaient comparables en post-prandiale.

Depuis, l'expérience de l'insulinothérapie en boucle fermée a connu d'importants progrès au moyen de pompes et de capteurs de glucose utilisant la voie sous-cutanée. Des essais ont été récemment effectués en dehors de l'hôpital et ont montré des résultats intéressants car on a observé une réduction considérable des hypoglycémies nocturnes en boucle fermée par rapport à la gestion habituelle par les malades de leur pompe à insuline avec les mesures des glycémies capillaires.
Egalement, on constate que des variations glycémiques consécutives à une panne volontaire d'un élément du système ne s'avèrent pas dangereuses.
Actuellement, des essais sont menés pour tester la sécurité des algorithmes de contrôle lors de mauvaises utilisations volontaires des éléments du système.
Le principal but de ces essais est de démontrer l'intérêt de la boucle fermée pour l'insulinothérapie nocturne afin de valider sa sécurité pour une utilisation à long terme.

Les difficultés rencontrées concernent le contrôle des glycémies post-prandiales car le dosage nécessaire en boucle fermée de la montée glycémique par l'algorithme est difficile à trouver.
On sait que la latence du système en est une cause possible liée à ses différents composants : le système de mesure de glucose intersticiel, le calcul par l'algorithme, le temps d'absorption de l'insuline.

Pour résoudre ce problème, les chercheurs s'orientent vers plusieurs pistes :
- analogues d'insuline d'action plus rapide
- combinaison de la perfusion d'insuline et de glucagon
- utilité de la voie d'administration intra-péritonéale
- smart sensors plus rapides que les capteurs actuels

Les premiers essais ont montré que ce système en boucle fermée, du point de vue de sa sécurité clinique, pouvait être utilisé à court terme. Le but est de pouvoir l'utiliser en permanence, dans la vie quotidienne, c'est pourquoi il sera testé pendant plusieurs mois au cours de nouveaux essais cliniques.

8. Perspectives d'avenir

8.1 Modifications de la voie d'administration

8.1.1 Inhalation pulmonaire d'insuline

a) Exubera® : 1ère insuline inhalée

La première insuline inhalée avait été développée par les laboratoires Pfizer et commercialisée sous le nom d'Exubera®, première innovation galénique depuis 1921. Elle avait obtenue une autorisation de mise sur le marché valable dans toute l'Union européenne le 24 janvier 2006. Il s'agissait d'une insuline humaine à action rapide, destinée à corriger la glycémie post-prandiale, qui se présentait sous forme de capsules de 1 et 3 mg de poudre à inhaler dans la bouche par l'intermédiaire d'un dispositif équivalent à celui des anti-asthmatiques.



Les essais cliniques (Anonyme, 2006) avaient comparé cette insuline sous forme de poudre à inhaler associée à une ou deux injections sous-cutanées d'insuline lente en regard d'une insulinothérapie conventionnelle. Les résultats avaient montré une efficacité équivalente des deux thérapeutiques sur l'hémoglobine glyquée et sur la fréquence des hypoglycémies.
Des effets secondaires chez des diabétiques traités par Exubera® tels que des sécheresses de la bouche, des toux, des maux de gorge, une diminution de la capacité respiratoire et une augmentation de cancers du poumon avaient été rapportés. De plus, les patients étaient réticents à son utilisation car le dispositif était encombrant, pas très pratique, ce qui entraînait peu de prescriptions.
La combinaison de ces facteurs a entraîné le retrait du marché d'Exubera® en 2008. Cette insuline n'a jamais été commercialisée en France.

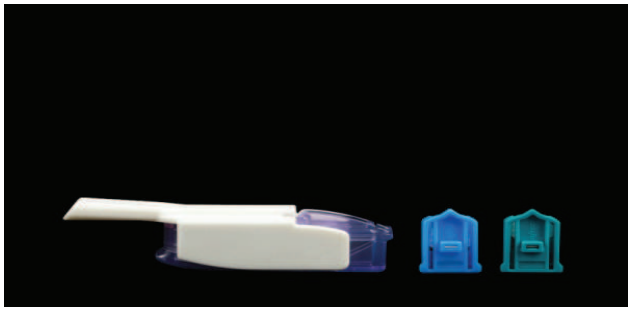
b) Afrezza® : nouvelle insuline inhalée (Site 27)

Le laboratoire Mankind a conçu une nouvelle forme d'insuline inhalée, sous forme de poudre micronisée en cartouche, qui porte le nom d'Afrezza®.
L'agence américaine du médicament a autorisée sa mise sur le marché le 28 juin 2014. Le 3 février 2015, les laboratoires Sanofi et Mankind, partenaires dans le développement de cette molécule, ont annoncé qu'Afrezza®, est désormais disponible dans les officines de l'ensemble du territoire des États-Unis (Site 28).
Par contre, son arrivée sur la marché européen n'est pas prévue actuellement.

Il s'agit d'une insuline humaine à action rapide qui a montré lors des essais cliniques un meilleur contrôle glycémique.
Les cartouches contenant l'insuline existent en 2 dosages : 4 unités et 8 unités.
Celle de 4 unités contient 0,35 mg d'insuline et celle de 8 unités contient 0,7 mg d'insuline.

Le dispositif d'inhalation est petit, discret, simple d'utilisation, la dose à inhaler est déclenchée par l'inspiration, l'adhésion des patients en serait facilitée.
Il permet la délivrance des particules d'aérosols au niveau des poumons puis d'atteindre la circulation générale.

Inhalateur pour Afrezza®



L'insuline inhalée devra être administrée au début de chaque repas ou dans les 20 premières minutes du repas. Chez les diabétiques de type 1, Afrezza® devra être associée avec une insuline d'action prolongée.
Au niveau pharmacologique (Site 27), le profil cinétique de cette insuline inhalée avait été comparé avec l'insuline lispro au cours d'une étude chez 12 diabétiques de type 1. Il montrait qu'à doses égales de 8 unités chacune, le pic d'insuline dans le sang était obtenu en 12 à 15 minutes puis la fin d'activité arrivait en 3 heures donc un profil quasi identique malgré que l'absorption de l'insuline inhalée ait été plus rapide. L'effet thérapeutique des 2 insulines est donc similaire.

Des effets secondaires sont envisageables principalement : hypoglycémies, toux, maux de gorge, dyspnée, complications pulmonaires.
C'est pourquoi elle est contre-indiquée chez les fumeurs, les asthmatiques, les personnes atteintes de maladies respiratoires en particulier la broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Ce nouveau dispositif, s'il est bien toléré et s'il est efficace sur le plan du contrôle glycémique peut constituer une grande avancée médicale car il permettrait aux diabétiques de ne plus nécessiter d'injections avant les repas. Afrezza® offre une autre alternative qui présente beaucoup d'avantages sur la prise en charge thérapeutique par rapport aux injections.
Les doutes concernent les effets secondaires à long terme, des études post-AMM doivent avoir lieu car précédemment, des cas traités avec la 1ère insuline inhalée mise sur le marché : Exubera® ont entraîné des effets adverses graves.

