

# Les aminoacidopathies

Ce sont des maladies génétiques assez fréquentes, dues à un trouble dans la voie métabolique d'un ou de plusieurs acides aminés, elles sont souvent à transmission autosomique récessive (TAR).

Les aminoacidopathies représentent une part considérable dans la pathologie néonatale et pédiatrique.

Généralement découvertes dans la petite enfance, ayant comme conséquences : troubles neurologiques irréversibles, retard mental, retard psychomoteur ... etc.

Le phénotype de ces anomalies va de l'expression totalement bénigne (histidinémie), au développement insidieux d'une encéphalopathie (phénylcétonurie), en passant par des anomalies sévères et rapidement létales (aciduries organiques, déficits du cycle de l'urée).

Plus d'une cinquantaine aminoacidopathies sont connues, elles sont classées en 02 groupes en fonction de leur mécanisme physiopathologique :

- Maladies d'intoxication
- Aminoacidopathies par altération du système de transfert

## Mécanisme physiopathologique

II-1-Aminoacidopathie par intoxication :

Dues à un blocage enzymatique agissant sur la voie du catabolisme de l'acide aminé, responsable soit de l'accumulation de l'acide aminé lui même ou d'un produit de son catabolisme.

Ces deux types de produits (Aa /métabolites) se retrouvent en excès dans le sang et ou urines sont toxiques aux

concentrations élevées.

Le système nerveux est l'un des points d'impact de cette toxicité et beaucoup de ces anomalies se traduisent en phase aiguë par un coma comme dans les déficits du cycle de l'urée (intoxication par l'ammoniaque).

Dans certaines aminoacidopathies, l'intoxication est progressive et ne se manifeste qu'après plusieurs mois, exp : phénylcétonurie

D'autres organes sont touchés essentiellement le foie, exp : tyrosinémie de type 1

II-2- Aminoacidopathie par altération du système de transfert :

- Atteinte d'un seul transporteur d'Aa exp : cystinurie

Est une aminoacidopathie héréditaire secondaire à une mutation du gène SLC 3A 1 et /SLC 7A9 codant respectivement pour les sous unités r BAT et b<sup>0,+</sup> AT du transporteur des Aa dibasiques dans le tube proximal rénal et de la muqueuse intestinale.

Ce défaut de réabsorption induit à une excrétion urinaire abondante des Aa dibasiques : cystine, ornithine, arginine, lysine.

Elle se développe à tout âge mais les coliques néphrétiques dues aux calculs de cystine apparaissent généralement au cours des 20 premières années.

Le diagnostic repose sur l'examen physique, la détection de calculs de cystine et le dosage de la cystine urinaire.

Chez les patients homozygotes, l'excrétion urinaire de cystine est supérieure à 300-400mg/L par jour.

La lithiase et l'insuffisance rénale sont les formes cliniques de la cystinurie

- Atteinte de plusieurs transporteurs d'acides aminés :  
exp maladie d'Hartnup

Une maladie génétique rare liée au transport anormal des acides aminés neutres dans l'intestin et le rein (tryptophane, alanine, asparagine, glutamine, histidine, isoleucine, leucine, serine, valine, phénylalanine, thréonine, tyrosine).

Les patients présentent une atteinte neurologique, photosensibilité, manifestations oculaires.

Une exposition au soleil, la fièvre, certains médicaments, un stress émotionnel ou physique, peuvent déclencher la maladie, elle progresse alors pendant plusieurs jours voire pendant 1 à 4 semaines avant rémission spontanée.

Le diagnostic est posé devant une hyperaminoacidurie par chromatographie des acides aminés au niveau urinaire.

Mutation du gène SLC 6A 19 codant pour un transporteur d'Aa.

## Méthodes biologiques d'exploration

III-1- Tests d'orientation urinaires :

- Odeur des urines (très caractéristiques) :

Odeur de souris ou de moisissure = phénylcétonurie

Odeur de sirop d'érable ou de bouillon de viande = Leucinose

Odeur de beurre rance = Hyper méthioninémie

Odeur de pieds = acidurie isovalérique

- Réaction au chlorure ferrique:

Cette réaction détecte au niveau urinaire des acides  $\alpha$  cétoniques des acides aminés tels que :

- Phénylalanine, tyrosine → coloration verte

- Histidine → coloration bleue
- Réaction au DNPH : (2-4 dinitro phényl hydrazine)

Ce réactif donne un précipité jaune en présence des acides  $\alpha$  cétoniques :

Phénylalanine, tyrosine, acides aminés ramifiés.

