

COMMUNICATION

Nouvelles insulines : innovations moléculaires, galéniques et biopharmaceutiques

MOTS-CLÉS : BIOPHARMACIE. DIABÈTE DE TYPE I. INSULINE GLARGINE. INSULINE. PHARMACOCINÉTIQUE. VOIES D'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES CHIMIQUES ET DES MÉDICAMENTS

New insulins: molecular, galenic and biopharmaceutical innovations

KEY-WORDS : BIOPHARMACEUTICS. DIABETES MELLITUS. TYPE I. INSULIN GLARGINE. INSULIN. DRUG ADMINISTRATION ROUTES. PHARMACOKINETICS

François CHAST *

Liens d'intérêt : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt dans le domaine concerné par cette publication.

RÉSUMÉ

Au fil des décennies, les préparations d'insuline extractive ont été purifiées afin d'améliorer leur bonne tolérance et des modifications de leur formulation ont été introduites avec l'adjonction de zinc (1936), de protamine (1936) ou des modifications du pH (insuline cristallisée NPH, 1946), afin d'optimiser leur durée d'action et de minimiser le risque d'hypoglycémie. La chimie de l'insuline a été bouleversée par la mise au point de l'insuline humaine recombinante, mise sur le marché en 1982. Depuis, de nouvelles insulines présentant une pharmacocinétique spécifique ont été développées sur la base de la modification des conformations moléculaires de l'insuline. Mais l'objectif désormais séculaire de la recherche en diabétologie consiste à administrer l'insuline en évitant les injections même si les voies nasale, pulmonaire, orale se sont, jusqu'à présent, heurtées à des limites pratiques ne permettant pas d'envisager la disparition prochaine des systèmes d'injection. En revanche, la mise au point de systèmes thérapeutiques autorégulés apportant une quantité idéale d'insu-

* Pharmacien des hôpitaux de Paris. Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres — 75015 Paris, francois.chast@aphp.fr

Tirés à part : Professeur François CHAST, même adresse

Article reçu et accepté le 7 novembre 2017

line dans le sang au moyen d'analogues moléculaires et de méthodes d'administration appropriées est à l'ordre du jour. Ces complexes thérapeutiques permettraient d'adapter en continu l'administration d'insuline en fonction de la glycémie. Abusivement qualifiés de « systèmes intelligents », ils promettent d'assurer la délivrance d'insuline comme le ferait un pancréas moléculaire.

SUMMARY

Over the decades, extractive insulin preparations have been purified to improve tolerance and modifications of their formulation were introduced with the addition of zinc (1936), protamine (1936) or changes in pH (crystalline insulin NPH, 1946), in order to optimize the duration of action and minimize the risk of hypoglycemia. The insulin chemistry was disrupted by the recombinant human insulin put on the market in 1982. Since, new insulins with specific pharmacokinetics have been developed, based on the modification of their molecular conformations. But the now secular goal of diabetology research is to administer insulin by avoiding injections even if nasal, pulmonary and oral routes have, up to now, come up against practical limits that make it impossible to hope the near disappearance of injection systems. On the other hand, the development of self-regulating therapeutic systems that provide an ideal amount of insulin into the bloodstream using molecular analogues and appropriate methods of administration is on the agenda. These therapeutic complexes would make it possible to continuously adapt insulin administration as a function of blood glucose levels. Abusively termed “ smart systems ”, they promise to deliver insulin as a molecular pancreas would do.

INTRODUCTION

L'insuline est une hormone hypoglycémisante utilisée tant chez le diabétique de type 1 que chez le diabétique de type 2. Pour autant, les objectifs thérapeutiques et les méthodes mises en œuvre, diffèrent. Dans le diabète de type 1, il s'agit d'une hormonothérapie substitutive qui doit mimer la physiologie, avec une adaptation aux variations nyctémérales et notamment celles qui sont liées à la charge glycémique des repas, ce qui conduit à plusieurs injections quotidiennes. Dans le diabète de type 2, le niveau d'insuline endogène est plutôt élevé, mais il existe une résistance à l'insuline. Le traitement n'est donc pas substitutif, il est pharmacologique, ce qui explique la place prépondérante des schémas d'insulinothérapie basale, avec une seule injection par jour.

Si, depuis 1922, l'utilisation de l'insuline a sauvé des millions de vie, elle a également constitué, pour les chimistes, un modèle central d'étude des structures peptidiques et de la synthèse des protéines. Dès les années 1930, les premières modifications physico-chimiques des solutions d'insuline autorisèrent un maniement plus sûr de l'hormone antidiabétique grâce à l'adjonction de zinc et de protamine. Les décennies suivantes furent marquées par des pratiques offrant une meilleure couverture insulinaire avec deux injections quotidiennes au moyen de préparations purifiées par chromatographie d'insuline bovine ou porcine. Grâce au prodige de la biologie

moléculaire, les insulines extractives animales, bovines ou porcines, ont été remplacées par l'insuline humaine biotechnologique.

