

Article Insulib

Vers une nouvelle approche thérapeutique du diabète : l'administration de l'insuline par voie orale

Le diabète et les chiffres

Le diabète est une maladie dont l'essor ne cesse de croître et d'inquiéter les services de santé. En effet, cette pathologie est définie par l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*) comme une véritable pandémie, la première dans l'histoire de l'humanité, d'origine non infectieuse. Les chiffres n'en sont que plus alarmants : l'OMS estimait qu'en 1997, le nombre de patients diabétiques était de 194 millions dans le monde. Douze ans plus tard, cette estimation est passée à 285 millions (*The Lancet, 2011*), et d'ici 2025, elle devrait atteindre les 350 millions de patients atteints par la maladie...Or, au vu de l'escalade de cette pathologie, le nombre de personnes touchées a été revu à la hausse et l'OMS prévoit 438 millions de diabétiques d'ici 2030.

La France de son côté n'est pas épargnée : en 2009, plus de 3,5% de la population est diabétique. Les régions les plus touchées (taux de prévalence compris entre 4 et 8) étaient le Nord, l'Est et les départements d'outre-mer. Ce nombre pourrait atteindre 5 millions en 2022 et 10 millions en 2030.

Ces chiffres importants montrent à quel point il est nécessaire d'enrayer cette évolution. Le diabète peut succinctement se définir comme un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage du glucose, élément essentiel au bon fonctionnement de nos cellules. Il en résulte alors une augmentation de la glycémie, c'est-à-dire du taux de sucre dans le sang (supérieure à 1,26g/L à jeun). Les conséquences du diabète sont nombreuses au

travers des complications cardiaques, nerveuses et rénales, pouvant respectivement conduire à des infarctus, des amputations et des dialyses chez les patients atteints.

Les traitements sur le marché

De nombreux traitements existent sur le marché, que ce soit principalement des injections d'insuline dans le cas du diabète de type 1 (maladie auto-immune, se déclarant chez l'enfant principalement, et entraînant la destruction des cellules du pancréas produisant l'insuline), ou l'administration de principes actifs favorisant l'assimilation du sucre, entre autres, dans le cas du diabète de type 2 (maladie insidieuse, se développant chez la personne d'âge mûr et se traduisant par une surproduction d'insuline de mauvaise qualité, entraînant à long terme l'épuisement du pancréas, et nécessitant des injections d'insuline également). Il semble alors évident que les injections d'insuline sont vitales quelque soit le type de diabète.

Les traitements alternatifs

Ces injections d'insuline sont cependant douloureuses, contraignantes et inconfortables pour les patients, c'est pourquoi de nombreuses recherches ont fait l'objet de développement de traitements alternatifs aux injections. Tout a été essayé : des gouttes oculaires aux sprays pulmonaires, en passant par les prises par voie rectale, intra-nasale, buccale... Les exemples les plus flagrants de telles études sont notamment le développement, par les laboratoires Pfizer,

d'insuline inhalée, commercialisée sous le nom d'Exubera® (figure 1).



Figure 1 : Inhalateur Exubera® (Pfizer).

Cette insuline rapide, présentée sous forme d'un inhalateur, démontrait une bonne absorption au travers des alvéoles. Cependant, de nombreux effets secondaires avaient été relatés tels que des sécheresses de la bouche, des maux de gorge, des hypoglycémies et des diminutions de la capacité pulmonaire chez les personnes traitées par Exubera®. En 2006, c'est l'échec commercial, suivi en 2008, par le retrait du marché du médicament en raison de l'augmentation des cas de cancer du poumon développé chez les patients. D'autres voies ont été également étudiées, comme la voie orale. L'insuline Oralin® (figure 2) des laboratoires Generex, dispensée par un vaporisateur, est absorbée par les vaisseaux sanguins du fond de la gorge. Cependant, des problèmes de reproductibilité, de tolérance, ont été détectés...



Figure 2 : Vaporisateur Oralin® (Generex).

Pourquoi alors continuer sur la voie orale ?

La voie orale est composée de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin grêle (petit intestin), où s'effectue l'absorption des nutriments : ceux-ci traversent la paroi intestinale pour se retrouver dans les vaisseaux sanguins. Une autre façon d'atteindre le système sanguin est donc de réaliser le passage de l'insuline non plus au niveau des vaisseaux sanguins de la gorge (comme pour Oralin®) mais au niveau de ceux de la paroi intestinale. L'insuline devra donc être absorbée par la bouche, traverser l'œsophage et l'estomac avant d'arriver dans l'intestin grêle. Là, elle devra traverser la paroi de l'intestin pour se retrouver finalement dans le sang.