- Réaction de Brandt : Rouge pourpre à framboise intense et stable : acides aminés ramifiés, homocystéine.
- Réaction de Spath et Barber : Rose à rouge = homocystéine.

## **Dosage quantitatif des acides aminés**

Les chromatographies des acides aminés dans le sang, les urines et le LCR ont pour but de rechercher des anomalies primitives ou secondaires.

- Il peut s'agir de chromatographie sur couche mince (CCM) : la plus simple, permet de séparer

des acides aminés en solution déposés sur un support poreux (une plaque de silice), le solvant organique migre par capillarité sur le support et solubilise les AA qui se déplacent plus ou moins rapidement en fonction de leurs propriétés (taille, polarité des radicaux...). Après révélation du chromatogramme on obtient des spots colorés (on utilise la ninhydrine, colorant spécifique des groupements terminaux des AA)

- La chromatographie d'échange d'ions couplés à une détection colorimétrique à deux longueurs d'onde (570 et 440 nm) après réaction avec la ninhydrine.
- Peuvent être dosés par la CPG, HPLC, la spectroscopie de masse étant la dernière technique mise en place pour la

détermination quantitative et complète des acides aminés dans tous les milieux biologiques, essentiellement rapide (3 minutes), en plus elle est adaptée pour la détermination du profil des acides aminés au cours du dépistage néonatal sur tache de sang.

Seul un petit nombre d'aminocidopathies se traduit par une anomalie isolée des acides aminés

(phénylcétonurie, tyrosinémie), alors il est nécessaire de déterminer spécifiquement l'acide aminé : phénylalanine, tyrosine.

Ces 2 acides aminés sont déterminés par technique fluorimétrique, cette méthode de dosage utilise la propriété de certaines molécules d'être fluorescente, cette fluorescence qui est proportionnelle à la concentration de la molécule.

## **PHENYLCETONURIE : (PCU)**

Il s'agit d'une maladie génétique assez fréquente due à un déficit total ou partiel d'une enzyme hépatique : phénylalanine hydroxylase, qui permet la transformation de la Phe en Tyr.

Il existe une variante de la PCU, appelée PCU maligne est due à un déficit en cofacteur de la phénylalanine hydroxylase : tétrahydrobioptérine.

Cette pathologie génétique est à TAR, le gène codant l'enzyme est porté sur le chromosome 12 (+ de 500 mutations).

Ce blocage entraîne une accumulation plasmatique de la Phe et la production excessive de métabolites à élimination urinaire tels que : acide phényl pyruvique, vu que la voie principale du métabolisme de la Phe est bloquée (hydroxylation de la Phe) alors que la voie accessoire (transamination de la Phe) est énormément sollicitée.

L'excès de phénylalanine est toxique pour le système nerveux central, dont les conséquences sont un retard mental, retard psychomoteur, convulsions, auto agressivité, épilepsie....

On retrouve chez la majorité des enfants atteints de cette affection, une hypo pigmentation (teint clair, cheveux et yeux clairs) ,qui s'explique par le défaut en tyrosine responsable du défaut en mélanines.

Le diagnostic de cette pathologie est purement biologique, il suffira de déterminer la phénylalanine sanguine par fluorimétrie, les valeurs physiologiques varient entre 10 – 40 mg/l.

Le traitement consiste en un régime pauvre en phénylalanine avec un apport quotidien de 250 – 500 mg/j, interdisant le lait et les produits laitiers, farine, pain, gâteaux, pâtes, riz, œufs et les viandes.

Les fruits et légumes sont à contrôler.