8.1.2 L'insuline par voie orale (Reix et al., 2012)

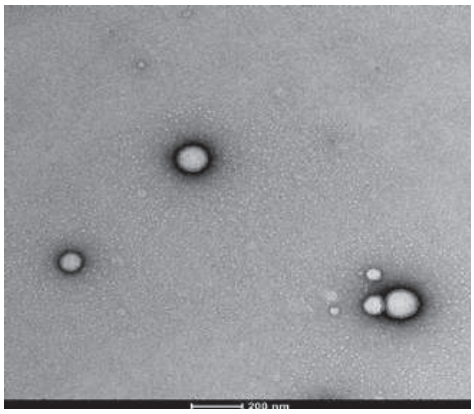
L'insuline est détruite par les enzymes digestives, ce qui rend cette voie impossible.
Depuis de nombreuses années, des travaux de recherche sont consacrés à la mise au point d'une formulation par voie orale pour avoir une autre alternative que les injections.

La voie orale a l'avantage d'être facilement accessible, d'utilisation simple, rapide, discrète et respectant un premier passage hépatique qui permettrait d'assurer un bon équilibre glycémique.
Le projet « Insuline Orale » a pour but la mise au point d'un système d'administration orale fiable, non toxique et reproductible au cours du temps.

Afin de rendre biodisponible l'insuline par voie orale, différentes stratégies ont été étudiées pour la rendre résistante aux conditions gastriques puis pour être absorbée, tout en conservant son activité biologique.
De très nombreuses études ont porté sur la mise au point de formes gastro-résistantes. Aucune n'a conduit à des résultats exploitables.

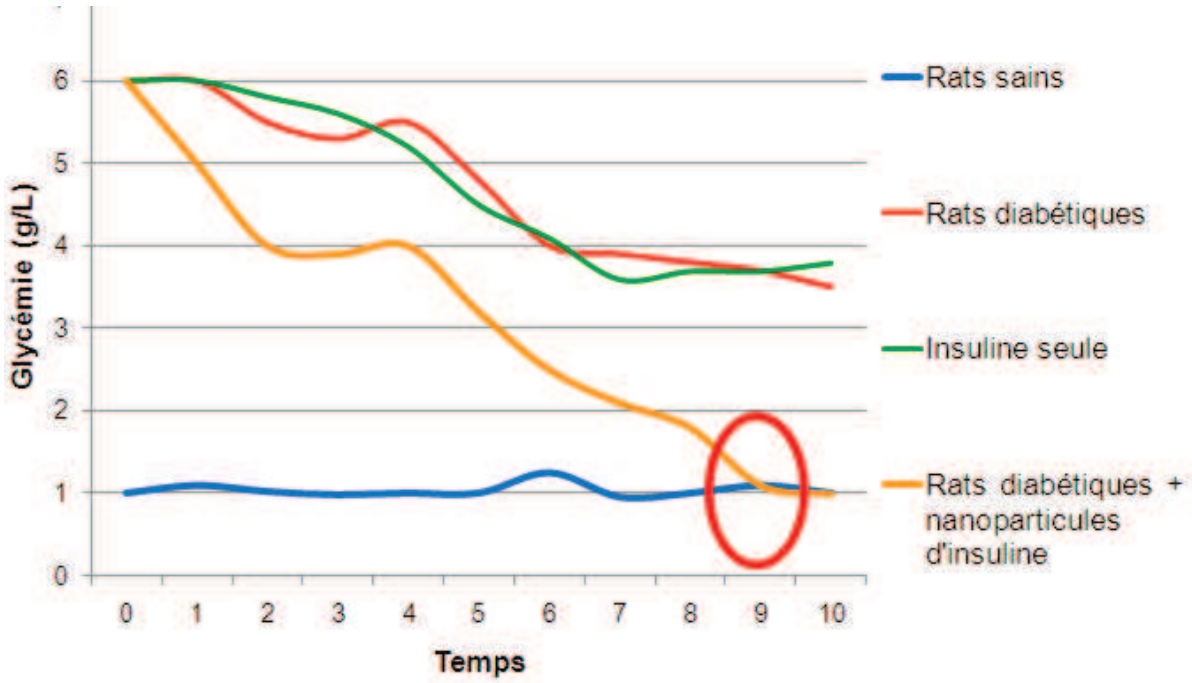
Une étude de 2012 propose une nouvelle formulation galénique :
- des gélules gastro-résistantes qui assurent une protection chimique du principe actif qui va être libéré totalement au niveau du site d'absorption,
- une double encapsulation de l'insuline qui est formée tout d'abord par des nanoparticules sous forme de lipides ou de polymères naturels (polysaccharides : chitosane, dextrane, acide hyaluronique) ou de polymères synthétiques (cyanoacrylates) ; puis ces nanoparticules sont enveloppées dans une gélule gastro-résistante. Ce système permet aux nanoparticules d'être protégées dans l'estomac puis d'arriver dans l'intestin où elles traversent leur paroi pour libérer l'insuline dans le sang.

Aspect des nanoparticules au microscope électronique
(Site 29)



Les premiers essais de cette formulation datant de 2012 ont été réalisés sur des rats diabétiques.
Certains ont reçu des administrations de nanoparticules seules directement in situ dans l'intestin par l'intermédiaire d'un cathéter, d'autres ont reçu des l'insuline seule par cette même voie.

Puis, la glycémie a été mesurée sur plusieurs heures dont la courbe glycémique est représentée ci après (Site 29) :



Les résultats montrent qu'avec l'insuline non encapsulée, la glycémie baisse mais reste encore très élevée (4 g/L) alors qu'avec les nanoparticules d'insuline on observe une baisse spectaculaire de la glycémie qui devient normale 9 heures après l'injection (1g/L).

Ces expériences montrent l'efficacité des nanoparticules d'insuline administrées directement dans l'intestin des rats via un tube, pour normaliser leurs glycémies.
Ce type de procédé permet d'obtenir un profil d'insuline lente car l'effet de l'insuline est obtenu 8 à 9 heures après l'administration.
Il faudra également valider l'efficacité des nanoparticules administrées par voie orale et non directement in situ dans l'intestin.
Il se déroulera des essais précliniques chez le mini-porc en 2015 puis des essais cliniques chez l'homme qui, s'ils confirment les résultats préliminaires chez l'animal, pourraient offrir aux patients diabétiques de l'insuline en gélules vers 2020.

8.2 Nouvelles formulations et nouveaux analogues d'insuline

8.2.1 Nouvelle formulation d'insuline lente Lantus : l'insuline Toujeo®

Le laboratoire Sanofi a annoncé très récemment l'autorisation de mise sur le marché américain par la FDA de l'insuline Toujeo®. Toujeo® est une insuline glargine injectable à durée prolongée dosée à 300 UI/mL.
Cette insuline est donc une forme 3 fois plus concentrée de l'insuline Lantus®.
Toujeo® rend l'injection plus rapide et moins pénible. Une fois injectée, l'insuline forme un cristal plus compact d'où une libération encore plus lente et une durée d'action plus longue de l'ordre de 30 heures.
Les études cliniques ont été faites sur des patients atteints de diabète de type 2 comparativement à la Lantus®.
Les résultats ont montré une réduction significative des hypoglycémies nocturnes pendant 6 mois. Par ailleurs, une réduction significative du risque des épisodes d'hypoglycémie diurne a également été observée. Les résultats sont moins probants dans le diabète de type 1.
On peut constater que cette insuline apparaît sur le marché au moment où l'insuline Lantus tombe dans le domaine public. On peut penser à une opération "marketing" car cette molécule va cibler le diabète de type 2 qui représente un marché plus important dont les bénéfices seraient beaucoup plus lucratifs.
De plus, elle présente l'inconvénient d'avoir un dosage 3 fois plus concentré donc cela ferait perdre à l'avenir le dosage unique des insulines à 100 UI/mL, ce qui représentait une sécurité d'emploi.
Le laboratoire Sanofi, avec cette nouvelle formulation de l'insuline Lantus, peut espérer continuer à rester compétitif sur les prochaines ventes, grâce au marché en expansion représenté par les diabétiques de type 2.