Cette approche présente des avantages : outre le fait qu'il est facile d'ingérer un comprimé ou un sirop, cette voie correspond à ce qu'il se passe d'un point de vue physiologique pour l'insuline. En effet, chez un patient sain, l'insuline produite par les cellules du pancréas, est libérée dans la veine porte pour rejoindre sa cible première, le foie. L'intérêt de la voie orale est donc, que si l'insuline est administrée par cette voie, elle se retrouvera directement dans la veine porte et pourra rejoindre le foie sans se disperser dans l'organisme.

Cependant, cette voie présente des inconvénients : lorsque le bol alimentaire ou le principe actif arrive dans l'estomac, la présence d'enzymes et le pH très acide le détruisent. Le peu du bol alimentaire ou du principe actif restant, se heurte ensuite au pH au contraire très alcalin (basique) de l'environnement intestinal, et à d'autres enzymes. Cela provoque la dégradation quasi-totale de tout ce qui est d'origine protéique.

Le but est alors de contrer ces deux barrières, l'estomac et l'intestin, afin que l'insuline

puisse arriver intacte dans le sang, au niveau de la veine porte.

Le projet ORAIL

C'est sur cette idée originale qu'est né le projet « ORAIL », pour *Oral Administration of Insulin*, ou Administration orale d'insuline.

Débuté en 2007, ce projet est basé sur le brevet concept de la double encapsulation déposé par l'Institut Charles Sadron, un laboratoire de recherche du CNRS de Strasbourg, et le Centre européen d'étude du Diabète (*Brevet WO2004096172*).

Pour protéger l'insuline, celle-ci va être enfermée dans deux capsules selon le principe des poupées russes : la première, une **particule** contenant l'insuline, protège celle-ci dans l'intestin, lui permet de traverser la paroi intestinale et la libère dans le sang ; la seconde, un **véhicule gastro-résistant** protège cette particule contenant l'insuline, lors de sa traversée de l'estomac (figure 3).

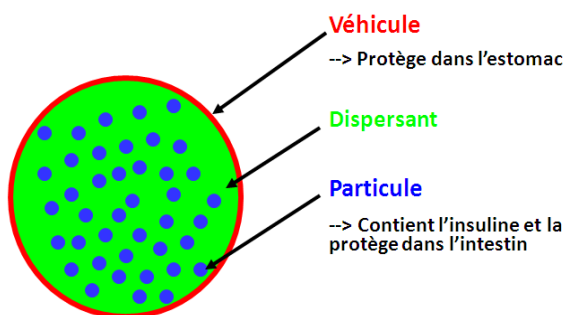


Figure 3 : Concept de la double encapsulation (Frère Y. *et al.*, 2004).

Cette double encapsulation constitue le vecteur pharmaceutique.

Les particules

Les particules constituent la première encapsulation et permet d'enfermer l'insuline. Il s'agit de sphères dont la taille est comprise entre celle des bactéries et des virus, soit 10 000 fois plus petite que le millimètre : les nanoparticules (figure 4).

Ces particules sont constituées de polymères synthétiques, biodégradables et bio-assimilables et sont synthétisées selon le principe d'une vinaigrette : il s'agit d'une émulsion entre une phase aqueuse (insuline) et une phase huileuse (polymère).

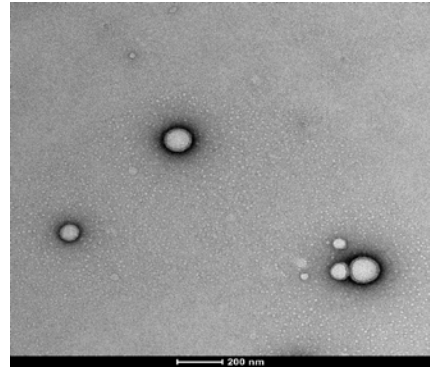


Figure 4 : Aspect des nanoparticules au microscope électronique à transmission.

Le véhicule gastro-résistant

La seconde encapsulation consiste à protéger les nanoparticules d'insuline du milieu gastrique. Ce véhicule gastro-résistant peut être une gélule dure ou une capsule molle, d'une taille prévue pour être administrée chez le petit animal diabétique.

Les premiers essais des nanoparticules chez le petit animal diabétique

Dans un premier temps, les nanoparticules seules ont été injectées à des rats diabétiques (figure 5), directement dans l'intestin *via* un petit tube, en respectant les normes et les protocoles d'éthique concernant les animaux.