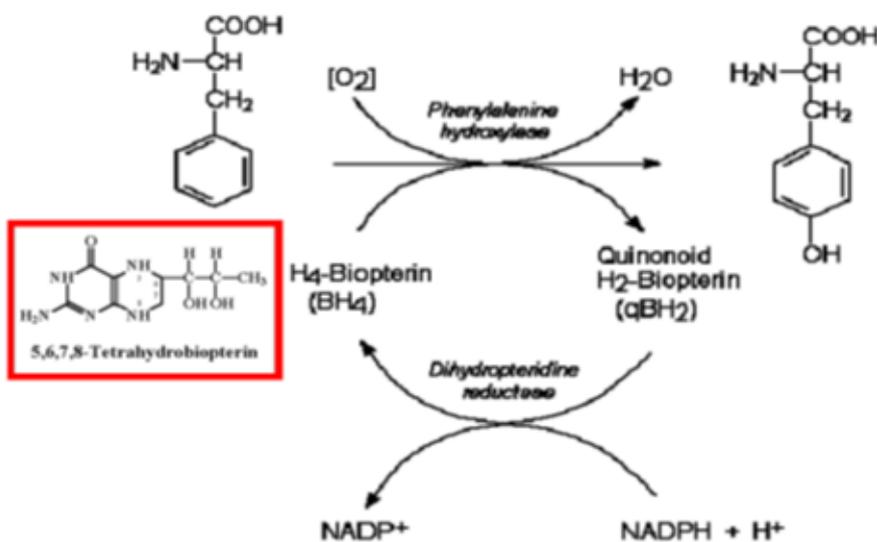


Figure1 : hydroxylation de la Phe en Tyr

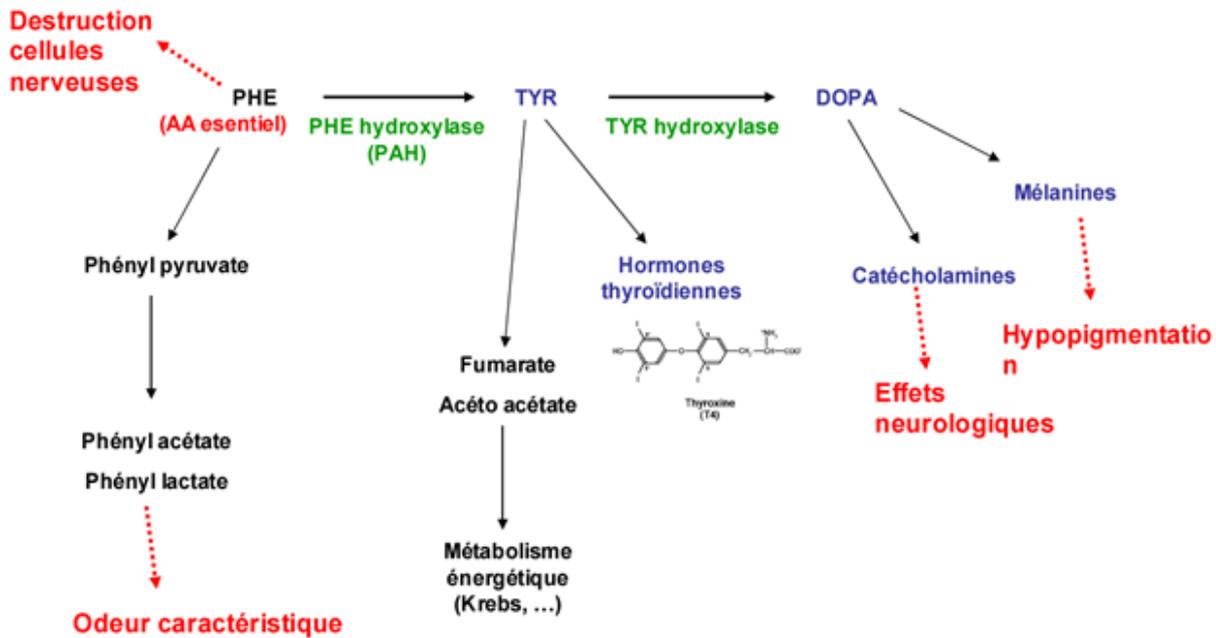


Figure 2 : métabolisme de la Phe



Dans les pays développés, la PCU a bénéficié depuis une trentaine d'années du dépistage néonatal systématique chez tous les nouveaux nés à j3 -j5 de vie ,ce qui a permis d'instaurer le traitement préventif de la PCU et d'assurer une vie quasi normale pour ces enfants.

## LA TYROSINEMIE

Il s'agit d'un groupe de pathologie concernant la voie du métabolisme de la tyrosine :

## ▪ Tyrosinémie de type 1 :

Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomale récessive, due à un déficit en fumarylacétate hydrolase hépatique.