8.2.2 Nouvelle formulation d'insuline basale : l'insuline peglispro

Il s'agit d'une nouvelle analogue de l'insuline lispro à durée d'action prolongée. Dans cette forme, l'insuline lispro est reliée par une liaison covalente établie entre la lysine en B28 et du polyéthylène glycol.
Cette modification chimique permet de transformer l'insuline à action rapide en insuline à action prolongée. Actuellement, en étude clinique en phase 3, son action est comparée à celle de l'insuline Lantus. Le choix du laboratoire a été de cibler les sujets insuffisants hépatiques. Pour cela des études cliniques ont été conduites (Siak Leng et al., 2015) pour étudier la pharmacocinétique de cette insuline chez ces sujets comparativement à l'insuline Lantus.
Les résultats ont montré des paramètres cinétiques similaires, il n'est donc pas nécessaire d'effectuer un ajustement des doses de cette insuline chez les sujets insuffisants hépatiques.
La tolérance de l'insuline peglispro est meilleure que celle de l'insuline lantus pour les diabétiques de type 2 car elle donne moins d'hypoglycémies nocturnes et de prise de poids. En revanche, il y a plus d'hypoglycémies diurnes chez les diabétiques de type 1.

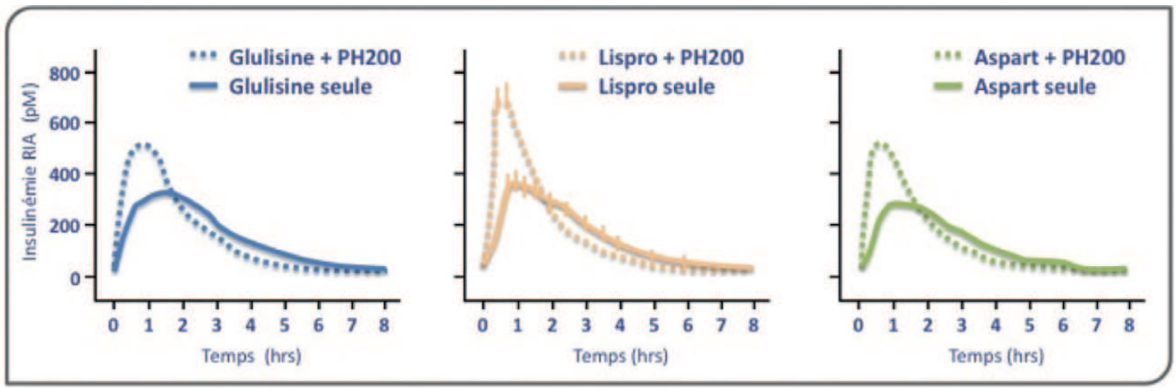
8.2.3 Nouvelles formulations d'insulines rapides : excipients modifiant la vitesse d'action

Actuellement, il existe plusieurs axes de recherche dans la mise au point d'insulines plus rapides que les analogues rapides déjà sur le marché.

a) Les hyaluronidases

La piste la plus encourageante est constituée par des excipients facilitant la dispersion des molécules d'insuline : les hyaluronidases (Halimi et al., 2014).
En effet, des études menées chez l'humain lors de l'adjonction de hyaluronidase recombinante humaine avec de l'insuline humaine ordinaire puis avec les analogues rapides : insuline lispro, insuline asparte, insuline glulisine, ont montré que le temps nécessaire pour atteindre le pic d'insulinémie pouvait être réduit de moitié donc d'accroître la rapidité d'action, ceci s'accompagnerait d'une baisse des glycémies post-prandiales et d'une tendance à moins d'hypoglycémies chez les diabétiques.
Des études préliminaires sont en cours chez des sujets sous pompe à insuline externe.

Effet de l'adjonction de hyaluronidases : (rHuPH200) à des analogues rapides de l'insuline : accélération de leur pharmacocinétique (Halimi et al., 2014)
Avec rHuPH200 l'exposition a l'insuline dans la première heure est accrue de 191 %, 229 %, et 246 % vs contrôle glulisine, lispro et asparte, respectivement



b) Acide éthylène-diamine tétra-acétique disodium et acide citrique

Une autre piste serait d'ajouter dans la formulation des excipients favorisant le maintien de l'insuline sous forme de monomères (Halimi et al., 2014).
Il s'agit d'acide éthylène-diamine tétra-acétique disodium (Na-EDTA) qui est un chélateur du zinc et d'acide citrique ; ces deux excipients ont la propriété d'accélérer la dissociation des hexamères d'insuline humaine en dimères et monomères après injection sous-cutanée.

Des études cliniques ont montré leur efficacité au niveau cinétique car dans une formulation d'insuline humaine dosée à 25 UI/mL, l'insulinémie maximale serait obtenue deux fois plus rapidement que l'insuline humaine rapide et un peu plus rapidement que les analogues rapides de l'insuline.
Le principal inconvénient est une mauvaise tolérance locale pouvant entraîner des douleurs, c'est pourquoi des préparations à base de calcium-EDTA ajoutées à du sulfate de magnésium ont été développées, ce qui permettrait de maîtriser ce problème, tout en conservant le profil cinétique.

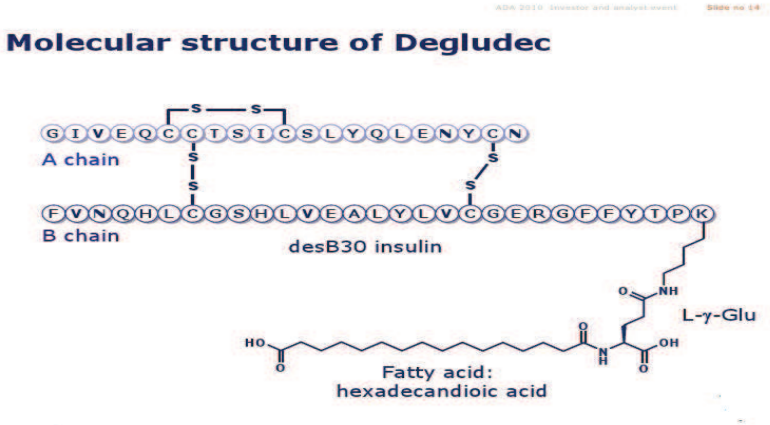
D'autres essais ont été effectués sur le porc avec les analogues rapides, il a été constaté un effet significatif sur l'insuline lispro et asparte ; en revanche l'insuline glulisine ne contient pas de zinc donc elle ne peut bénéficier de l'effet du chélateur de zinc.
Ces formulations d'analogues rapides avec ces excipients semblent être prometteuses du point de vue de la pharmacocinétique, des variations des glycémies post-prandiales, du risque hypoglycémique et de la tolérance cutanée.

8.2.4 Insuline dégludec DCI : analogue lent (Cariou, 2013)

Il s'agit d'un nouvel analogue lent dont le nom de spécialité est TRESIBA® (Site 30). La commission européenne de l'évaluation du médicament a autorisé sa mise sur le marché le 21 janvier 2013 (Site 30), mais cette insuline n'est toujours pas à ce jour encore commercialisée en France.