La mise sur le marché de la première insuline à séquence humaine (1982) apparut comme un aboutissement : ce ne fut que l'étape fondatrice d'un nouveau paradigme. Puisqu'on savait manipuler la séquence peptidique, quel profit pouvait-on en tirer d'un point de vue thérapeutique ? Les nouvelles avancées consistaient à modifier la structure de l'hormone, de sorte que ses propriétés pharmacocinétiques s'adaptassent au besoin. Pour cela, les modifications de la séquence codante devenaient (presque) un jeu d'enfant et les modifications structurales de l'insuline permettaient de moduler sa pharmacocinétique soit en ralentissant et prolongeant son action, soit, au contraire, en accélérant et raccourcissant son action hypoglycémisante. Dans le même temps les aspects galéniques et biopharmaceutiques de la recherche en diabétologie se sont concentrés sur la mise au point de formes pharmaceutiques d'insuline administrables sans recourir aux injections et, mieux, en développant des systèmes autorégulés.

Modifications moléculaires de l'insuline

De nouvelles insulines rapides

Bien qu'administrée par voie parentérale, l'absorption de l'insuline ordinaire est relativement lente. Lorsqu'on ajoute des atomes de zinc à une solution de dimères d'insuline (la forme habituelle de l'insuline « ordinaire »), les molécules d'insuline s'associent entre elles pour former des hexamères. Ces assemblages moléculaires diffusent lentement dans la circulation sanguine, alors que monomères et dimères sont absorbés plus rapidement.

De ce constat est née l'idée qu'on pouvait probablement, par de modestes modifications moléculaires, obtenir des dérivés conservant leurs propriétés hypoglycémisantes mais dont les caractéristiques d'auto-assemblage pouvaient être modifiées dans l'un ou l'autre sens.

L'insuline Lispro a été le premier analogue d'action rapide. Elle diffère de l'insuline ordinaire par sa capacité de dissociation très rapide en monomères dans le tissu sous-cutané. Sa structure moléculaire est issue de l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1), structurellement proche de l'insuline et n'a pas tendance à s'auto-agréger. Il fut admis que ce phénomène était dû à une inversion dans la séquence de la chaîne B : lysine en B29 → proline en B28, inversion réduisant effectivement la capacité de transformation de dimères en hexamères.

Un second analogue d'action rapide, l'insuline Aspart, a été mis au point en remplaçant un reste proline par un acide aminé à charge négative, l'acide aspartique [1]. Cet analogue présente une affinité au récepteur de l'insuline identique à celle de l'insuline ordinaire.

Le troisième analogue est l'insuline Glulisine où l'asparagine en B3 a été remplacée par un reste lysine, et la lysine en B29, remplacée par l'acide glutamique.

Ces trois analogues rapides ont des propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques proches. Ils conduisent à des concentrations maximales deux fois plus précoces que l'insuline ordinaire et leur efficacité hypoglycémiante est également deux fois plus rapide.

Lispro, Aspart et Glulisine sont des insulines préprandiales et se révèlent très efficaces dans la réduction de l'hyperglycémie postprandiale. Toutefois, les études impliquant des injections multiples n'ont pas montré d'amélioration de l'HBA1c même si une meilleure maîtrise de l'hyperglycémie postprandiale est de nature à limiter, au moins théoriquement, le développement des complications du diabète. Le seul bénéfice significatif résulte du moindre risque hypoglycémique, ce qui n'est pas négligeable.

De nouvelles insulines basales

Différentes approches ont été mises à profit pour « retarder » la pharmacocinétique de l'insuline, ce qui est indispensable pour la mise en œuvre d'une insulinothérapie basale. Dès les années 1940, les premières préparations « retard » d'insuline ont été obtenues au moyen de mélanges, dont le plus emblématique a été l'insuline NPH, un complexe d'insuline ordinaire avec du zinc et de la protamine, protéine de poisson, réduisant la solubilité de l'insuline. Ce mélange permettait d'obtenir une durée d'action de 12 à 18 heures avec une hypoglycémie marquée à la 4^e heure. Cette préparation, sous forme de suspension, devait être agitée avant emploi afin d'optimiser son homogénéité sans laquelle on observait une forte variabilité de la réponse thérapeutique d'une injection à l'autre [2].

