

Académie nationale de médecine & Académie nationale de Pharmacie

Séance commune

Mardi 14 novembre 2017

14 h - 17 h

Académie nationale de médecine 16, rue Bonaparte Paris 6^{ème}

« Actualités sur la prise en charge du diabète »

14 h **Accueil**

Claude JAFFIOL, Président de l'Académie de médecine et **Claude VIGNERON, Président de l'Académie de Pharmacie**

14 h 10 « **Diabète de type 2 : médicaments hypoglycémisants au risque de la sécurité cardiovasculaire ?** »

Bernard BAUDUCEAU, Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD)

Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 sont la cause principale de mortalité chez ces patients. L'amélioration du pronostic repose sur une stratégie thérapeutique qui doit intégrer la gestion de l'hyperglycémie chronique mais également la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire. L'importance d'un équilibre glycémique optimal est attestée par les études comportant un suivi prolongé. La sécurité cardiovasculaire des nouvelles classes thérapeutiques a été établie sur la base d'études spécifiques dont certaines ont démontré des avancées majeures, qui ont permis et permettront plus encore de réduire l'incidence ou l'aggravation des complications cardiovasculaires du diabète.

14 h 35 « **De l'enregistrement glycémique continu au pancréas artificiel biomécanique : quand ?**

Pour qui ? Quels bénéfices ? » **Jacques BRINGER, diabétologue, Montpellier, membre de l'Académie de médecine**

Malgré des progrès indéniables, le traitement du diabète de type 1 est imparfait puisque près de 75% des patients ne peuvent atteindre les cibles glycémiques visant à prévenir à la fois les complications et les hypoglycémies à l'origine d'une lourde altération de leur qualité de vie et de leur sécurité.

L'innovation remarquable des systèmes de surveillance continue du glucose avec capteurs mesurant le glucose interstitiel sous-cutané de façon prolongée et quasi permanente et, en parallèle, le perfectionnement des pompes à insuline ont constitué des étapes importantes permettant de réduire la variabilité glycémique et donc la vulnérabilité de ces patients. Les systèmes de pancréas artificiel (boucle fermée) permettent le contrôle des débits d'insuline administrés par la pompe en fonction des niveaux glycémiques enregistrés grâce à un logiciel transmettant un algorithme régulateur de la quantité d'insuline injectée en continu. Cette modulation fine, réactive et synergique, permet potentiellement d'atteindre un contrôle glycémique optimal avec une restauration de la sécurité et de la qualité de vie des diabétiques les plus instables.

Deux types de pancréas artificiels ont fait l'objet d'essais cliniques menés dans des conditions de vie réelle sur une durée maximale de 3 mois. Le premier, mono-hormonal, régule la glycémie au moyen de la seule perfusion d'insuline. Le second, bi-hormonal, associe le glucagon à l'insuline afin de réduire encore plus efficacement le risque d'hypoglycémie. Le premier pancréas artificiel « hybride » disponible contrôle la glycémie de façon automatisée tout au long de la journée et de la nuit mais nécessite, aux moments des repas, l'intervention humaine afin d'injecter un bolus permettant de mieux endiguer la vague hyperglycémique post prandiale. Ce système est commercialisé aux Etats Unis depuis avril 2017. Le système bi-hormonal, encore expérimental, semble plus performant en réduisant plus encore le risque d'hypoglycémie. Cependant, dans sa version actuelle, sa plus grande complexité et son volume encombrant ne favorisent pas son acceptation au long cours par les patients.

En l'attente du résultat d'études cliniques menées à long terme sur de plus larges effectifs, les données des essais cliniques de l'un ou de l'autre des 2 systèmes de pancréas artificiel portent sur près de 600 patients diabétiques de type 1. Ils démontrent leur capacité à améliorer le contrôle glycémique et à réduire le nombre d'hypoglycémies tout en facilitant la vie des diabétiques dont l'attente est forte pour une homologation prochaine en Europe.

