

J. Philippe

# Traitement du diabète de type 1 : le passé, le présent et le futur

Les types d'insuline traditionnellement utilisés ne sont souvent pas capables d'imiter la dynamique des besoins physiologiques en insuline de par leur pharmacocinétique. Le développement de nouvelles insulines analogues, aussi bien rapides (insuline Lispro et Aspart) que basales (insuline glargine et detemir) amènent une amélioration substantielle du contrôle métabolique, de la fréquence des hypoglycémies et du confort du patient. Néanmoins, ces développements sont loin d'amener une révolution dans le traitement du diabète de type 1. C'est pourquoi d'autres

alternatives ont été envisagées telles que l'administration d'insuline par voie orale, par inhalation ou encore par voie intranasale. Mieux encore, la thérapie cellulaire engendre des espoirs importants pour le futur. Déjà les transplantations d'îlots de Langerhans ont prouvé leur efficacité chez un nombre limité de patients diabétiques de type 1. Cette solution ne pouvant s'appliquer à l'ensemble des patients diabétiques, il s'agit maintenant d'envisager des traitements cellulaires à partir de cellules souches totipotentes ou même de cellules pancréatiques précurseurs.

## Mots-clés :

- diabète
- insuline
- transplantation
- cellules souches

## Treatment of type 1 diabetes : past, present and future

Traditional insulins are not optimal to mimic the physiological insulin needs of the patients because of their pharmacokinetics. Development of new insulin analogues, both rapid (insulin Lispro and Aspart) and long-acting (glargine and detemir) have led to substantial improvements in metabolic control and occurrence of hypoglycaemia, particularly during the night. However, these developments are far from revolutionizing the treatment of type 1 diabetes. Alternative modes of treatment are being studied, such as insulin administration through the oral route, by inhalation or intra-nasally. More hopeful should be the treatment with insulin  $\beta$  cells. Already, islet transplantation has proven effective in a limited number of type 1 diabetic patients. However, due to organ shortage and immunosuppressive treatment, alternatives to islet transplantation are envisaged; generation of insulin-producing cells from multipotent stem cells or pancreatic precursor cells offers the greatest hope for the future.

Med Hyg 2004 ; 62 : 898-902

## Introduction

Avant la découverte de l'insuline en 1921, la survenue d'un diabète de type 1 annonçait la mort prochaine. La seule possibilité pour retarder l'évolution fatale était le régime sans hydrates de carbone; cette solution néanmoins n'accordait que quelques semaines de répit. Les patients devenaient cataboliques perdant ainsi leur tissu sous-cutané et leur masse musculaire et évoluaient vers la cachexie, stade ultime avant la mort. Depuis la découverte de l'insuline, la durée de vie du patient diabétique de type 1 s'est considérablement allongée sans pour autant devenir comparable à la personne non diabétique; ce rallongement de la durée de vie était dû à la diminution des complications aiguës telles que l'acidocétose avec, comme prix à payer, l'apparition de complications chroniques telles que les complications micro- et macro-angiopathiques. Durant les quatre-vingt années qui ont suivi la découverte de l'insuline, les progrès marquants ont été la modification de la durée d'action de l'insuline permettant ainsi de disposer d'insulines dites basales et d'insulines rapides, l'amélioration du matériel d'injection (les seringues en plastique ont remplacé celles en verre, puis les stylos ont fait leur apparition), une meilleure évaluation du contrôle métabolique et la prise de conscience du risque d'apparition de complications chroniques, leur détection et leur traitement. L'apparition des glucomètres à la fin des années 70 a permis au patient lui-même de mieux évaluer sa prise en charge et d'adapter son traitement d'insuline aux différents événements de sa vie, tels les repas et l'activité physique. Cette petite révolution a permis le développement de l'enseignement thérapeutique au patient diabétique et à la concrétisation d'un partenariat entre le médecin et le patient. Il a fallu néanmoins attendre les années 90 pour que deux études sur le dia-

bète, DCCT et UKPDS, montrent qu'un bon contrôle des glycémies sur la base de l'hémoglobine glyquée, peut prévenir ou ralentir le début et la progression des complications surtout micro-angiopathiques mais aussi macro-angiopathiques.<sup>1,2</sup> Ces études ont changé la prise en charge du patient diabétique et justifié une attitude agressive du traitement insulinaire.