Une option récente a consisté à mettre à profit certaines modifications structurales de l'insuline pour en recueillir les fruits en termes pharmacocinétiques. Ces nouvelles insulines basales présentent un profil « plat » particulièrement intéressant dans le diabète de type 2 car il minimise le risque d'hypoglycémie, en particulier nocturne. Ainsi, l'insuline Glargine a-t-elle été produite par addition de deux résidus arginine sur le C-terminal de la chaîne B et la substitution par la glycine de l'asparagine en position A21. La conséquence de ces modifications a été la modification du point isoélectrique réduisant la solubilité de cette insuline au pH physiologique. Quand elle est injectée en solution acide dans un tissu « neutre », Glargine forme des microprécipités qui se dissolvent lentement [3] ce qui explique le son profil. Commercialisée à la concentration de 100 U/mL (Lantus[®]), la gamme Glargine a été récemment augmentée d'une insuline à 300 U/mL (Toujeo[®]) d'action un peu plus longue, avec un peu moins d'hypoglycémies mais avec une posologie majorée.

Avec l'insuline Détémir, le résidu thréonine en B30 est remplacé par un acide gras de 14 carbones (C14), l'acide myristique, fixé à la lysine en B29. L'effet obtenu est un retard à l'absorption, avec un accroissement de la stabilité des hexamères, promou-

vant même la formation de dihexamères au site d'injection, et de liaisons (réversibles) entre ces chaînes et des protéines du tissu sous-cutané ou l'albumine sanguine [4]. On a compensé la moindre affinité de Détémir pour le récepteur de l'insuline, par une concentration moléculaire multipliée par quatre.

Dans l'insuline Degludec, la thréonine en B30 est supprimée et le groupement -aminé de la lysine en B29, acylé au moyen d'un acide gras en C16 lié à un reste acide glutamique. Dans sa formulation, l'insuline Degludec est assemblée en dihexamères stables et cette conformation est facilitée par la présence de phénol. Après injection, le phénol est éliminé et les dihexamères s'assemblent en chaînes multi-hexamériques à partir desquelles les monomères sont progressivement libérés au fil de l'élimination du zinc [5]. La demi-vie plasmatique de Degludec est de 25 heures avec une durée d'action de l'ordre de 42 heures.

L'amélioration des propriétés pharmacocinétiques de nouvelles insulines basales à action prolongée peut se traduire par des avantages cliniques pour les diabètes de type 1 et de type 2 : concentrations d'insuline plus constantes dans le sang (> 24 heures), moindre variabilité intra-patient, risque réduit d'hypoglycémie nocturne et flexibilité accrue dans le temps [6].

Nouvelles voies d'administration de l'insuline

Insuline inhalée

L'administration pulmonaire d'insuline fut, dès 1925, la première alternative à l'injection sous-cutanée en raison de la puissance hypoglycémiant des aérosols [7] chez des sujets diabétiques, ou non [8].

La voie pulmonaire concerne une vaste surface d'absorption qui est bien perfusée et dépourvue de peptidases. Toutefois, le mécanisme exact de l'absorption de l'insuline à travers l'épithélium pulmonaire reste incertain, même si on pense qu'il implique des mécanismes trans- et paracellulaires.

Le premier médicament commercialisé, Exubera[®], a été approuvé en 2006. Il s'agissait d'une formulation de poudre sèche, disponible en doses de 1 et 3 mg. Administré à l'aide d'un inhalateur, Exubera[®] a démontré des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques semblables à celles de l'insuline Aspart avec un début d'action rapide (10-15 min). Lors des essais cliniques, Exubera[®] a réduit significativement la glycémie postprandiale et l'HbA1c chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, avec une difficulté non résolue chez les fumeurs : l'augmentation du risque d'hypoglycémie dû à une plus grande absorption par rapport aux non-fumeurs [9]. En outre, les patients devaient subir des explorations fonctionnelles respiratoires avant le début du traitement puis semestriellement, ce qui a limité, nonobstant un prix élevé, la pertinence commerciale de cette spécialité qui a été retirée du marché en 2007.

Une autre insuline inhalée prometteuse, Afrezza[®], a été commercialisée en 2015. Ses propriétés en faisaient aussi un médicament idéal pour le contrôle postprandial de la glycémie. Mais comme précédemment, ce fut un cuisant échec : trop de contraintes, pas d'avantage réel, des problèmes techniques et un prix décourageant. Le fabricant a jeté l'éponge, début 2016.

La voie nasale

En théorie, l'administration nasale présente plusieurs avantages par rapport à la voie orale (pas de dégradation gastro-intestinale) par rapport à l'injection sous-cutanée (pas de douleur à l'injection) et à l'inhalation (indépendance vis-à-vis de la fonction pulmonaire), ce qui rend cette voie attrayante.