15 h « **Diabète de type 1 : pancréas bio-artificiel-du mythe à la réalité** »

Séverine SIGRIST, Centre européen d'étude du Diabète, Présidente d'Alsace BioValley

La transplantation intraportale d'îlots pancréatiques humains a montré sa faisabilité et son efficacité clinique. Elle permet de restaurer un contrôle glycémique chez les patients DT1 instable. Elle nécessite cependant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur à vie qui n'est pas sans conséquence pour le patient. De plus, son application à un grand nombre de patients reste limitée par le nombre de pancréas et donc d'îlots pancréatiques isolés disponibles. Les faibles rendements de ces isollements associés au nombre d'îlots nécessaire par patient pour atteindre l'insulino-indépendance contribuent également à limiter cette thérapeutique à un très faible nombre de patients.

Pourtant, d'autres sources de cellules sécrétrices d'insuline sont aujourd'hui disponibles : cellules souches ou cellules génétiquement modifiées. Mais, leur utilisation en transplantation reste contrainte par les risques qu'elles représentent lorsqu'elles sont transplantées sous forme libre dans l'organisme. C'est dans ce contexte que s'inscrit le concept de *pancréas bioartificiel* qui vise à appliquer la thérapie cellulaire à un plus grand nombre de patients grâce à un accès à d'autres sources de cellules sécrétant de l'insuline tout en s'affranchissant de l'utilisation de traitement antirejet.

Le principe du pancréas bioartificiel consiste donc à encapsuler des cellules sécrétrices d'insuline dans des systèmes semi-perméables qui sont immunoprotecteurs mais qui permettent le passage de l'oxygène, des nutriments, du glucose et de l'insuline. Le pancréas bioartificiel doit donc remplir les trois fonctions pré-requises : protéger les cellules du système immunitaire du receveur, protéger le receveur de ces cellules, maximiser la fonction de ces cellules. Différentes approches ont ainsi été envisagées, de la microencapsulation à la macroencapsulation, dont le développement et la validation clinique sont en cours.

15 h 25 « **Nouvelles insulines : innovations moléculaires, galéniques et biopharmaceutiques** »

François CHAST, pharmacien hospitalier, Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie

Découverte en 1922, l'insuline a radicalement transformé la vie des diabétiques. Au fil des décennies, physiologistes, biochimistes et galénistes n'ont eu de cesse de purifier les préparations d'insuline extractive issues de pancréas de bœuf, de porc, de poisson, afin d'améliorer leur bonne tolérance. En outre, 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 l'irruption des biotechnologies qui ont permis d'obtenir l'insuline humaine recombinante par introduction du gène codant la pro-insuline dans le génome d'E. Coli (1978 - mise sur le marché en 1982). L'insuline « biotech » c'est aussi, depuis une vingtaine d'années, de nouvelles insulines basales, dédiées à l'insulinothérapie de fond : glargine, détémir, degludec, et des insulines rapides, permettant de gérer les pics glycémiques : aspart, glulisine, lispro. Plutôt que des modifications de leur solubilité fondées sur la physico-chimie, ces analogues d'insuline ont une pharmacocinétique spécifique issue de la propriété qu'ont certaines conformations moléculaires d'insuline à s'associer ou se dissocier en oligomères ou monomères.

Améliorer l'administration de l'insuline en évitant les injections est, depuis bientôt cent ans, un rêve resté inaccessible. Insuline nasale, pulmonaire, transdermique, orale : autant de tentatives créatives, mais qui se sont heurtées jusqu'à présent à des limites pratiques ne permettant pas d'envisager la disparition prochaine des systèmes d'injection. Mais sait-on jamais ?