## L'insulinothérapie actuelle

Le traitement d'insuline devrait en théorie normaliser les glycémies et ne pas induire d'hypoglycémie. L'idéal serait d'imiter le pancréas endocrine pour reproduire une sécrétion d'insuline physiologique, basale entre les repas et en pic au moment des repas (fig. 1). Malheureusement en raison de leur pharmacocinétique, les types d'insuline traditionnellement utilisés actuellement ne sont souvent pas capables d'imiter la dynamique des besoins physiologiques en insuline. L'insuline rapide commence à agir 30 à 60 minutes environ après son injection, a un pic d'action d'environ 2 heures après l'injection et une durée d'action d'environ 4 heures, largement au-delà de ce que

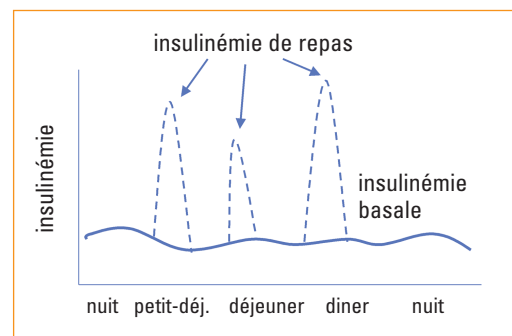


Fig. 1. Traitement intensif du diabète de type 1.

Il consiste en 1 à 2 injections/j d'insuline basale et 3 injections d'insuline rapide avant les repas.

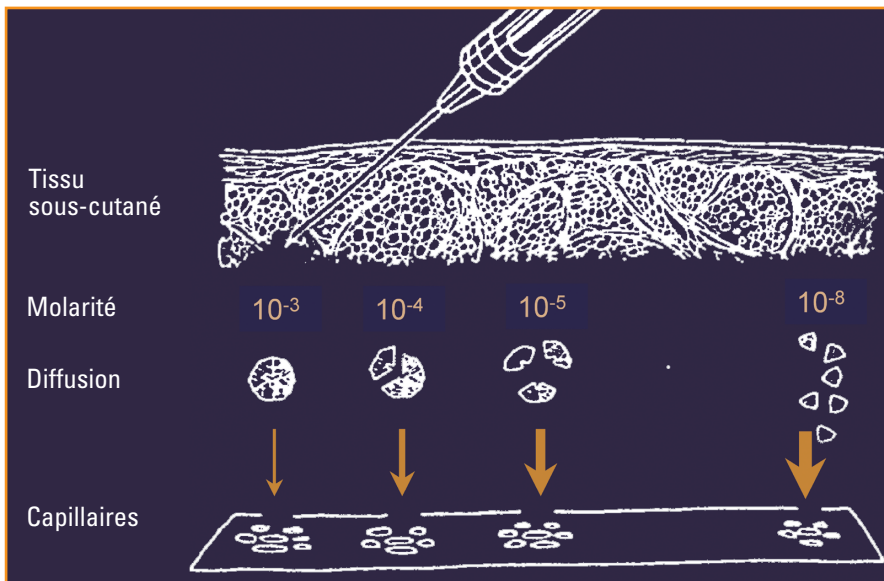


Fig. 2. Dissociation de l'insuline après injection s. c.

de un repas. Les insulines basales ont un début d'action environ 1 à 2 heures après l'injection; elles ont toutes un pic d'action, une caractéristique non désirable pour une insuline basale car génératrice d'hypoglycémies, particulièrement nocturnes.<sup>3</sup> La nécessité d'obtenir un bon contrôle métabolique pour éviter les complications chroniques du diabète mais aussi d'éviter les hypoglycémies a conduit à l'apparition de nouvelles insulines avec une pharmacocinétique plus proche de la sécrétion physiologique d'insuline du pancréas endocrine.<sup>4</sup>

## Les nouvelles insulines

### Les insulines rapides

Les insulines rapides sont injectées lorsque l'on veut obtenir un effet rapide sur la glycémie comme avant un repas ou une collation ou pour corriger des glycémies trop élevées. L'optimisation d'une telle insuline implique une résorption et un pic d'action rapide après l'injection de l'insuline sous-cutanée, mais aussi une durée d'action relativement brève. Deux analogues, l'insuline lispro et l'insuline asparte, dont la puissance est identique à celle de l'insuline humaine