Cependant, l'administration nasale a des inconvénients tels que la perméabilité limitée des grosses molécules à travers la muqueuse et une clairance muco-ciliaire rapide, conduisant à une absorption aléatoire [10]. Historiquement, l'administration nasale d'insuline extractive a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

Deux technologies sont actuellement à l'étude: Nasulin[®] MC (CPEX) [11] et l'insuline Nastech[®] [12]. La biodisponibilité de l'insuline nasale varie de 15 à 25 % avec un début d'action vers les 10^e-20^e min. Les résultats des essais cliniques de phase 2 et 3 sont attendus, mais la phase 1 a déjà montré que les promoteurs d'absorption utilisés pour améliorer la perméabilité muqueuse augmentaient l'irritation locale, les éternuements et la sensation de brûlure.

La voie orale

Parmi les objectifs de la voie orale, figure, au premier rang, l'idée de se passer d'une voie d'administration inconfortable pour le traitement du diabète, maladie chronique, et ce, d'autant que la multiplicité des administrations quotidiennes est un des facteurs de la réussite des traitements. La voie orale semble d'autant plus intéressante qu'en théorie elle reproduit la cinétique physiologique de l'hormone. En effet, l'administration d'insuline par voie sous-cutanée atteint différents tissus avant de parvenir au foie [13], contrairement à la sécrétion physiologique dont le foie est une cible précoce. Ainsi, le foie métabolise-t-il 50 à 75 % de l'insuline physiologique, mais seulement 25 % de l'insuline thérapeutique.

Cependant, l'hypothèse très séduisante d'un « comprimé d'insuline » se heurte, depuis bientôt 100 ans, à des défis conceptuels et technologiques. Pour préparer une insuline orale, il faut notamment résoudre la question de son inactivation protéolytique dans le tractus gastro-intestinal et sa faible diffusion à travers la membrane intestinale. Plusieurs industriels sont engagés dans le développement de transporteurs qui protègent l'insuline à l'égard de sa dégradation digestive et qui facilitent son passage transmuqueux afin d'optimiser la biodisponibilité digestive [14].

L'administration per os de l'insuline a été réalisée au moyen de nombreux systèmes galéniques de type muco-adhésifs ciblant les mastocytes ou les entérocytes. Mais nombre de ces systèmes sont peu performants et nécessitent des quantités importantes d'insuline pour parvenir à un résultat physiologique significatif. Des progrès ont été accomplis avec des nanoparticules permettant d'encapsuler l'insuline avec un effet hypoglycémiant prolongé [15]. Ces nanoparticules ont utilisé des supports comme le chitosane [16], des poly-L-lactates, des cyanoacrylates et divers hydrogels polymériques [17].

Certaines préparations d'insuline administrables par voie orale ont été conçues comme des vésicules orales dont la cible d'action était le foie. Les résultats des essais de phase 1 et de phase 2 sont assez prometteurs pour qu'une commercialisation puisse être envisagée [18]. Une capsule d'insuline orale (ORMD-080, contenant 8 mg d'insuline), destinée au traitement des diabètes de type 1 et de type 2, est caractérisée par une bonne tolérance, une réduction significative de 24 % des hyperglycémies > 2g / L, et une diminution de 17 % de l'aire sous la courbe des glycémies. Les essais de phase 2, sont poursuivis aux Etats-Unis dans le diabète de type 2 où sont comparées divers rythmes d'administration.

Récemment, des polymères multifonctionnels et un système d'administration de médicaments auto-nanoémulsifiants (self-nanoemulsifying drug delivery system / SNEDDS) combinés, ou non, au chitosane sulfaté (qui double le piégeage de l'insuline) ont été évalués dans le cadre de l'administration d'insuline orale. Le profil de libération *in vitro* de l'insuline provenant de ces nanoémulsions est nettement augmenté par rapport au témoin, ce qui conduit, *in vivo*, à une augmentation de l'insulinémie. Cette nouvelle stratégie combinant SNEDDS et chitosane sulfaté pourrait donc être une approche prometteuse et innovante pour améliorer la biodisponibilité orale de l'insuline [19].

A ce jour, de nombreuses études positives ont été publiées, mais les résultats sont trop partiels et trop inconstants pour emporter l'adhésion et constituer la base d'un développement commercial. Un nouveau concept, issu de celui de nanoparticules mésoporeuses a conduit à crédibiliser la notion de médicament intelligent, mauvaise traduction de « smart drug » et l'idée qu'une insuline « intelligente » était envisageable.

Vers des insulines « intelligentes » ?

Physiologiquement, l'insuline est sécrétée en réponse à une concentration élevée de glucose dans le sang. En son absence, les cellules musculaires ou hépatiques ne sont plus capables de capter le glucose afin de le stocker sous forme de glycogène [20]. L'administration d'insuline est donc le paradigme central de la diabétologie et son optimisation la clé de la minimisation de la dégradation cardiovasculaire, neurologique, rénale, oculaire, etc. [21]. Or, bien que des progrès substantiels aient été réalisés avec la nouvelle génération d'insulines d'hémisynthèse [22], la qualité du contrôle glycémique reste très dépendante du patient. C'est la raison pour laquelle,

ont été développées, ce que les anglo-saxons ont appelé « smart insulines », abusivement traduites par « insulines intelligentes ». Il s'agit, en réalité, d'insulines interactives avec leur environnement glycémique [23].