- **Structure**

L'insuline dégludec diffère de l'insuline humaine par la délétion de la thréonine en position B30 et par l'addition d'une chaîne d'acide gras à 16 atomes de carbone en position B29 (hexadecandioyl) greffée par l'intermédiaire de l'acide glutamique.



- **Pharmacocinétique** (Cariou, 2013)

Dans la préparation galénique qui contient du phénol et une concentration spécifique de zinc (6 ions zinc pour 6 molécules d'insuline dégludec) , une étude chromatographique a montré que l'insuline dégludec est sous forme de di-hexamères stables.

Après injection sous-cutanée, la dispersion rapide du phénol permet la formation de multi-hexamères qui constituent le dépôt sous-cutané.
Ces derniers vont lentement se désassembler et libérer des monomères dus à la diffusion progressive du zinc.
Ces monomères, une fois dans la circulation, vont se fixer à l'albumine plasmatique pour être transportés vers les tissus cibles.
Ces deux dernières étapes confèrent à l'insuline dégludec une longue durée d'action avec un effet hypoglycémiant ultra-prolongée.
Elle possède un profil pharmacologique stable pendant 24h qui peut aller jusqu'à 42h, sa demi-vie est de 25 heures et l'état d'équilibre n'est atteint qu'après 3 jours.

- **Essais cliniques** (Cariou, 2014)

Une étude a d'abord comparé entre 2 groupes de diabétiques de type 1, l'insuline dégludec et l'insuline glargine, administrées une fois par jour, pendant environ 1 an. Les résultats ont montré un contrôle de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie à jeun équivalent, mais un risque d'hypoglycémie plus faible dans le groupe ayant reçu l'insuline dégludec.

Un autre essai de 26 semaines constitué par l'insuline dégludec "flexible", administrée à n'importe quel moment de la journée, en respectant un délai minimum de 8 heures et maximum de 40 heures entre les injections, était comparé au groupe recevant cette insuline de manière fixe tous les jours ainsi qu'aux patients recevant l'insuline glargine une fois par jour. Les résultats ont montré une réduction de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie à jeun et des hypoglycémies plus importante dans le groupe de l'insuline degludec "flexible".

- **Avantages**

Grâce à sa très longue demi-vie, l'insuline dégludec a une très faible variabilité individuelle, ce qui explique la diminution des hypoglycémies en particulier nocturnes.
Elle offre la possibilité d'être administrée de façon flexible, tout en étant efficace sur le contrôle glycémique, en variant l'heure d'injection, mais en respectant un délai compris entre 8h et 40h.

- **Présentations disponibles** (Site 30)

Pour le moment on n'a pas de précisions sur les formes de commercialisation du TRESIBA® dosé à 100 UI/mL.

8.3 Autres méthodes modifiant la cinétique de libération de l'insuline

8.3.1 Application intradermique de l'insuline (Halimi et al., 2014)

Des groupes industriels développent actuellement des micro-aiguilles qui pénètrent les couches les plus superficielles de la peau, ces aiguilles sont courtes (1,25 à 1,75 mm) et de faible diamètre, ce qui permet d'apporter l'insuline dans une zone riche en capillaires dont la paroi est plus fine que ceux situés plus profondément facilitant l'absorption de protéines de petite taille comme l'insuline. Ce dispositif permettrait de réduire les Tmax d'insulines rapides humaines ou d'analogues rapides de 28 à 44 % par rapport aux injections sous-cutanées, une étude montre des effets significatifs sur les glycémies post-prandiales (McVey et Hirsch, 2012).
Plusieurs essais de phase 3 sont en cours.

8.3.2 **Chauffage de la peau** (Halimi et al., 2014)

Le chauffage de la peau permet d'accroître le flux sanguin et accélère la résorption de l'insuline injectée préalablement.
Des groupes on travaillé sur des dispositifs médicaux capables de diffuser de la chaleur localement. Ils ont développé Insupad® qui est un système de patch chauffant au travers duquel l'injection d'insuline rapide peut être effectuée et Insupatch® qui est un système de chauffage en couronne situé au lieu d'insertion d'un cathéter d'une pompe à insuline externe.

1) Le dispositif Insupad est destiné aux diabétiques insulino-dépendants traités par de multiples injections quotidiennes d'insuline à action brève, à prendre au moment des repas. La chaleur locale générée permet d'améliorer la diffusion de l'insuline dans le tissu sous-cutané en accélérant son absorption dans le sang à partir du site d'injection.

Insupad® : patch chauffant pour injection d'analogues rapides (Site 31)



Il comprend 2 parties : la partie supérieure est l'unité de contrôle qui regroupe plusieurs composants : le circuit électronique, un élément chauffant, la batterie rechargeable ; la partie inférieure est composée d'un cerceau en plastique bleue reliant l'unité de contrôle et d'une bande bioadhésive compatible destinée à fixer l'Insupad à la peau.
Le dispositif ne peut pas être utilisé avec des insulines basales, ni avec d'autres médicaments que l'insuline ; il ne doit pas être appliqué sur une peau présentant des lésions et il est nécessaire de vérifier l'absence d'allergies cutanées lors de son fonctionnement.

2) Le dispositif Insupatch s'adresse aux patients diabétiques sous pompe à insuline externe. Il se présente sous la forme d'un anneau intégré au niveau de la canule de perfusion, qui diffuse, comme le dispositif précédent, de la chaleur jusqu'à 38-39°C dans le tissu sous-cutané et pouvant être utilisé en continu durant 3 jours. Le but recherché est d'améliorer la pharmacocinétique de l'insuline pour obtenir un début d'action plus rapide.

Insupatch® : mise au point du système (Site 32)



Résultats

Des études ont ainsi montré l'efficacité de cette technique avec ces 2 dispositifs sur l'équilibre glycémique car il a été rapporté une réduction de 42 % du Tmax de l'insuline avec une diminution significative des glycémies post-prandiales, lorsque la température locale a atteint 38,5°C durant 30 minutes avec des bolus d'analogues asparte et lispro, administrés avant le repas chez des diabétiques de type 1.

Néanmoins, peu de données sur leur sécurité sont présentes et les preuves sur leur efficacité sont encore insuffisantes pour permettre un usage médical.

C'est une piste de recherche intéressante pour accélérer la vitesse d'action des analogues rapides.

8.4 Nouvelles voies de recherche

8.4.1 La leptine : deuxième hormone hypoglycémiante

Jusqu'à présent, on savait l'insuline essentielle à la survie des diabétiques.
Mais, récemment les recherches ont permis de montrer qu'une autre hormone : la leptine aurait des effets hypoglycémiants.
En effet, au cours d'une étude (Site 33), des souris diabétiques ont survécu sans insuline, après avoir reçu des injections de leptine dans le cerveau.

La leptine est une hormone de nature protéique d'environ 16 kdaltons composée de 146 acides aminées, codée par le gène *Ob* (obésité*)*, situé sur le chromosome humain 7.

Tout comme l'insuline, la leptine ne peut être administrée que par voie parentérale car toutes les protéines sont détruites par voie orale.
La leptine, est sécrétée dans l'organisme par des adipocytes ; son principal effet est anorexigène par son action centrale sur l'hypothalamus et elle agit également sur des tissus périphériques particulièrement sur le métabolisme glucido-lipidique (Vatier et al., 2010) :

- au niveau musculaire, elle va favoriser l'entrée du glucose,
- au niveau hépatique, elle diminue la lipogénèse, la production de glucose et la synthèse du cholestérol,
- au niveau du pancréas, elle inhibe la sécrétion d'insuline,
- dans le tissu adipeux, elle augmente la lipolyse et diminue la lipogénèse,
- au niveau gastro-intestinal, elle diminue l'absorption intestinale des triglycérides.