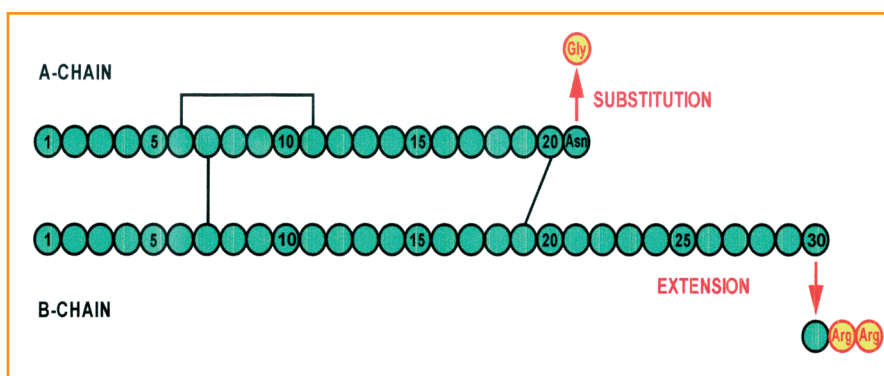


Fig. 3. Structure de l'insuline glargine.

normale ont fait leur apparition dans la clinique ces cinq dernières années.

Ces insulines ont été obtenues par modification génétique de l'insuline humaine pour permettre une absorption sous-cutanée plus rapide (fig. 2). Les insulines normales se trouvent sous forme d'hexamères dans les solutions injectables mais ne sont absorbées que sous forme de monomère. Le passage de la forme hexamérique aux monomères entraîne un retard important dans la résorption sous-cutanée et donc de l'effet de ces insulines.

Les courbes d'insulinémie, après injection de ces deux insulines, se rapprochent en effet de la sécrétion d'insuline que l'on observe chez les personnes normales après repas. L'absorption débute environ 10-15 minutes après l'injection, le pic de concentration est atteint en moins d'une heure et la durée d'action est d'environ 2h30-3h.<sup>4</sup> En conséquence, les glycémies postprandiales sont significativement moins élevées par rapport à celles obtenues avec l'insuline humaine normale. En outre, en raison de la brève durée d'action de ces insulines, les hypoglycémies aussi bien mineures que majeures sont moins fréquentes qu'avec l'insuline humaine. Les variations intra-individuelles des glycémies sont aussi diminuées avec ces deux analogues ce qui conduit à une plus grande stabilité du contrôle métabolique.<sup>4</sup>

Malgré les avantages apportés par ces insulines, une meilleure pharmacocinétique, la possibilité d'injecter juste avant les repas, la diminution de la survenue des hypoglycémies et de la fluctuation des glycémies intra-individuelle, ces analogues n'ont permis d'améliorer le contrôle métabolique moyen que faiblement, environ 0,5% d'hémoglobine glyquée.

### Les insulines retard

Les insulines dépôt traditionnelles sont basées sur l'absorption retardée des cristaux d'insuline zinc (Monotard®) ou protamine (insuline NPH ou Insulatard®) qui donnent une suspension trouble caractéristique qui doit être soigneusement mélangée avant l'injection. La conception d'une insuline basale optimale implique une insuline dépourvue de pic d'action, dont la durée de vie est d'environ 24 heures. Même si ces caractéristiques ne reflètent que très mal la sécrétion basale d'insuline du pancréas endocrine qui peut varier considérablement pendant la nuit, elles devraient pouvoir faciliter un bon contrôle métabolique et une diminution de la survenue des hypoglycémies. Deux nouvelles insulines avec un meilleur profil pharmacocinétique que les insulines traditionnelles ont été développées. L'insuline glargine (Lantus®) est le premier analogue à effet retard sur environ 24 heures à être utilisé en clinique. Elle est apparue sur le marché suisse en 2003. L'insuline glargine a une séquence d'acides aminés modifiée (l'aspa-