D'une manière générale, la stratégie mise en œuvre pour produire une molécule « intelligente » inclut la prise en compte de son environnement physiologique : pH, protéines, enzymes, métabolites, comme autant de variables en cause dans un processus pathologique [24]. Parmi les arguments favorables à cette stratégie, figure le fait que ces médicaments pourraient être administrés à une dose réduite dans la mesure où leur action se manifeste avec acuité sur leur site d'action pharmacologique et avec des effets limités au niveau des tissus « hors-cible ». Ainsi se développe le concept de médicament à effet spatio-temporel. Cette vision probablement idyllique, est néanmoins prometteuse en diabétologie dans la mesure où les besoins en insuline varient amplement au cours de la journée et que, contrairement à la plupart des maladies, le traitement optimisé du diabète implique des ajustements permanents, quotidiens et même pluriquotidiens.

L'objectif final d'une insuline « intelligente » serait, un peu prétentieusement, de constituer un pancréas moléculaire, un système abiotique sensible aux variations — y compris transitoires — de glycémie, et qui y répondrait au moyen du relargage précis de la quantité d'insuline (et le cas échéant de glucagon) nécessaire, constituant ainsi un véritable système thérapeutique en circuit fermé [25]. C'est évidemment plus simple à conceptualiser qu'à réaliser dans la mesure où le glucose est une petite molécule très présente dans les différents compartiments de l'organisme, sain ou malade ce qui complexifie la construction d'un modèle moléculaire pertinent. Un système idéal revêtirait les qualités suivantes ;

Réponse rapide aux élévations de glycémie, libération pouvant être rapidement freinée et abolie pour éviter tout surdosage, administration par le malade lui-même dans la mesure où le diabète nécessite un traitement « à vie », anticipation possible de l'épuisement des capacités du système, durée de vie dans l'organisme maîtrisée en termes de cinétique et de dégradation, bonne tolérance: système non-inducteur de réponse inflammatoire ou immunologique.

À ce jour, la plupart des approches “ en circuit fermé ” correspondent au développement de mécanismes automatiques de contrôle qui s'appuient sur un couple « pompe digitale / détecteurs de glucose » [26]. Cette approche, déjà intéressante [27], reste toutefois assez grossière et une nouvelle génération de systèmes a vu le jour avec le développement de la chimie des polymères. La recherche d'un système « intelligent » a constamment été à l'ordre du jour d'équipes s'inspirant du modèle de pancréas artificiel. Trois mécanismes d'action ont été développés, tous en relation avec l'affinité du glucose pour un support moléculaire donné : systèmes enzymatiques pH-dépendants, protéines pouvant lier le glucose, reconnaissance moléculaire au moyen de fonctions organiques liant les diols (glucose).

La découverte des matériaux mésoporeux dont le principal représentant est le MCM-41[®] a suscité un vif intérêt qui s'est répandu dans de nombreux secteurs de la

recherche. Il a été synthétisé en 1992 par la firme pétrolière américaine Mobil en utilisant le modèle des cristaux liquides. Il s'agit de structures moléculaires issues de l'auto-assemblage d'un complexe [surfactant — silice] disposé en faisceaux hexagonaux constituant des mésopores cylindriques. Ces complexes peuvent avoir de nombreuses applications en chimie : échange d'ions, adsorption, catalyse ou capteurs biophysiques et sont caractérisés par une surface spécifique élevée, adaptée à la fonctionnalisation. Alors que la plupart des nanomatériaux sont constitués de matrices polymériques desquelles un principe actif est libéré de manière plus ou moins appropriée, l'utilisation des matériaux mésoporeux permet de quantifier avec précision la quantité de substance placée dans ces microréservoirs [28]. Pour le relargage de l'insuline ce sont des pores de 3 nm qui offrent le meilleur résultat, d'autant qu'une fois emprisonnées dans les mésopores, les molécules d'insuline résistent à toute dégradation enzymatique.

L'étape clé consiste à rendre le contenu des mésopores, sensible à des stimuli extérieurs, ce qui conduit à mettre au point des systèmes à libération contrôlée répondant à une modification soit de l'environnement moléculaire : pH, ATP, glutathion, enzymes, glucose, ou peroxyde d'hydrogène soit de stimuli physiques : température, lumière, champ magnétique, ultrasons, électricité.