En revanche, la mise au point de systèmes thérapeutiques autorégulés apportant une quantité idéale d'insuline dans le sang au moyen d'analogues moléculaires (insulines basales et insulines rapides) 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 physiologique. Le paradigme de ce « pancréas synthétique », est fondé sur sa capacité à détecter des élévations de glycémie et d'y répondre avec la libération d'une dose adaptée d'insuline et/ou éventuellement de glucagon. C'est un défi majeur en termes conceptuels car, d'une part, le déclencheur du signal, le glucose, est une molécule ubiquitaire chez le sujet sain comme chez le diabétique ; d'autre part, l'insuline est une petite protéine dont la stabilité est limitée, et dont un surdosage peut s'avérer catastrophique. *Développer un système adapté à une administration séquentielle, programmable, prévisible, pratique, amovible, et inerte aux plans inflammatoires et immunologique, est le défi des prochaines décennies.*

16 H **TABLE RONDE : L'INNOVATION AU BANC D'ESSAI**

MODÉRATEURS : François CHAST et Pierre FONTAINE, Président de la Société francophone du diabète

- « **Suivi des patients : rôle et limite des objets connectés** »

Christian-Eric MAUFFRÉ, *Centre Européen d'Intérêt et de Développement de l'Officine (CEIDO), membre de l'AnP*

- « **La chirurgie bariatrique est-elle indiquée dans le diabète ?** »

François PATTOU, *laboratoire "Recherche Translationnelle sur le Diabète", Université Lille 2 / Inserm / CHRU de Lille*

Chez les patients obèses présentant un diabète de type 2, la dérivation de l'estomac (bypass gastrique) entraîne aussi une diminution rapide du taux de sucre dans le sang. Une fois opérés, de nombreux patients peuvent diminuer voire interrompre leurs médicaments antidiabétiques, avant même avoir perdu du poids. La compréhension des mécanismes de cet effet spectaculaire de la chirurgie sur le diabète est essentielle. Au-delà de la chirurgie, l'élucidation des liens unissant l'intestin, l'alimentation et l'équilibre glycémique pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour la prise en charge du DT2. Nos travaux soulignent en particulier l'intérêt de prévenir ou traiter le diabète en modulant l'absorption intestinale du glucose par des mesures diététiques (par la diminution de l'ingestion simultanée de sel et de sucre) ou pharmacologiques (à l'aide de molécules inhibant sélectivement le transporteur sodium-glucose intestinal, dont les premières résultats chez l'homme semblent prometteurs).

- « **Un vaccin oral en prévention du diabète de type 1 ?** »

Roberto MALLONE, *INSERM U1016, Hôpital Cochin, Paris*

Notre équipe de recherche développe actuellement chez la souris une stratégie de vaccination orale alternative fondée sur une insuline modifiée par le rajout d'un fragment Fc d'anticorps. L'idée est de 'déguiser' l'insuline en anticorps, en lui permettant ainsi d'exploiter la voie physiologique utilisée par le nouveau-né pour absorber les anticorps présents dans le lait maternel. L'insuline peut ainsi passer la barrière épithéliale intestinale et exercer des effets d'immunomodulation aussi bien au niveau local que systémique, en agissant en particulier sur l'éducation du système immunitaire qui a lieu dans le thymus.

- « **Un vaccin thérapeutique contre le diabète de type 2 ?** »

Rémy BURCELIN, *Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaire – 12MC ; INSERM UMR 1048 – Toulouse*

Plusieurs études ont montré que l'obésité et le développement d'un DT2 sont caractérisés par une inflammation chronique, notamment au niveau du foie et des tissus adipeux, qui serait liée à une modification du microbiote intestinal. Notre équipe prévoit de « réduire le système immunitaire de l'intestin par la vaccination », afin de renforcer la barrière intestinale. Un essai clinique avec un vaccin thérapeutique est en projet.

- « **Des innovations accessibles à tous les patients ?** »

Gérard RAYMOND, *Fédération Française des Diabétiques*

17 h **Conclusion**

Claude JAFFIOL, Président de l'Académie de médecine et Claude VIGNERON, Président de l'Académie de Pharmacie