ragine en position A21 est remplacée par une glycine et 2 molécules d'asparagine sont ajoutées en position B30) (fig. 3); elles se trouvent sous forme d'hexamère en solution limpide avec un pH acide; ce n'est donc qu'après l'injection que la glargine précipite dans le tissu sous-cutané qui a un pH basique pour former de grands cristaux d'insuline ayant un caractère dépôt. Le délai de résorption de la glargine est d'environ 1 h 30 et la durée d'action d'environ 24 heures.<sup>4</sup> Durant cette période, l'insulinémie est relativement stable en plateau; néanmoins, il existe un pic d'action, environ 4-6 heures après l'injection qui est diminué par rapport au pic de la NPH. Les avantages de la glargine sont donc la possibilité d'une seule injection d'insuline basale par jour chez la plupart des patients, une diminution de la fréquence des hypoglycémies d'environ 30-50%, particulièrement nocturnes, une diminution de la fluctuation des glycémies intra-individuelle, et enfin une amélioration de l'hémoglobine glyquée d'environ 0,5% en moyenne.<sup>5</sup>

La deuxième insuline basale est l'insuline detemir caractérisée par un principe d'absorption retard nouveau, qui consiste en un attachement d'une chaîne d'acides gras libres (acide myristique en position B29) (fig. 4). L'addition de cette chaîne d'acides gras permet à l'insuline de se lier à l'albumine humaine sous forme de monomère; la forme libre peut se lier au récepteur de l'insuline et est donc physiologiquement active alors que 98% de l'insuline circulante est liée à l'albumine se libérant lentement de cette liaison.<sup>4</sup> Cette caractéristique pharmacocinétique permet d'obtenir un effet insulinaire prolongé, relativement homogène, avec un pic d'action diminué. Bien que l'insuline detemir soit moins puissante que l'insuline humaine, ce qui est expliqué par une affinité plus faible pour le récepteur de l'insuline, cette caractéristique ne devrait pas avoir de conséquence clinique. La durée d'action de cette insuline dépend de sa dose et atteint environ 20 heures lorsque les doses thérapeutiques sont de plus de 0,4 U/kg de poids corporel. Elle offre donc la possibilité d'avoir une seule injection par jour bien que la plupart des études ont été réalisées avec deux

injections journalières. Ses avantages sont très similaires à ceux de l'insuline glargine, mais aucune étude comparative de ces deux préparations d'insuline basale analogue n'est actuellement disponible.

Malgré l'arrivée d'insulines analogues aussi bien rapides que basales, il est intéressant de constater que les améliorations induites sur le contrôle métabolique ne sont pas aussi grandes qu'espérées. En effet, il était largement attendu que l'introduction de ces analogues d'insuline permette une gestion beaucoup plus simple du diabète et conduise à une amélioration beaucoup plus importante de l'hémoglobine glyquée. Si l'amélioration avec ces analogues est clairement démontrée, aussi bien au niveau de la qualité de vie que du contrôle métabolique et de la survenue des hypoglycémies, il est néanmoins évident que la participation du patient à la gestion de sa maladie reste une variable majeure dans le résultat et que la perfection n'est de loin pas encore atteinte.

## Le futur

### Les alternatives aux injections d'insuline sous-cutanée

Toutes les améliorations décrites jusqu'à maintenant nécessitent l'injection sous-cutanée d'insuline. Dans le but d'éliminer les injections, plusieurs approches ont été tentées. Nous en décrivons trois, l'utilisation de l'insuline par d'autres voies que les injections sous-cutanées, la transplantation des îlots de Langerhans et le recours aux cellules souches pour les différencier en cellules à insuline.

### L'administration d'insuline sans injection<sup>6,7</sup>

#### L'administration par inhalation

L'idée d'utiliser l'insuline en inhalation date de 1925. Le poumon est un organe particulièrement favorable avec une surface alvéolaire importante qui pourrait permettre une bonne et rapide absorption de l'insuline. En 1971 déjà, l'effet hypoglycémiant d'une insuline administrée par aérosol était démontré. La pharmacocinétique de l'insuline inhalée se rapproche en fait plus de la physiologie de la sécrétion d'insuline que l'administration par voie sous-cutanée. Néanmoins, la biodisponibilité de l'insuline inhalée n'est que de 10% comparée à celle de l'insuline injectée. L'insuline inhalée a un début d'action encore plus rapide que l'insuline lispro alors que sa durée d'action est intermédiaire entre celle de l'insuline lispro et l'insuline rapide. Dans des études à plus long terme, sur six à douze mois, l'effet de l'insuline inhalée sur le contrôle métabolique se compare tout à fait favorablement avec celle de l'insuline rapide. Il