Dans le domaine de l'insulinothérapie, c'est le facteur [concentration de glucose] qui a bien sûr constitué le paramètre retenu pour la conceptualisation de ces systèmes « intelligents » [29]. Il existe trois types de systèmes de délivrance de médicaments sensibles au glucose. Ils sont fondés respectivement sur la glucose-oxydase (GOx), la concanavaline A (Con A) et l'acide phénylboronique (PBA).

Mécanisme enzymatique

La GOx catalyse la conversion de glucose en D-glucono- δ -lactone qui s'hydrolyse en acide gluconique [30]. Dans la conception des insulines « intelligentes », cette conversion et la variation de pH qui en résulte, est utilisée comme déclencheur du changement structurel initiateur du relargage de molécules d'insuline. Les premiers systèmes mis au point ont utilisé des membranes polycationiques imprégnées de GOx dont la perméabilité était modifiée en fonction de la concentration environnante de glucose [31].

La réponse de ces systèmes se traduit par une répulsion électrostatique issue de la protonation des groupements aminés en milieu acide ($\text{NH}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_3^+$), conduisant à un gonflement de la membrane des microcapsules accélérant ainsi la sortie d'insuline. Dans certains cas, on a inséré une peroxydase destinée à utiliser le peroxyde d'hydrogène formé pendant la réaction comme source d'oxygène, afin de générer une oxydation continue du glucose par la GOx [32]. Ce système a montré son efficacité chez des souris diabétiques.

Une autre possibilité est offerte par l'utilisation d'autres matériaux, des hydrogels polyanioniques qui, eux, « dégonflent » en réponse à un abaissement du pH consé-

cutif à la conversion de glucose en acide gluconique [33] ; on observe alors une augmentation du diamètre des pores et une libération d'insuline.

Protéines liant le glucose

Des lectines, parmi lesquelles la concanavaleine A (ConA) [34] qui a la propriété de lier les glucides, donc le glucose, sont utilisables comme détecteurs. Les premiers travaux ont été rapportés dès 1979 avec la démonstration de la libération d'un dérivé de l'insuline glycosylée d'un complexe insuline-ConA, sensible au glucose [35]. Dans les années qui ont suivi, d'autres approches ont mis à profit l'immobilisation de ConA sur des polymères ou l'incorporation dans des microcapsules pour une libération contrôlée d'insuline glycosylée [36]. Dans un tel système, la liaison glucose — insuline entre en compétition avec un complexe glucose — ConA ; une augmentation de la concentration locale de glucose conduit à un déplacement de l'équilibre en faveur de la libération d'insuline. La toxicité relative de la concanavaleine A n'encourage cependant pas la poursuite de ces recherches.

Reconnaissance du glucose par des systèmes moléculaires

Au lieu d'utiliser des éléments naturels de détection du glucose tels que des enzymes ou des lectines, certains ont utilisé des molécules synthétiques qui peuvent se lier au glucose. Des travaux pionniers ont d'abord démontré l'utilisation d'acides phénylboroniques (PBA) qui présentent une affinité pour les diols [37]. Les PBA sont des acides de Lewis connus pour se lier de manière réversible aux cis-1,2 ou cis-1,3-diols comme le glucose, ce qui stabilise une charge négative sur l'acide boronique. L'utilisation de PBA s'est étendue au domaine des insulines modifiées chimiquement. Des polymères contenant du PBA ont également été utilisés pour contrôler la libération d'insuline gluconée. Une approche alternative a évalué la modification covalente directe de l'insuline avec des groupes PBA pour préparer des insulines sensibles au glucose.

Ces trois approches conduisent à préparer des matériaux subissant une variété de changements physiques : gonflement, rétrécissement ou dégradation, d'une part en réponse à la présence de glucose ; d'autre part pour permettre la délivrance d'insuline. Les matériaux ainsi préparés sont, le plus souvent, des hydrogels, qui ont la propriété d'autoriser l'influx de glucose et dont la taille de maille est compatible avec un efflux sélectif d'insuline en réponse. Chaque approche a ses inconvénients : immunogénicité des composants protéiques dans le cas de GOx ou de ConA ; mauvaise sélectivité pour les systèmes fondés sur le PBA. Beaucoup reste donc à faire en matière d'intelligence insulinaire...

CONCLUSION

Même si elle est parfaitement utilisée, l'insulinothérapie conventionnelle, fastidieuse, ne réussit que partiellement à prévenir les conséquences de la maladie diabétique et expose le malade à des effets indésirables potentiellement dangereux, même si la fréquence des complications graves a été largement maîtrisée.