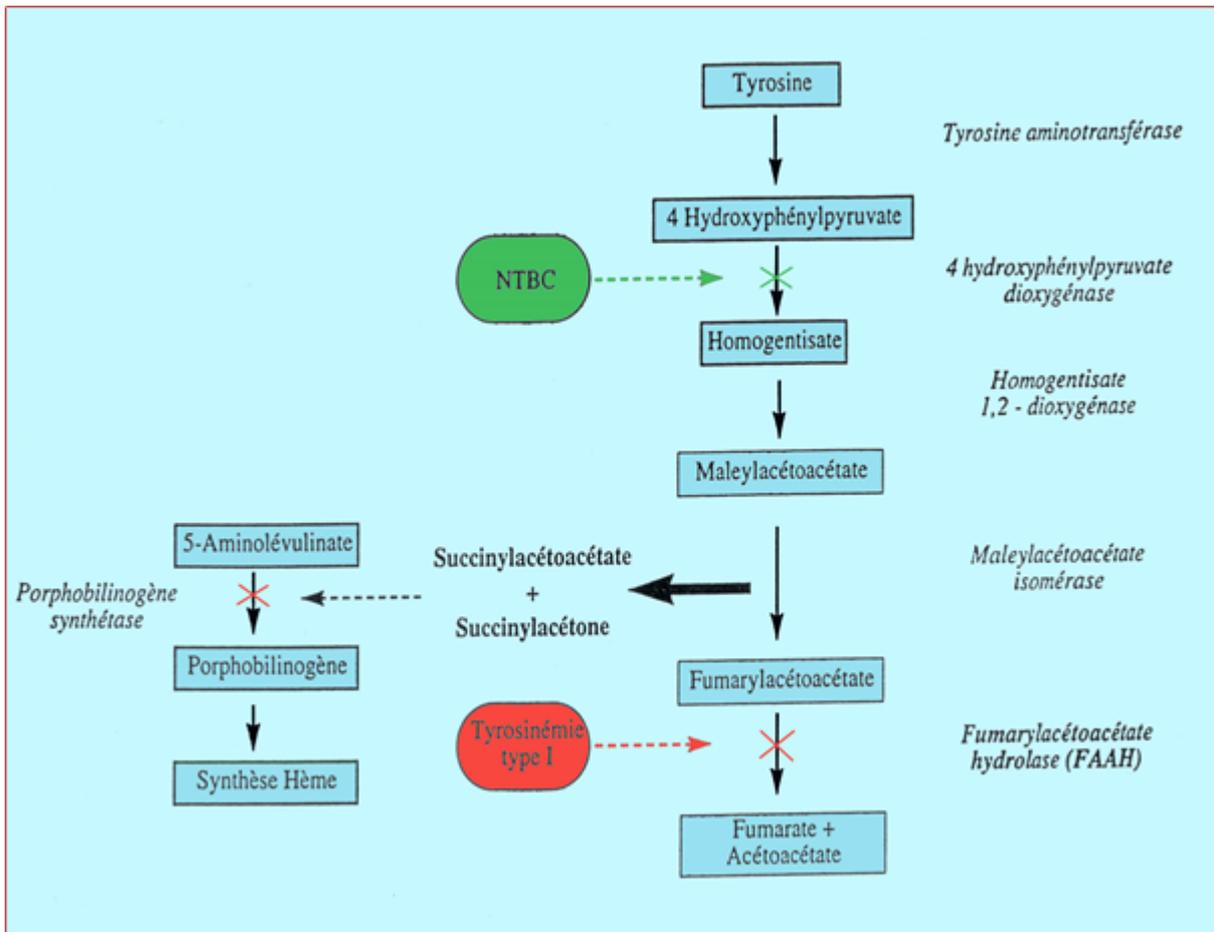
Elle se révèle par une insuffisance hépatique dès les premiers jours de vie, cholestase, hypoglycémie postprandiale, diarrhée, généralement les symptômes débutent après 15 jours de vie.

Sans traitement instauré rapidement, le patient évolue vers l'hépatocarcinome (décès durant la petite enfance).

Le diagnostic est posé devant la présence du succinyl acétone et acide delta aminolévulinique dans les urines, avec dans le sang une élévation de la tyrosine et de l'alpha foeto protéine.

Le traitement est aussi diététique, il repose sur une restriction en tyrosine et en phénylalanine, dans l'attente d'une transplantation hépatique.

Depuis quelques années, un nouveau traitement existe il s'agit du NTBC inhibiteur de la tyrosine oxydase qui supprime l'accumulation de composés toxiques en créant un bloc enzymatique fonctionnel plus proximal que cette voie métabolique, ce qui a permis de bouleverser le pronostic vital de ces patients.



▪ Tyrosinémie de type 2 :

Est une aminoacidopathie traitable due à un déficit en tyrosine aminotransférase hépatique responsable d'une tyrosinémie élevée.

Elle se révèle par atteinte oculaire (photophobie, larmoiement, kératite), atteinte cutanée, retard mental dans 50 % des cas.

Le diagnostic repose sur la détermination d'une tyrosinémie élevée.