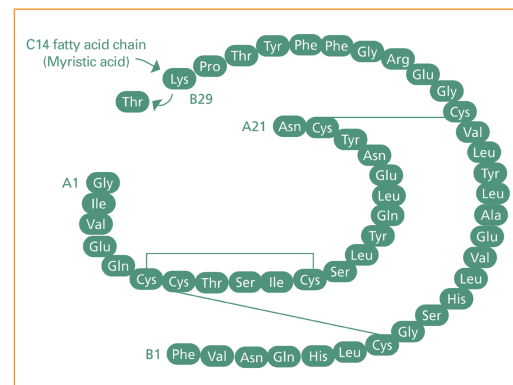


Fig. 4. Structure de l'insuline detemir.

faut néanmoins ajouter que le dispositif d'inhalation est encore volumineux, que l'insuline inhalée ne remplace que l'insuline rapide et qu'il faut encore injecter l'insuline basale et qu'enfin l'effet à long terme de grandes quantités d'insuline sur les voies broncho-alvéolaires reste à déterminer.

#### L'administration orale

L'insuline orale offre des avantages évidents qui pourraient augmenter considérablement l'observance thérapeutique des patients. L'administration d'insuline par la voie orale peut mener à l'absorption d'insuline, soit par la muqueuse buccale, soit par le tractus gastro-intestinal. Malheureusement, la taille relativement importante et la nature hydrophile de la molécule d'insuline engendrent une dégradation par les enzymes digestifs qui limite sa biodisponibilité à environ 0,5%. Néanmoins, plusieurs stratégies pour augmenter la biodisponibilité telles que l'utilisation d'inhibiteurs des protéases ou l'inclusion d'insuline dans des microsphères ont été tentées et des essais cliniques sont actuellement en cours. Les essais d'administration de l'insuline par voie buccale sont plus avancés. Cette insuline est rapidement absorbée. Une formulation d'aérosol liquide a déjà été évaluée en étude clinique de phase 3 et donne des résultats comparables à ceux obtenus avec l'insuline injectée. Cependant, il faut des doses environ dix fois plus élevées d'insuline pour obtenir le même résultat. En tout état de cause, les injections d'insuline basale doivent continuer.

#### L'administration intranasale

La principale limitation de l'administration d'insuline intranasale est sa biodisponibilité relativement mauvaise à travers les membranes muqueuses. Les doses d'insuline intranasale nécessaires sont environ vingt fois plus élevées que celles utilisées lors des injections sous-cutanées. La comparaison sur l'effet métabolique avec l'insuline rapide injectée est plutôt défavorable.

Les approches alternatives à l'utilisation de l'insuline sans injection restent intéressantes mais ne constitueront certainement pas la solution la plus révolutionnaire dans le futur. Elles pourraient améliorer la qualité de vie du patient, mais l'amélioration significative du contrôle métabolique est peu probable et la nécessité de poursuivre les injections d'insuline basale en limite la portée.

#### La transplantation d'îlots de Langerhans<sup>8</sup>

La transplantation d'îlots s'est montrée efficace chez l'animal pour la première fois en 1972. Depuis cette époque, chercheurs et cliniciens ont lutté pour perfectionner la technique afin de l'appliquer aux patients diabétiques de type 1. Jusqu'en l'an 2000, le succès clinique

était relativement rare et la possibilité de pouvoir cesser tout traitement d'insuline n'était obtenue que chez 10 à 20% des patients traités. En l'an 2000, Shapiro et collaborateurs ont introduit un nouveau protocole d'immunosuppression qui excluait les glucocorticoïdes, agents qui diminuent la production d'insuline et causent une importante résistance à l'insuline. Ces investigateurs d'Edmonton mentionnaient alors que sept patients sur sept qui avaient reçu en moyenne deux injections intraportales d'îlots de Langerhans pouvaient atteindre une normalisation du profil glycémique en l'absence du traitement d'insuline.<sup>9</sup> Avec un recul plus important, en 2004, on peut estimer que ce nouveau protocole d'immunosuppression et l'administration intraportale d'îlots provenant en moyenne de deux pancréas mènent à une insulino-indépendance d'environ 50 à 60% après un an.<sup>10</sup> L'immense progrès réalisé ces trois dernières années dans la transplantation des îlots permet de dire que ce type de traitement va se maintenir et même se développer dans le futur. Son succès va cependant dépendre de la disponibilité d'organes et d'améliorations au niveau de la préservation du pancréas et de l'isolation des îlots. Le problème de la disponibilité du pancréas va en effet limiter l'applicabilité de cette technique à un grand nombre de patients diabétiques de type 1 comme d'ailleurs la nécessité d'administrer des médicaments immunosuppresseurs. Cette modalité thérapeutique se limite donc essentiellement aux patients ayant la nécessité de recevoir une transplantation de reins ou à un petit pourcentage de patients diabétiques chez lesquels le contrôle métabolique de la maladie est devenu incontrôlable.