Bien qu'elle ait radicalement transformé le pronostic de la maladie, l'administration répétée d'insuline plusieurs fois par jour durant la vie entière, justifie la recherche de nouvelles insulines adaptées aux exigences d'un régime thérapeutique se rapprochant de la physiologie. Des voies d'administration moins invasives et des systèmes « intelligents » permettant de contourner la problématique de l'observance sont au cœur de recherches déjà anciennes et dont aucune n'a clairement abouti. Le défi très stimulant qui est proposé aujourd'hui, consiste à mettre au point des supports d'insuline qui permettraient d'obtenir une normalisation glycémique avec la réactivité d'un véritable pancréas moléculaire.

Si la mise à disposition d'analogues de l'insuline a offert, jusque-là, des stratégies de remplacement présentées comme physiologiques, des arguments en demi-teinte ont pu surgir quand on dresse le bilan de leur utilisation clinique : les analogues d'insuline sont-ils plus efficaces ? Mieux tolérés ? Sont-ils un facteur d'économie ? Là, les réponses sont décevantes, même si l'irruption de biosimilaires modifie légèrement les données « économiques » de l'insulinothérapie.

En attendant, et à moins d'être aveuglé par les seules promesses d'une recherche certes foisonnante mais trop rarement convaincante, les grands progrès de la diabétologie contemporaine sont nés de la publication de deux essais cliniques déjà historiques : Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [38] et United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [39] qui confirmaient l'importance d'un bon contrôle glycémique pour prévenir ou limiter la progression des complications du diabète dans les deux présentations cliniques du diabète, type 1 et type 2. Il n'est pas exagéré de souligner que ces deux études ont impulsé un coup d'accélérateur aux recherches d'insulines qui permettraient de préserver des objectifs biologiques (HbA1c) exigeants en minimisant les risques hypoglycémiques et les fluctuations pondérales.

A-t-on fait mieux depuis pour améliorer la santé des malades ? Certes, il faut des insulines plus sûres, dont les propriétés peuvent associer les besoins « de base » et les apports spécifiques liés à la charge glycémique des repas [40] ; mais la mise au point de nouvelles molécules d'insuline, qu'elles soient simples ou intelligentes n'apportent que des avancées toute relatives. En revanche, une fois encore, elles illustrent l'adage qu'en thérapeutique comme dans la « vraie vie », la manière de donner vaut probablement beaucoup mieux que ce que l'on donne.

RÉFÉRENCES

- [1] Simpson KL, Spencer CM. Insulin aspart. *Drugs*. 1999;57:759-65.
- [2] Felig P. Landmark perspective: Protamine insulin. Hagedorn's pioneering contribution to drug delivery in the management of diabetes. *JAMA*, 1984;251:393-396.
- [3] Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet*, 2000;356: 443-445.
- [4] Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res*. 2004;21:1498-1504.
- [5] Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012;29:2104-2114.
- [6] Goldman J, Kapitzka C, Pettus J, et al. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1821-1831.
- [7] Gänsßlen M. Über inhalation von insulin. *Klin Wochenschr*. 1925;4: 71.
- [8] Wigley FW, Londono JH, Wood SH, et al. Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. *Diabetes*. 1971;20:552-6
- [9] Flood T. Advances in insulin delivery systems and devices: Beyond the vial and syringe, *Insulin*. 2006;1:99-108.
- [10] Lalej-Bennis D, Boillot J, Bardin C, et al. Six month administration of gelified intranasal insulin in 16 type 1 diabetic patients under multiple injections: efficacy vs subcutaneous injections and local tolerance. *Diabetes Metab*. 2001;27(3):372-7.
- [11] Leary AC, Dowling M, Cussen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin spray (Nasulin) administered to healthy male volunteers: influence of the nasal cycle. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1054-60.
- [12] Costantino HR, Illum L, Brandt G, et al. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm*. 2007;337(1-2):1-24.
- [13] Arbit E. The physiological rationale for oral insulin administration. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:510-517
- [14] Arbit E, Kidron M. Oral insulin: The rationale for this approach and current developments. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:562-7.
- [15] Sonaje K, Lin KJ, Wey SP, et al. Biodistribution, pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin analogues in a rat model: Oral delivery using pH-Responsive nanoparticles vs subcutaneous injection. *Biomaterials*. 2010;31:6849-6858.
- [16] Sonia TA, Sharma CP. An overview of natural polymers for oral insulin delivery. *Drug Discov Today*. 2012;17:784-92.
- [17] Chaturvedi K, Ganguly K, Nadagouda MN, et al. Polymeric hydrogels for oral insulin delivery. *J Control Release*. 2013;165:129-38.
- [18] Soares S, Costa A, Sarmento B. Novel non-invasive methods of insulin delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9:1539-58.
- [19] Sakloetsakun D, Dünnhaupt S, Barthelmes J, et al. Combining two technologies: Multifunctional polymers and self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral insulin administration. *Int J Biol Macromol*. 2013;61:363-72.
- [20] Defronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al., The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 1981;30(12):1000-1007.