Le traitement repose sur une restriction contrôlée en phénylalanine et en tyrosine.

▪ Tyrosinémie de type 3 :

Il s'agit d'une aminoacidopathie assez rare, due à un déficit en 4-hydroxy phényl pyruvate dioxygénase .

Le tableau clinique associe un retard de développement, des tremblements, agitations excessive.

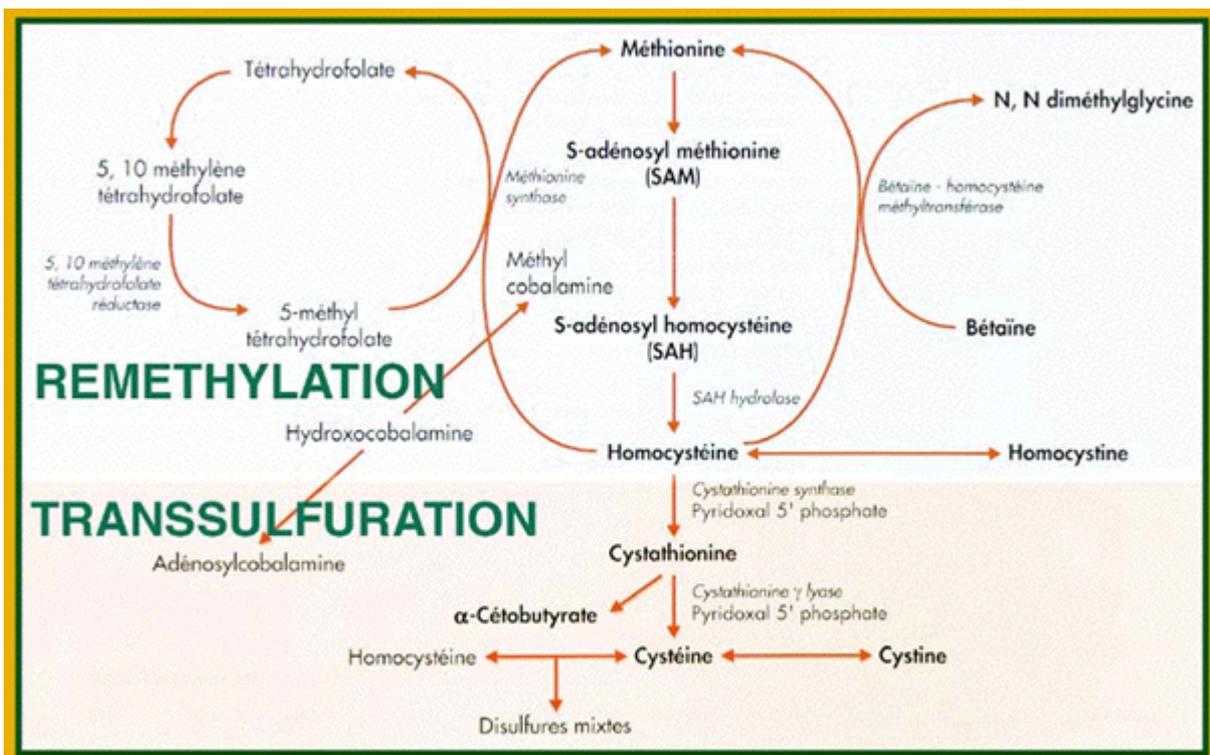
Le diagnostic est obtenu devant une tyrosinémie élevée associée à une excrétion urinaire élevée de 4-hydroxyphenylpyruvate, 4-hydroxyphenyllactate et de 4-hydroxyphenylacetate.

Le traitement consiste en une restriction en phénylalanine et en tyrosine.

## L'HOMOCYSTINURIE CLASSIQUE

Elle est due à un déficit en cystathionine béta synthétase (cbs) , enzyme hépatique du métabolisme de la méthionine ; à transmission autosomale récessive.

Normalement, l'enzyme CbS convertit l'homocystéine en cystathionine par la voie de transsulfuration du cycle de la méthionine, à l'aide du cofacteur pyridoxal 5-phosphate. Les deux autres cofacteurs impliqués dans la voie de reméthylation de la méthionine sont la vitamine B12 et l'acide folique.



Elle doit être évoquée devant un morphotype marfanoïde, une ectopie du cristallin, une myopie non familiale, une déformation osseuse, un accident vasculaire thrombotique artériel ou veineux, retard mental, troubles psychiatriques.