Au final, cette étude récente a montré le rôle métabolique majeur de la leptine avec une action insulinomimétique sur l'homéostasie du glucose mais avec des différences concernant la lipogénèse et la synthèse du cholestérol, activées par l'insuline mais réprimées par la leptine. Cette étude ouvre la voie à des essais de traitement combiné insuline-leptine dans le diabète de type 1 en vue d'améliorer le contrôle glycémique.

8.4.2 Thérapie cellulaire

8.4.2.1 Le pancréas bioartificiel

a) Description et caractéristiques

Le principe est d'implanter une poche constituée des cellules bêta des îlots de Langerhans dans le ventre du patient, sous la paroi abdominale.
Après avoir été prélevées à partir du pancréas des personnes en état de mort clinique, les cellules bêta devront pouvoir sécrétées de l'insuline de façon automatisée en fonction de la glycémie des patients recevant la greffe.

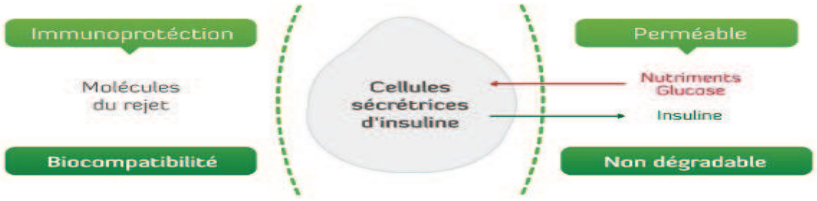
Pour pouvoir jouer leur rôle insulino-sécréteur, ces cellules doivent être protégées du système immunitaire du receveur et avoir une grande viabilité.
Une membrane semi-perméable renfermant les îlots de Langerhans génère cette immuno-isolation. En effet, elle permet le passage de l'insuline dans un sens, du glucose, des nutriments, de l'oxygène dans l'autre sens et s'oppose par effet barrière au passage des cellules immunocompétentes et des anticorps.

Les membranes (Benhamou et al., 2012) semi-perméables sont formées par micro-encapsulation, elles forment des sphères contenant chacune 1 ou 2 îlots.
Les matériaux utilisés pour la mise au point de microcapsules sont l'agarose, le polyéthylène glycol, le chitosan, mais l'élément le plus étudié est l'alginate qui doit être purifié et ainsi permettre la solidité, la durabilité et la perméabilité de la capsule.

Ces microcapsules doivent remplir certaines conditions pour être utilisées à l'avenir :

- la biocompatibilité afin d'éviter une réaction inflammatoire néfaste aux cellules,
- l'oxygénation nécessitant le réseau vasculaire à proximité,
- la perméabilité sélective favorisant une diffusion rapide du glucose et de l'insuline tout en évitant le passage de médiateurs inflammatoires (interleukines, TNF α …),
- la résistance physique du dispositif,
- la taille de la poche destinée à l'implantation chez les diabétiques et qui pourra facilement être retirée en cas de mauvais fonctionnement.

Schéma de fonctionnement du pancréas bioartificiel (Site 34)



b) Avantages

Ce système représenterait une grande avancée médicale pour les diabétiques de type 1 pour plusieurs raisons :

•l'insuline, hormone indispensable à la régulation de la glycémie, serait délivrée en permanence sans l'intervention des patients et en évitant les contraintes de l'autosurveillance glycémique,

•le contrôle métabolique serait optimal donc il n'y aurait plus d'hypoglycémies en particulier nocturnes,

•la greffe n'impliquerait pas l'utilisation de médicaments inmmunosuppresseurs car la poche renfermant les cellules β des îlots de Langerhans est protégée du système immunitaire,

•au niveau de la production, il y a la possibilité de mettre des cellules non humaines comme des îlots de porc ou des cellules β issues de cellules souches donc d'avoir une source inépuisable permettant d'augmenter la disponibilité de la greffe.

c) Essais en cours

Actuellement, des essais sont effectués sur de petits animaux, ensuite des tests se feront sur le macaque et le porc; les essais cliniques chez l'homme se dérouleront au début 2016. 16 patients ont été sélectionnés : 12 à Montpellier et 4 à Oxford.

8.4.2.2 Greffe d'îlots pancréatiques

a) Situation actuelle (Kessler, 2010)

La prévalence du diabète de type 1 est en augmentation et touche principalement les sujets de moins de 15 ans dont on estime que leur nombre passera de 94000 en 2005 à 160000 en 2020 en Europe.
L'apparition de ce diabète chez des sujets jeunes entraîne des risques de complication plus grande si la glycémie est mal équilibrée.
Pour prévenir ces complications et permettre un contrôle glycémique satisfaisant, la greffe d'îlots pancréatiques peut être envisagée.

b) Indications de la greffe d'îlots (Kessler, 2010)

Les indications de la greffe d'îlots concernent, en première intention, les diabétiques de type 1 (DT1) en insuffisance rénale terminale, qui doivent avoir recours à une greffe simultanée de rein et d'îlots pancréatiques ou des DT1 insuffisants rénaux déjà greffés du rein.
Le seconde indication de la greffe d'îlots s'adresse à des DT1, non compliquées, à grande instabilité glycémique, qui se manifeste par des hypoglycémies sévères, rendant le traitement suivi inefficace.

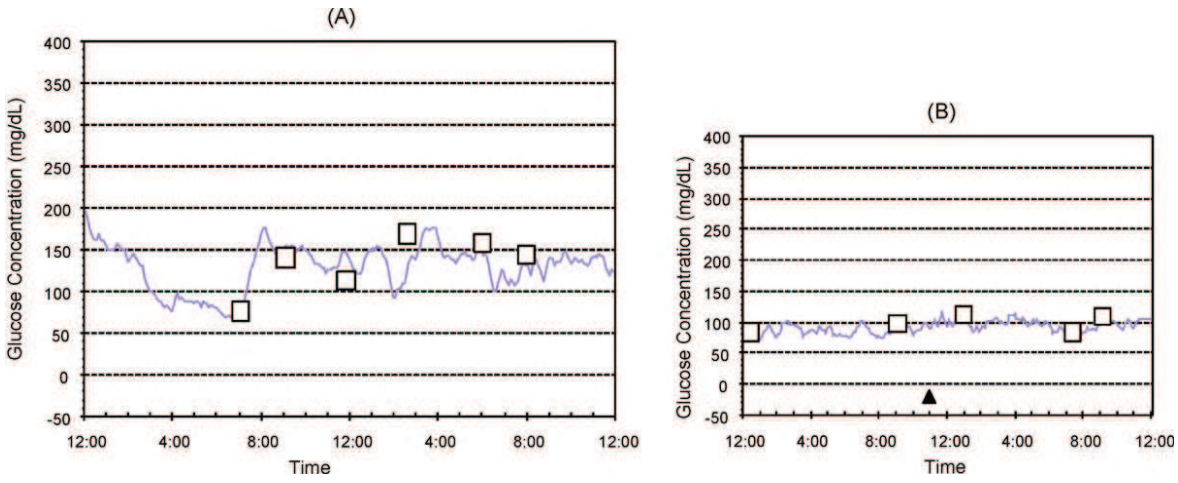
c) Mise au point de la greffe (Kessler, 2010)