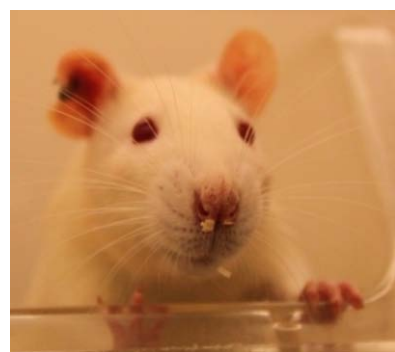


Figure 5 : Petit rat de laboratoire.

La glycémie des rats diabétiques est alors mesurée sur plusieurs heures et présentée en figure 6.

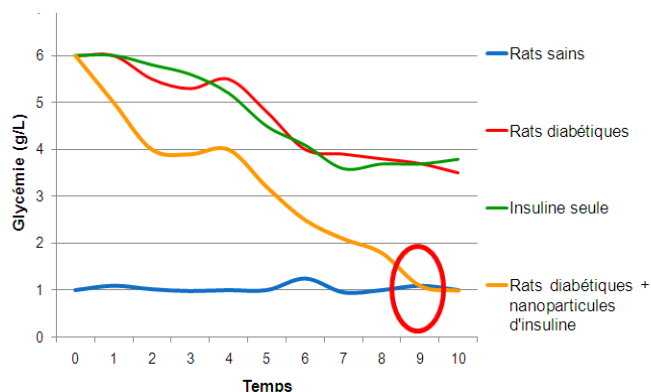


Figure 6 : Glycémies des différents groupes d'étude.

Au cours du temps, les rats sains présentent une glycémie normale autour de 1g/L (courbe bleue) au contraire des rats diabétiques qui ont une glycémie très haute, proche de 6g/L (courbe rouge), qui tend à diminuer mais reste haute. Ceux ayant reçu de l'insuline seule (courbe verte) ont une légère baisse de la glycémie au contraire de ceux ayant reçu l'insuline encapsulée dans les nanoparticules (courbe orange) qui présentent une glycémie normale 9 heures après l'injection (1g/L).

Cette expérience montre bien que l'insuline non encapsulée n'est pas efficace puisque la normoglycémie n'est pas atteinte, au contraire de celle protégée dans les nanoparticules.

Dans un second temps, le concept de double encapsulation (nanoparticules d'insuline + véhicule) a également été validé chez le rat. Les résultats obtenus ont montré la baisse importante de la glycémie vers la normale.

Conclusion

Ces expériences montrent l'efficacité du système à **rétablir le taux de sucre** dans le sang en injectant des nanoparticules d'insuline directement dans l'intestin de rat. Le système fonctionne et 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 injection.

Continuité du projet : ORAIL Bis

Le premier projet s'étant révélé prometteur, un second projet a vu le jour en 2011, le projet ORAIL Bis. Celui-ci fait intervenir différents partenaires au travers de laboratoires de recherche publique du CNRS, de recherche privée, le Centre européen d'étude du Diabète, et de deux industriels alsaciens. Financé par de nombreux organismes tels que la Région Alsace, le pôle de compétitivité Alsace Biovalley, Oséo, le Fond Unique Interministériel, le but de ce projet est d'optimiser le vecteur pharmaceutique complexe (nanoparticules d'insuline + véhicule) afin d'en améliorer les propriétés et l'efficacité.

Dates clé du projet ORAIL Bis

Ce second projet devrait être finalisé en 2014-2015 avec des essais précliniques chez le mini-porc. Par la suite, des essais précliniques chez l'Homme devraient être menés afin d'offrir aux patients diabétiques de l'insuline en gélule ou capsule d'ici 2020.

Il est important de noter que ce système performant pourrait être utilisé dans d'autres pathologies, pour administrer par voie orale des principes actifs d'origine protéique sensibles au tractus digestif, par exemple, dans le cas du lupus érythémateux disséminé (*Brevet WO2009150371*) ou de cancers (projet envisagé). De nombreuses études restent à mener mais ce système a un avenir prometteur devant lui.

*Docteur Nathalie Auberval,
Ingénieur de Recherche,
Equipe d'encapsulation,
Institut Charles Sadron, CNRS UPR 22.*

Données scientifiques

- *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants.* The Lancet (2011).
- Frère Y. *et al.* (2004). *Vecteur pour administration par voie orale.*
Brevet N° WO2004096172.
- Frère Y. *et al.* (2009). *Nanoparticules contenant un peptide, vecteurs les contenant et utilisations pharmaceutiques desdites nanoparticules et vecteurs.*
Brevet N° WO2009150371.