Le diagnostic repose sur la recherche d'une hyperhomocystéinémie.

il y a actuellement trois modalités de traitement reconnues. :

- personnes sensibles à la pyridoxine, le traitement inclut de la pyridoxine à doses pharmacologiques associée à des suppléments en acide folique et en vitamine B12.
- Chez les personnes ne répondant pas à la pyridoxine, le traitement recommandé est un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, combiné avec des suppléments en pyridoxine, acide folique et vitamine B12.

## **LA LEUCINOSE**

Ou maladie de sirop d'érable ou maple syrup urine disease, aminoacidopathie à transmission autosomale récessive.

Elle est due à un blocage enzymatique dans la décarboxylation oxydative des cétoacides obtenus par désamination des acides aminés ramifiés (alanine, valine, leucine, isoleucine) par déficit de l'alpha céto décarboxylase, responsable de l'accumulation dans les tissus des 3 acides aminés et de leurs céto acides correspondants.

La forme classique représente 90% des cas. L'activité enzymatique est en général comprise entre 0 et 2%.

Elle est caractérisée par l'installation progressive d'un coma néonatal avec des difficultés de succion, une anorexie, des vomissements, une somnolence et une aggravation inéluctable dans les 2 à 3 jours.

Les 10% de formes autres sont à révélation plus tardives et atypiques.

Il existe les formes dites « intermédiaires » avec retard psychomoteur et de croissance et d'autres « intermittentes » avec des formes de coma à répétition dans lesquelles les taux de leucine sont moins élevés.

Le traitement est aussi diététique en instaurant un régime pauvre en leucine.

---

## **Excipients pour pommades et suppositoires**

Une pommade est une préparation pharmaceutique (forme galénique) destinée à être appliquée sur la peau ou sur les muqueuses.

Un suppositoire (Abrv. Suppo) est une préparation pharmaceutique, de consistance solide, de forme conique ou ovoïde que l'on met dans l'anus soit pour faciliter les évacuations, soit pour faire absorber un médicament

### **Critères du choix de l'excipient dans la fabrication des pommades**

Dans la formulation d'une pommade, le choix de l'excipient est basé sur cinq critères:

- Bonne tolérance, et faible pouvoir allergisant
- Ils doivent faciliter la pénétration des principes actifs dans les tissus
- Ils doivent être suffisamment stables, et assurent une

bonne conservation

- Le cas de la non compatibilité du principe actif avec d'autres propriétés, il est évident qu'il soit lavable à l'eau et ne tache pas le linge
- Il faut qu'il soit en fin stérillisable

Les différents procédés de fabrication des pommades ont presque le même ordre chronologique:

- Pesée de la matière primaire, ensuite préparation des principales phases:

huileuse (Fusion) et aqueuse (Solubilisation), après formation de l'émulsion par mélange des phases (cas des pommades émulsionnées), et enfin, la finition par homogénéisation et affinage, désaération et refroidissement, et maturation.



## Les excipients pour suppositoire

Les excipients pour suppositoires doivent répondre à un certain nombre de critères:

- Innocuité et la bonne tolérance par la muqueuse rectale
- Inertie vis-à-vis les médicaments incorporés
- Consistance convenable
- Libération rapide et totale du médicament dans le rectum
- Bonne conservation

*Le facteur de déplacement*

Les suppositoires se préparent par la coulée d'une masse fondue dans des « Alvéoles » suivie d'un refroidissement avant démoulage. Ils sont donc répartis en volume, et le calcul de la quantité nécessaire de l'excipient nécessaire doit passer préalablement par la détermination du facteur de déplacement du principe actif incorporé. Le principe actif déplace d'une certaine quantité d'excipient correspond au volume occupé par lui même dans le suppositoire, et ceci et par rapport à des suppositoire d'excipient pur.

Le facteur de déplacement est par définition: le nombre de grammes d'excipient déplacés par un (1) gramme de principe actif, la masse nécessaire d'excipient étant donnée par la formule suivante:

$$M = F - f.S$$

*M: masse d'excipient à peser pour n suppositoires*

*F: masse de n suppositoires d'excipient pur f: facteur de déplacement du principe actif*

*S: Quantité de principe actif pour n suppositoires*

## ***Essais de suppositoires***

Les essais physiques regroupent essentiellement cinq types principaux:

Le contrôle organoleptique: les suppositoires doivent avoir un aspect homogène en surface et en profondeur

Uniformité de masse: on pèse individuellement 20 suppositoires, les poids individuels doivent être comprises dans des limites  $\pm 5\%$  du poids moyen, avec une tolérance de  $\pm 10\%$  pour 2 unités