Pour envisager une applicabilité beaucoup plus large de la thérapie cellulaire dans le diabète de type 1, d'autres alternatives sont actuellement étudiées. La plus prometteuse est la différenciation de cellules souches pluripotentes ou de cellules souches pancréatiques.

#### Le traitement du diabète par cellules souches

Des études récentes suggèrent que les cellules souches multipotentes pourraient être utilisées pour générer des cellules bêta et ainsi être utilisées dans le traitement du diabète de type 1.<sup>11</sup> Les cellules souches sont caractérisées par des propriétés de réplication et peuvent se différencier dans toutes les cellules du corps selon l'environnement local. Les cellules souches embryonnaires sont retrouvées au stade du blastocyste et sont, à ce stade, totipotentes. Ces cellules souches embryonnaires peuvent être cultivées et propagées in vitro de façon indéfinie et peuvent être induites à se transformer en différentes cellules, comme par exemple un cardiomyocyte, une cellule neurale ou même une cel-

#### Bibliographie

1. The 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.
2. 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.
3. Lee WL, Zinmann B. From Insulin to insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6: 73-88.
4. Owens DR, Zinmann B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001; 358: 739-46.
5. Gerich JE. Novel insulins: Expanding options in diabetes management. *Am J Med* 2002; 113: 308-16.
6. Sanjit S, Bindra MD, William T, Cefalu MD. Alternative approaches to subcutaneous insulin injections. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 338-41.
7. William T, Cefalu MD. Concept, strategies and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care* 2004; 27: 239-46.
8. Robertson RP, Kendall DM. Islet transplantation 2003: Questions about its future. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003; 10: 128-32.
9. Shapiro AM, Lakey JR, Yan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-8.



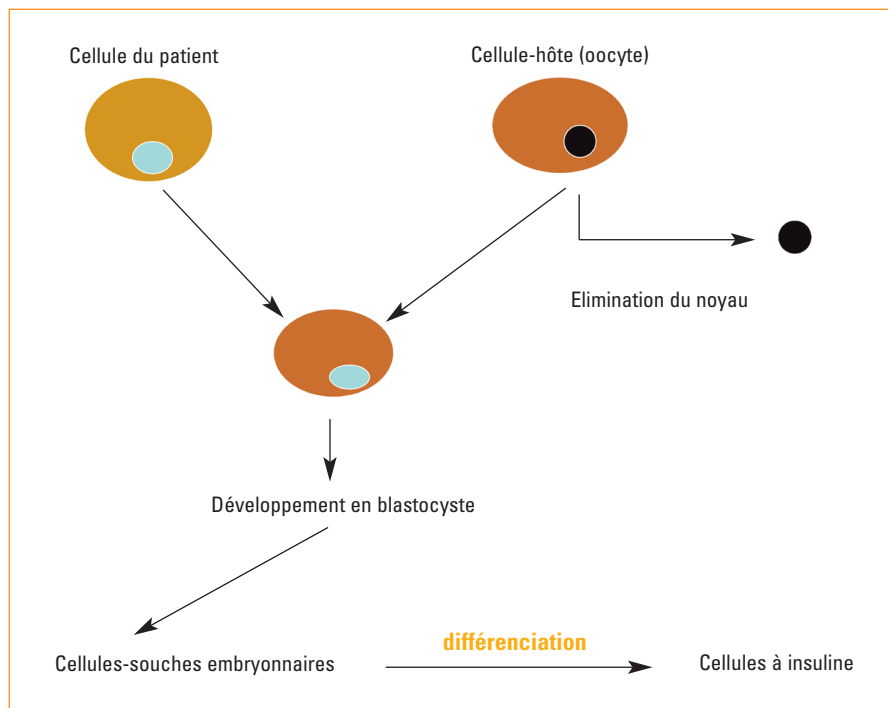


Fig. 5. Le clonage thérapeutique.