Après le prélèvement du pancréas humain chez un patient en état de mort cérébrale, il va être réalisé au laboratoire, l'isolement des îlots pancréatiques, c'est à dire la séparation des îlots pancréatiques du tissu pancréatique exocrine grâce à une digestion enzymatique par une libérase.
Puis, est effectuée une purification et vient la culture des îlots pancréatiques en attendant la greffe.
La greffe d'îlots pancréatiques peut ensuite être effectuée au cours d'une hospitalisation chez le patient diabétique sous anesthésie locale ou générale par injection intraportale de la suspension des îlots (200000 à 400000 îlots sont dilués dans 250 mL de sérum physiologique puis cette suspension est mise dans une poche de transfusion avant d'être injectée dans le foie).

d) Résultats obtenus (Kessler, 2010)

En 2008, les données rapportent, à partir de l'évaluation de 352 patients diabétiques de type 1 avec instabilité glycémique ou greffés du rein que la greffe d'îlots pancréatiques permet d'obtenir après un an, une insulinoindépendance dans 80% des cas associée à des cellules à insuline fonctionnelles chez 95% des patients donc de ne plus nécessiter d'injections d'insuline.
Les patients, ayant ainsi une réduction de leurs besoins en insuline, présentent une hémoglobine glyquée équilibrée en absence d'hypoglycémies; ce qui constitue un bénéfice métabolique notamment chez les diabétiques instables malgré une insulinothérapie intensive par multi injections ou par pompe à insuline. Leur qualité de vie est améliorée, du fait de la restauration d'une stabilité glycémique avec disparition des hypoglycémies.

Mesure de la glycémie chez un patient diabétique de type 1 traité par pompe à insuline sous-cutanée avant (A) et après transplantation d'îlots pancréatiques humains en complément d'un traitement à insuline (B) (Kessler, 2010)



e) Limites à cette technique (Kessler, 2010)

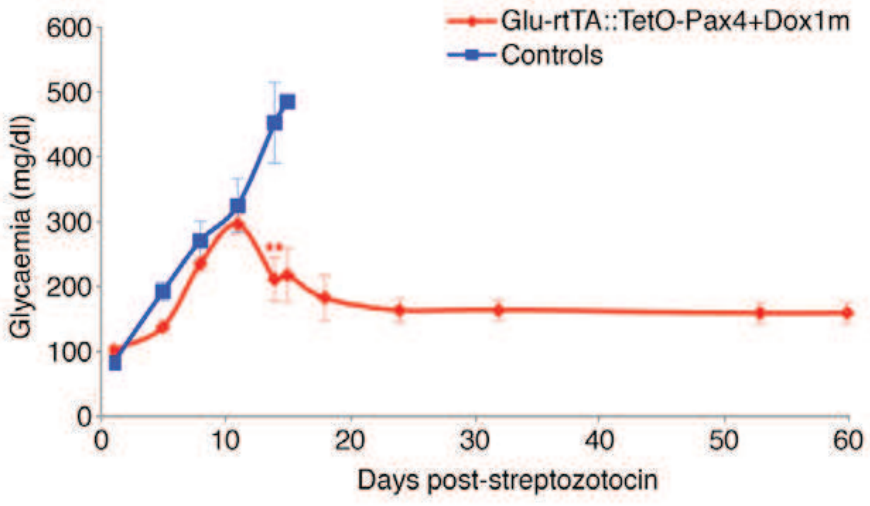
Les difficultés demeurent le nombre limité de pancréas humains disponibles.
Cette pénurie ne permet pas d'isoler suffisamment de cellules pancréatiques pour les diabétiques en attente de cette greffe, c'est pourquoi des possibilités de développer de nouvelles sources de tissu insulinosécréteur (cellules souches embryonnaires, lignées cellulaires) sont à l'étude, ce qui permettrait d'étendre les indications à la greffe d'îlots.
La 2ème contrainte est l'utilisation d'immunosuppresseurs (Rapamune®, Prograf®, Tacrolimus®) nécessaires au maintien de la greffe ; ces traitements malgré une meilleure tolérance, peuvent entraîner des effets secondaires, en particulier des risques infectieux pour le foie et les reins.

8.4.3 <u>Thérapie génique : régénération des cellules bêta</u> (Al Asani et al., 2013)

Cette approche thérapeutique a été mise en évidence lors d'expériences sur des souris où des cellules alpha (α) productrices de glucagon ont été transformées en cellules bêta (β) grâce à l'expression d'un gène appelé Pax4.
Ces souris ont été modifiées génétiquement par l'inclusion dans leurs génomes d'un promoteur du glucagon et du gène Pax4 ; la surexpression de ce dernier dans les cellules α a généré une hyperplasie progressive des îlots pancréatiques constitués principalement de cellules à insuline.
Dans ces cellules, le contenu de transcription du Pax4 était doublé par rapport au groupe témoin et les marqueurs représentés ont permis d'identifier le type cellulaire bêta. Les mécanismes de reprogrammation restent toutefois inconnus.

Puis, les chercheurs ont déterminé chez ces souris transgéniques si les cellules à insuline générées étaient fonctionnelles sur le contrôle glycémique et elles ont été comparées à un groupe témoin (non diabétique).
Pour évaluer la réponse de ces cellules à l'augmentation de la glycémie, les souris ont reçu une forte dose de streptozotocine. Il s'agit d'une molécule pouvant éliminer les cellules productrices d'insuline endogène.
Les résultats de ces tests se sont révélés prometteurs car les souris ayant reçu le gène Pax4 ont survécu. En effet, elles ont eu une brève période d'hyperglycémie puis leurs glycémies basales sont devenues normales et se sont stabilisées durablement. En revanche, les souris témoins sont mortes des suites d'une hyperglycémie massive.
Ces tests indiquent qu'une seconde régénération cellulaire à insuline a eu lieu pour réguler le diabète chimiquement induit chez ces souris tests.

<u>Mesure de la glycémie comparative chez des souris à gène Pax4 et chez des souris témoins après un diabète induit</u>
(Al Asani et al., 2013)



Grâce à l'expression du gène Pax4, les cellules alpha adultes, indépendamment de leur âge, de l'état de maturation, de l'environnement, peuvent être converties en véritables cellules bêta fonctionnelles.
La néogénèse de ces cellules est activée et peut se répéter au cours du temps en conséquence des variations glycémiques trop élevées. Cette transformation peut être réalisée seulement si le pancréas est capable de générer des cellules sécrétrices de glucagon en grandes quantités.

Cette voie de recherche représente une nouvelle stratégie thérapeutique pour les diabétiques de type1 au vu des résultats sur la glycémie des souris transgéniques dont l'expression du gène Pax4 apparaît essentielle pour plusieurs raisons :

- elle permet la néogénèse dans le pancréas de cellules β transformées à partir de cellules α,
- ces nouvelles cellules formées sont fonctionnelles et sécrètent de l'insuline dans le but de réguler la glycémie,
- la régénération complète des cellules β peut se répéter plusieurs fois.

Il s'agit de valider chez l'homme ces expériences prometteuses chez la souris.