Résistance à la rupture: cet essais est destiné à déterminer la résistance à la rupture des comprimés, mesurée principalement par la masse nécessaire pour la provoquer;

néanmoins, cet essai n'est pas adapté aux suppositoires à base d'excipient hydrophiles tels que le mélange *gélatine glycérol*

Temps de ramollissement:

Pour les suppositoires lipophiles, ayant une affinité pour les graisses, l'objet essentiel de cet essai est de déterminer en quelque sorte, dans des conditions définies, le temps que prend un suppositoire pour qu'il soit complètement ramolli, afin de ne plus offrir de résistance à une charge définie (tige de  $30 \pm 0,1$ g de poids)

Essai de désagrégation:

L'appareil utilisé pour ce type de tests, est composé d'un cylindre à paroi épaisse (généralement en verre ou en matière plastique), à l'intérieur duquel sont fixées 2 plaques de métal inox à l'aide de 3 crochets, et qui sont percées de trous de 4 mm de diamètre. Ces 2 plaques ont elle même un diamètre de 50 mm et sont à 30 mm de distance l'une de l'autre. Entre les deux plaques, on met un suppositoire, et on effectue ainsi 3 opérations dans 3 appareils simultanément. Les appareils sont placés dans de l'eau sous un température de:  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  retournés toutes les 10 mn.

30 mn, 60 mn sont des limites qui ne doivent pas être dépassées pour les

suppositoires à excipient gras, et à excipient hydrosoluble respectivement.

---

# Rôles des Arthropodes en

# parasitologie

Les arthropodes sont souvent des ectoparasites impliqués dans la dissémination d'agents infectieux pathogènes (vecteurs) ex: anophèle femelle et paludisme, phlébotomes et leishmaniose.

Les arthropodes sont :

- Hôtes intermédiaires (HI) ex: Cyclops et Bothriocéphale.
- Responsables directs d'affections: larves de mouches et myiases; sarcopte et gale.
- Venimeux: scorpions, araignées, hyménoptères (guêpes)
- Rôle de nuisance (piqûres douloureuses de certains insectes)

## Classification sommaire des arthropodes

Dans l'échelle zoologique les arthropodes débutent par des formes aquatiques et donnent ensuite des formes aériennes.

Parmi les *formes aquatiques*: Crustacés intéressent la parasitologie humaine avec le Cyclops (HI du Bothriocéphale de la filaire de Médine).

Les formes aériennes se divisent en deux groupes:

- Les arthropodes porteurs de chélicères: Chélicérates dont les Arachnides (4paires de pattes)
- Les arthropodes possesseurs d'antennes: les Antennates (3paires de pattes chez l'adulte)

## Classifications des espèces

Classe	Sous classe	Larves	nymphe	Exemple	Forme infestante	Pathogénie
<b>Arachnides</b>	Scorpions					
	Araignées					
	<b>Acariens *</b>	Hexapodes	octopodes	<b>Rougets:</b>	Larve: <i>Trombicula autumnalis</i>	Erythème automnal
				<b>Tique:</b>	<b>Inoxidés:</b> <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Ixodes ricinus</i>	Paralysie à tique Rickettsiose Fièvres boutonneuse méditerranéennes Maladie de Lyme
				<b>Argasidés:</b> <i>Ornithodoros erraticus</i> <i>Sarcoptes scabiei</i>	Fièvre récurrente espagnole et N.africaine La gale (*)	

(\*) La gale: agent de la gale: *Sarcoptes scabiei*  
(classification sur le tableau)

## Mode de contamination

La contamination est strictement interhumaine: elle est direct et se fait par transmission:

- Soit des larves ou des nymphes vivant à la surface de la peau.
- Soit par les femelles récemment fécondées, n'ayant pas encore pénétré dans l'épiderme.
- Soit par le linge et la literie.

## Traitement

- Il faut traiter le malade et son entourage;
- Il faut désinfecter les vêtements et la literie (par de la poudre insecticide)
- Benzoate de benzyle est le produit spécifique qui existe en préparation commerciale (ASCABIOL ®)

## Mode d'application

- Prendre un bain de 10 à 20 minutes avec savon blanc
- Badigeonner sur la peau encore humide l'ASCABIOL depuis

les oreilles jusqu'à la base du cou à l'aide d'une pinceau.

- Laisser sécher à l'air et faire un deuxième badigeonnage
- Rester 48 heures sans bain
- Refaire un badigeonnage après 2 jours

La guérison ne pourra être définitive qu'après au moins un mois d'arrêt complet du prurit.