10 Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, et al. Successful islet transplantation: Continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148-57.

11 Bonner-Weir S, Weir GC. Strategies for  $\beta$ -cell replacement in diabetes: Obtaining and protecting islet tissue. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2001; 8: 213-8.

12 Lee VM, Stoffel M. Bone marrow: An extra-pancreatic hideout for the elusive pancreatic stem Cell? *J Clin Invest* 2003; 111: 799-801.

13 Soría B, Skoudy A, Martin F. From stem cells to beta bells: New strategies in cell therapy of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 407-15.

14 Serup P, Madsen OD, Mandrup-Poulsen Th. Islet and stem transplantation for treating diabetes. *BMJ* 2001; 322: 29-32.

**Adresse de l'auteur:**

Pr Jacques Philippe  
Division d'endocrinologie,  
diabétologie et nutrition  
Département de médecine  
interne  
HUG  
1211 Genève 14

lule à insuline.<sup>12</sup> Les premières expériences de différenciation de cellules souches embryonnaires en cellules à insuline datent d'environ quatre ans. Ces expériences indiquent qu'il est possible d'induire une différenciation en cellules à insuline en utilisant des substances inductrices, hormone ou facteur de croissance, de sélectionner ces cellules et après expansion, de les injecter chez les animaux diabétiques pour normaliser la glycémie. Cependant, un des inconvénients de ces cellules est leur nature proliférative et leur potentiel de dégénérescence en cellules malignes.

**L'utilisation de cellules souches pancréatiques**

Le pancréas est composé de trois types cellulaires, les cellules exocrines, les cellules ductales et les cellules endocrines. Il existe des cellules précurseurs pour ces trois types cellulaires ainsi que, plus spécifiquement, pour les quatre types de cellules endocrines du pancréas, les cellules à insuline, à glucagon, à somatostatine et à polypeptide pancréatique. Plusieurs études ont déjà démontré que les cellules pancréa-

tiques ductales isolées à partir de souris peuvent être cultivées in vitro et induites à produire des îlots fonctionnels contenant des cellules alpha, bêta et delta. Ces îlots, après injection chez la souris diabétique, ont pu normaliser les concentrations de glucose.<sup>13</sup>

La possibilité d'identifier des cellules endocrines précurseurs a fait naître l'espoir d'obtenir, après différenciation, suffisamment de cellules bêta pour traiter le diabète de type 1. Il est maintenant tout à fait admis que les cellules bêta continuent à être formées durant la vie adulte et donc qu'un potentiel de régénération existe. De nombreux efforts restent cependant à faire pour l'identification précise de ces cellules précurseurs et des facteurs responsables de leur prolifération.

**Le clonage thérapeutique**

Le transfert d'un noyau d'une cellule somatique dans une cellule telle que l'oocyte duquel le noyau aurait été enlevé, peut être utilisé pour cloner une espèce telle que la brebis «Dolly». Néanmoins, cette technique est à prohiber clairement chez l'être humain. Le clonage thérapeutique reprend certaines particularités du clonage d'espèce avec des implications évidemment beaucoup plus ciblées. On peut dès lors envisager de générer les cellules bêta à partir de cellules souches embryonnaires humaines. Il suffirait alors, en théorie, de prendre un oocyte humain auquel on aurait enlevé le noyau pour le remplacer par un noyau de cellule du patient à transplanter; après prolifération, ces cellules devraient acquérir après différenciation les caractéristiques des cellules bêta pourraient être utilisées dans le traitement du diabète de type 1 (fig. 5). Cette solution aurait évidemment comme avantage potentiel de pouvoir utiliser les noyaux de cellules de la même personne, sans avoir recours au traitement immunosuppresseur.<sup>14</sup>

Ces possibilités de développer des cellules bêta pour le traitement du diabète de type 1 ne vont pas pouvoir rentrer en clinique avant de nombreuses années. Néanmoins, les efforts de recherche fournis dans cette optique nous laissent prévoir, dans le futur, des solutions efficaces qui puissent normaliser le profil glycémique des patients de la manière la plus physiologique possible et définitive. ■