CONCLUSION

Les progrès réalisés dans le traitement du diabète de type 1 par l'amélioration du contrôle glycémique s'avèrent être bénéfiques.
Tout d'abord, l'apparition de molécules d'insuline humaine puis d'analogues d'insuline humaine au cours des dernières années, qui ont permis une régulation plus physiologique de la glycémie, a constitué une avancée majeure dans la prise en charge du diabète de type 1.
Les recherches de nouveaux analogues de l'insuline humaine à durée d'action modifiée se poursuivent. Ainsi, une nouvelle insuline basale d'action très prolongée a été développée ; il s'agit de l'insuline dégludec (Tresiba®), commercialisée prochainement en France et qui a montré son intérêt lors des essais cliniques.
Parallèlement, les dispositifs d'administration de l'insuline ont évolué avec la généralisation des stylos à insuline et le développement de pompes externes ou implantables qui permettent d'apporter aux diabétiques un meilleur contrôle et d'améliorer leur qualité de vie.

La recherche médicale s'oriente actuellement vers la mise en place du pancréas artificiel qui rendrait encore meilleur la vie des diabétiques en limitant leurs interventions dans la gestion de leur traitement grâce à un système automatisé de contrôle de la glycémie corrélé au dispositif de délivrance d'insuline par pompe ; il constituerait une très grande avancée en vue du contrôle tout en garantissant une qualité de vie optimale ; de nombreuses études cliniques sont en cours.
Pour améliorer ce dont on dispose, différents systèmes sont à l'étude pour optimiser l'équilibre glycémique :
il s'agit de pompes à insuline de type patch, des nouveaux analogues rapides à action plus brève, de nouvelles voies d'administration (orale et pulmonaire), la chaleur locale au lieu d'injection pour accroître la vitesse d'action des insulines.

Dernièrement, d'autres voies de recherche, indépendantes de ces dernières, ont été menées et se poursuivent pour améliorer le contrôle glycémique. Elles portent sur la thérapie cellulaire avec la mise en place d'un pancréas bioartificiel et de greffe d'îlots pancréatiques, ainsi que sur la thérapie génique permettant la différenciation de cellules pancréatiques ß, grâce à l'expression d'un gène Pax4. Par ailleurs, d'autres études sont en cours afin de tester une nouvelle hormone hypoglycémiante : la leptine.

BIBLIOGRAPHIE

Al Hasani K, Pfeifer A, Courtney M, Ben-Ohtman N, Gjernes E, Vieira A et al, Adult duct-lining can reprogram into β-like cells able to counter repeated cycles of toxin-induces diabetes (2013), *Developmental Cell*, 26, 86-100.

Amar L, Bachelot A, Kuhn J.M. *Diabétologie et maladies métaboliques*. Masson, 2011, Paris.

Anonyme. Insuline humaine pour inhalation (2006). *La revue Prescrire*, 6 (75), 565.

Becker H.A, Frick A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine (2008). *Clin pharmacokinet*, 47 (1), 7-20.

Benhamou P.Y, Lablanche S, Dalle P, Rivera F, Richard M.J, Halimi S. Thérapie cellulaire du diabète de type 1 : un pancréas bio-artificiel, sinon rien ? (2012). *Médecine des maladies métaboliques*, 6 (5), 397-402.

Brange J, Hallund O, Sørensen E. Chemical stability of insulin. 5. Isolation, characterization and identification of insulin transformation products (1992). *Acta Pharm. Nord,* 4 (4), 223-232.

Cariou B. Insuline dégludec : mode d'action et profil pharmacocinétique (2013). *Médecine des maladies métaboliques*, 7 (3), 263-266.

Cariou B. Efficacité et tolérance de l'insuline dégludec dans le diabète de type 1 et de type 2 : résultats des essais cliniques de phase 3a (2014). *Médecine des maladies métaboliques*, 8 (3), 311-318.

Denoël A. Cours de pharmacie galénique (1964). *Press. Univ, 2ème éd, Liège*, 817-819.

Felig P. Protamine insulin Hagedorn's pioneering contribution to drug delivery in the management of diabetes (1984). *Jama*, 251 (3), 393-396.

Funnell M.M. Insulin detemir : a new option for the treatment of diabetes (2007). *Journal of the American Academy of nurse practition*ers, 19, 508-515.

Grimaldi A. Complications du diabète (2000). *Diabétologie*, 63-65.

Guerci B. Glucose sensors and continuous glucose measurement (2010). *Médecine des maladies métaboliques*, 4 (2), 157-168.

Ha Van G. Le pied diabétique (2014). *Revue du rhumatisme monographies*, 81, 192-197.

Halimi S, Wion N, Coulon A.L, Benhamou P.Y. Les insulines ultra-rapides, et techniques pour accélérer l'action des insulines rapides (2014). *Médecine des maladies métaboliques*, 8 (2), 125-131.

Hanaire H, Melki M, Puech N. Pompes à insulines externes et implantables dans le diabète de type 1 : bénéfices et perspectives (2012). *Médecine des maladies métaboliques*, 6 (6), 477-483.

Hartemann A, Grimaldi A. *Guide pratique du diabète.* 5ème édition. Masson, 2013, Paris, 162-211.

Home P.D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences (2012). *Diabetes,Obesity and Metabolism,* 14, 780-788.

Iway W, Yamada T, Kurihara K, Ohnishi Y, Koboyashi Y, Tanaka I et al. A neutron crystallograhic analysis of T6 porcine insulin at 2.1 A resolution (2009). *Acta Crystallographica*, 65, 1042-1050.

Kessler L. La thérapie cellulaire du diabète de type 1. Situation actuelle et, perspective (2010). *Médecine nucléaire*, 34, 589-596.

McKeage K, Goa K.L. Insuline Glargine a review of its therapeutic use as a long-acting agent (2001). *Drugs*, 61 (11), 1599-1624.

McVey E, Hirsch L. Pharmacokinetics and postprandial glycemic excursions following insulin lispro delivered by intradermal microneedle or subcutaneous infusion (2012). *Diabetes Sci Technology*, 6, 743-754.

Morihara K. Enzymatic semisynthesis of human insulin: An update (1990). *J. Mol. Recognit.* , 3 (5-6), 181-186.

Oak S, Phan T.HT, Gilliam L.K, Hirsch I.B, Hampe C.S. Animal insulin therapy induces a biased insulin antibody response that persists for years after introduction of human insulin (2010). *Acta Diabetol,* 47 (2), 131-135.

Picard S. L'insuline a 80 ans: histoire de sa découverte (2002). *Diabétologie Facteurs Risque,* 8 (64), 35-39.

Reix N, Pinget M, Jeandidier N, Sigrist S. L'insuline par voie orale : promesse et réalités (2012). *Médecine des maladies métaboliques*, 6 (5), 403-408.

Renard E, Bringer J. Insulinothérapie par pompes portables et implantables (2001). *Sang Thrombose Vaisseaux*, 13 (4), 204-212.

Renard E. Les pompes portables pour la perfusion sous-cutanée d'insuline (2007). *Sang Thrombose Vaisseaux*, 19 (3), 161-167.

Renard E, Place J, Cantwell M. Essai d'un pancréas semi-artificiel « IP/SC » chez 8 diabétiques de type 1. Des résultats prometteurs … (2011). *Médecine des maladies métaboliques*, 15.

Renard E, Riveline J.P, Guerci B. Evaluation clinique d'une nouvelle préparation d'insuline pour les pompes implantées (2013). *Diabetes metabolic*, 39, A53.

Riggs A.D. Bacterial Production of Human Insulin (1981). *Dia Care*, 4 (1), 64-68.

Siak Leng C, Loghin C, Garhyan P, Knadler M.P, Lam E, Sinha V et al (2015). *Diabetes metabolic*, 41, A33-A124.