- [21] Dewitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289(17):2254-2264.
- [22] Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-183.
- [23] Chertok B, Webber MJ, Succi MD, et al. Drug delivery interfaces in the 21st century: from science fiction ideas to viable technologies. *Molecular pharmaceutics*. 2013 ; 10(10):3531-3543.
- [24] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 ; 53(3):321-339.
- [25] Bratlie KM, York RL, Invernale MA. et al. Materials for diabetes therapeutics. *Adv Healthc Mater*. 2012;1(3):267-284.
- [26] Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, et al. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2008;31(5):934-939.
- [27] Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313-325.
- [28] Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real RP, et al., A New Property of MCM-41: Drug Delivery System, *Chem Mater*. 2001;13(2):308-311
- [29] Traitel T, Cohen Y, Kost J, Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated *in vivo* conditions. *Biomaterials*. 2000;21:1679-1687.
- [30] Bankar SB, Bule MV, Singhal RS, et al. Glucose oxidase - an overview. *Biotechnol Adv*. 2009 ; 27(4):489-501.
- [31] Albin G, Horbett Ta, Ratner BD. Glucose sensitive membranes for controlled delivery of insulin: Insulin transport studies. *Journal of Controlled Release*. 1985;2(0):153-164.
- [32] Zhang K, Wu XY. Modulated insulin permeation across a glucose-sensitive polymeric composite membrane. *J Control Release*. 2002;80(1-3):169-178.
- [33] Cartier S, Horbett TA, Ratner BD. Glucose-Sensitive Membrane Coated Porous Filters for Control of Hydraulic Permeability and Insulin Delivery from a Pressurized Reservoir. *Journal of Membrane Science*. 1995;106(1-2):17-24.
- [34] Sharon N, Lis H. Lectins: cell-agglutinating and sugar-specific proteins. *Science*. 1972;177 (4053):949-959.
- [35] Pai CM, Bae YH, Mack EJ, et al. Concanavalin-a Microspheres for a Self-Regulating Insulin Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1992 ; 81(6):532-536.
- [36] Seminoff LA, Olsen GB, Kim SW. A Self-Regulating Insulin Delivery System .I. Characterization of a Synthetic Glycosylated Insulin Derivative. *International Journal of Pharmaceutics*. 1989;54 (3):241-249.
- [37] Matsumoto A, Yoshida R, Kataoka K. Glucose-responsive polymer gel bearing phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at the physiological pH. *Biomacromolecules*. 2004;5(3):1038-45.
- [38] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- [39] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53. [Erratum, *Lancet* 1999;354: 602.]
- [40] Dewitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289:2254-64.

DISCUSSION

M. Pierre BRISSOT

Quel est votre avis sur l'intérêt de coupler l'insuline orale nanoparticulaire à un acide biliaire afin d'optimiser la traversée entérocytaire de cette insuline ?

L'emploi des sels biliaires (comme l'acide désoxycholique) est une piste qui a déjà été mise à profit dans le cadre du développement de nanoparticules (diamètre ~10 nm) de polymères chargées en insuline. Leur administration par voie orale à des rats diabétiques se traduit par une libération d'insuline dans le sang et montre une biodisponibilité accrue de l'insuline par rapport à des nanoparticules dépourvues de sels biliaires*. Il est donc pertinent d'envisager l'emploi de sels biliaires dans les modèles d'administration d'insuline par voie orale.

*Chaturvedi K, Ganguly K, Kulkarni AR, et al., Oral insulin delivery using deoxycholic acid conjugated PEGylated polyhydroxybutyrate co-polymeric nanoparticles. Nanomedicine (Lond). 2015 May ; 10 (10): 1569-83.

M. Jean-Yves LE GALL

Dans l'utilisation des insulines « orales », quels sont les moyens qui sont utilisés pour protéger les chaînes polypeptidiques de leur dégradation par les différentes enzymes protéolytiques de ses digestifs ?

La protection des médicaments peptidiques comme l'insuline est évidemment complexe car l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques reste impossible en raison du risque d'absorption de protéines indésirables ou de la perturbation de la digestion des protéines nutritives. Ce sont les systèmes particuliers qui permettent d'obtenir les meilleurs résultats. Ils protègent les macromolécules fragiles à l'égard de la dégradation enzymatique dans l'environnement agressif du tractus gastro-intestinal. Certaines de ces particules peuvent même être absorbées par les cellules épithéliales ou les tissus lymphoïdes (plaques de Peyer) sans le recours à des promoteurs d'absorption. Jusqu'à présent, les polymères constitués d'hydrogels, les nanoparticules, les microsphères et les systèmes lipidiques (microémulsions, liposomes et nanoparticules lipidiques solides) ont offert des solutions les plus convaincantes **.

** M Morishita, NA Peppas, Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? Drug discovery today, 2006;11,19-20: 905-910.