Sola-Gazagnes A, Riveline J.P. La mesure continue du glucose : présent et avenir (2012). *Médecine des maladies métaboliques*, 6 (6), 486-487.

Vatier C, Capeau J, Vigouroux C. La leptine, nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du diabète ? (2010). *Médecine et Scie*nces, 26 (10), 803-807.

Verge D. Insulinothérapie. Nouvelles molécules et voies d'administration (2004). *Médecine/Sciences*, 11 (20), 986-998.

Vialette B. *Les analogues de l'insuline*. John Libbey, 2006, Paris, vol 1, 194 pages.

Wilde M.I, McTavish D. Insulin Lispro a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus (1997). *Drugs*, 54 (4), 597-614.

SITOGRAPHIE

Site 1. Diabète - Association Française Diabétiques Afd. Les 90 ans de la découverte de l'insuline. http://www.afd.asso.fr/diabete-recherche/insuline-histoire-decouverte, consulté le 20/01/2014.

Site 2. Peptide C. http://www.labtestsonline.fr/tests/C_peptide.html?tab=3,2010, consulté le 25/02/2015.

Site3. www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/23-insulines-préparation-galeniques.pdf, consulté le 25/02/2015.

Site 4. http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Glycemiea2_1.php, consulté le 25/02/2015.

Site 5. Insuline lispro, human. www.drugs.com/drp/insulin-lispro-human.html, consulté le 25/02/2015.

Site 6. www.vidal.fr/recherche/index/q : insuline+lispro/, consulté le 23/02/2015.

Site 7. Insuline asparte, en.wikipedia.org/wiki/Insulin_aspart, consulté le 25/02/2015.

Site 8. www.pharmaetudes,com/ressources/cours%20internat/section5/23-insulines-préparation-galeniques.pdf, consulté le 25/02/2015.

Site 9. http://www.vidal.fr/recherche/index/q : insuline+asparte/click_acp:1/, consulté le 23/02/2015.

Site 10. Glulisine insulin. http://www.medscape.org/viewarticle/533668_26, consulté le 25/02/2015.

Site 11. www.vidal.fr/recherche/index/q : insuline+glulisine/, consulté le 23/02/2015.

Site 12. Lantus®(insuline glargine). www. Lantus. Com, consulté le 23/02/2015.

Site 13. www.vidal.fr/recherche/index/q : insuline+glargine/click_acp:1/ , consulté le 16/04/2015.

Site 14. Detemir Insulin. www.medscape.org/viewarticle/533668-27, consulté le 23/02/2015.

Site 15. www.vidal.fr/recherche/index/q : insuline+detemir/, consulté le 23/02/2015.

Site 16. Les systèmes d'administration d'insuline : stylos à insuline. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diabete/Les-systemes-d-administration-d-insuline/, consulté le 03/05/2015.

Site 17. Insulines, stylos et lecteurs. http://www.diamip.org/ps/page25187.asp, consulté le 30/04/2015.

Site 18. Comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe ? Règles de prise en charge et de bonne pratique. http://www.asdia.fr/IMG/pdf/Infusysteme_pompe-2009.pdf , consulté le 03/02/2015.

Site 19. La pompe à insuline implantable ou externe. http://www.afd.asso.fr/diabetique/traitement/pompe-insuline, consulté le 12/12/2014.

Site 20. Une pompe, qu'est-ce que c'est ? http://www.diabetenaute.net/article.php3?id_article=89, consulté le 12/12/2014.

Site 21. http://www.vitalaire.fr/fr/les-services-vitalaire/les-traitements/perfusion-1.html, consulté le 15/02/2015.

Site 22. Pompe animas 2020. http://www.novalab.fr/-Pompe-Animas-2020, consulté le 15/02/2015.

Site 23. Fédération française des diabétiques. Choisir sa pompe à insuline. http://pompeainsuline.afd.asso.fr/wp-content/uploads/2014/07/panorama_pompes_aout_2014.pdf, consulté le 02/12/2014.

Site 24. www.ansm.fr/AFSSAPS 2007, consulté le 28/02/2015.

Site 25. http://fr.mylife-diabetescare.ch/mylife-omnipod-presentation.html, consulté le 28/02/2015.

Site 26. Principe et utilisation du glucomètre; Disponible sur : http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-glucometre-11475/, consulté le 13/01/2015.

Site 27. Prescribing information et Medication guide. http://www.mannkindcorp.com/product-pipeline-diabetes-afrezza-micro-site.htm, consulté le 20/11/2014.

Site 28. http://www.caducee.net/actualite-medicale/medicaments/, consulté le 09/02/2015.

Site 29. Auberval N. Insulib, 2013. Vers une nouvelle approche thérapeutique du diabète : l'administration de l'insuline par voie orale. http://www.insulib.com/IMG/pdf/dr_nathalie_auberval-projet_orail.pdf, consulté le 23/11/2014.

Site 30. EMA. Tresiba insuline dégludec. http://www.ema.europa.eu , consulté le 23/11/2014.

Site 31. A faster path to market ? Http://insulinnation.com/treatment2/medicine-drugs/faster-insulin-a-heated-exchange/, consulté le 13/02/2015.

Site 32. Faster insulin : a heated exchange. Http://insulinnation.com/treatment2/medicine-drugs/faster-insulin-a-heated-exchange/, consulté le 13/02/2015.

Site 33. Un remplacement hormonal de l'insuline dans le traitement du diabète. http://www.univadis.fr/medical-news/ceb5c2894bbe... , consulté le 20/11/2014.

Site 34. http://defymed.com/pour-patients/, consulté le 17/02/2015.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BITIL Alexandre

Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulinodépendant.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 88 p.

RESUME

Le diabète est une maladie chronique connue et décrite depuis plus de 3000 ans.

La découverte de l'insuline en 1922, a permis de corriger ce trouble métabolique et reste toujours le traitement de référence du diabète de type 1. Par la suite, son association avec les molécules de protamine et de zinc a prolongé sa durée d'action. Depuis, les techniques de production ont évolué permettant de passer des insulines animales aux insulines de séquence humaine, grâce à l'hémi-synthèse puis à la synthèse par génie génétique.

Ensuite, les laboratoires pharmaceutiques ont développé de nouvelles insulines humaines de structure modifiée, à action plus rapide ou à action prolongée, permettant de mieux contrôler la cinétique d'action.

Les modes d'administration de l'insuline ont également beaucoup évolué. Ainsi, les pompes à insuline plus efficaces, représentent une autre option pour améliorer le contrôle tout en réduisant le nombre d'injections à effectuer.

Actuellement en France, des essais cliniques sont en cours dans l'élaboration d'un pancréas artificiel automatisé formé par ce système de perfusion par pompe associé à une mesure continue de la glycémie.

Parallèlement, le recherche travaille sur la délivrance par d'autres voies d'administration : orale, pulmonaire et sur d'autres alternatives thérapeutiques dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle porte sur la thérapie cellulaire avec la mise en place d'un pancréas bioartificiel ainsi que la greffe d'îlots pancréatiques et sur la thérapie génique.

MOTS CLES : Insuline – Lispro – Asparte – Glulisine – Glargine – Détémir – Dégludec – Pompes – Evolution

---

JURY

Président : Mme SEGUIN Elisabeth, Professeur de pharmacognosie

Membres : Mme DOURMAP Nathalie, Maître de Conférences

Mr LECOINTRE Yves, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 28 mai 2015