<i>Classe</i>	<i>Sous classe</i>	<i>Ordres</i>	<i>groupe</i>	<i>Familles</i>	<i>Genres (Forme infestante)</i>	<i>Pathogénie</i>
---------------	--------------------	---------------	---------------	-----------------	----------------------------------	-------------------

Insectes	A métamorphose complète	Diptères	Nématocères	Culicidés	<i>Anopheles</i> <i>Culex</i> <i>Aedes</i>	Vecteur de paludisme+filariose à Wuchereria.B Vecteur de filariose à W.b + arboviroses Vecteur de la fièvre jaune (arbovirose)
				Psychodidés	<i>Phlébotomes</i>	Vecteurs de la leishmaniose (perniciosus ,papatsi)
				Simulidés	<i>Simulium</i>	Vecteur de l'Onchocercose (filaire O. v)
			Brachycères	Tabanides	<i>Tabanus</i>	Attaque le Bétail, piqûre douloureuse
					<i>Chrysops</i>	Vecteur de filariose africaine à Loa loa
				Mouches proprement dites	<u>Mouches piqueuses:</u> <i>Stomoxe</i> <i>Glossina</i> (M. Tsé tsé)	Vecteur du charbon Vecteur de la trypanosomiase africaine
	<u>Mouches non piqueuses:</u> <i>Calliphora</i> <i>Lucilia</i> <i>Chrysomyia</i> <i>Gastrophilus</i> <i>Oestrus</i> <i>Hypoderma</i>	Myiase facultative  Myiase obligatoire des plaies Myiase obligatoire intestinale Myiase obligatoire des orifices nasaux (M) Myiase obligatoire chez l'homme rampante sous cutanée				
	A métamorphose incomplète	Aphaniptères		<i>Pulex irritans</i> <i>Xenopsylla</i> <i>cheopis</i> <i>Ctenocephalus</i> <i>canis</i>	Peste ( <i>Yersinia pestis</i> chez l'homme) Peste du rat + typhus endémique bénin HI du tania du chien ( <i>Dipylidium canadium</i> )	
			Hémiptères	Cimicidés	<i>Cimex</i>	Rôle de nuisance
				Reduidés	<i>Triatoma megista</i> <i>Rhodnius prolixus</i> <i>Panstrongylus</i>	Les 3 espèces sont vectrices de la maladie de CHAGAS
		Anoploures		<i>Pediculus humanus</i> <i>capitis</i> <i>Pediculus humanus</i> <i>corporis</i>  <i>Phthirus pubis</i> <i>Phthirus</i> <i>inguinalis</i>	Pédiculose du cuir chevelu Fièvre récurrente cosmopolite (Borréliose) Typhus exanthématique (Rickettsiose) Phtiriase (vêtements, sexualité) Phtiriase	

# Classification sommaire des

# **insectes**

Les insectes se divisent en plusieurs ordres dont 2 intéressent la médecine:

Insectes à métamorphose complète:

- Diptères: moustiques ou mouches ayant une paire d'ailes
- Aphaniptères ou puces: n'ont pas d'ailes

Insectes à métamorphose incomplète:

- Hémiptères (punaises et réduves): possèdent 2 paires d'ailes
- Anoploures: ou poux; n'ont pas d'ailes.

Remarque:

Pour le traitement de la phtiriase et de pédiculose: poudre et lotions insecticides organophosphorées ou organochlorées comme HCH (hexachloro-cyclohexane) avec association évidemment des mesures d'hygiène et de prévention.

---

## **Virus de la marbrure de niébé**

Le virus de la marbrure du niébé (CPMV) a été la particule virale la plus étudiée dans le cadre d'un étalage polyvalent utilisant la conjugaison chimique. Le CPMV, de la famille des Comoviridae, est un virus non enveloppé avec un génome à ARN simple brin en deux parties (tableau 1). Chacune des deux molécules d'ARN génomique est encapsidée séparément dans des particules de virus individuelles avec des structures de capsid identiques (co-cristallisantes). Le produit du gène ARN 1 code pour la machinerie de réplication et est la plus grande des deux molécules d'ARN. L'ARN 2 code à la fois les

protéines de capsid et de mouvement (Lomonossoff et Johnson 1991, Stauffacher et al., 1987). L'encapsidation des deux molécules d'ARN de taille différente donne lieu à des particules de densités légèrement différentes, que l'on peut séparer en utilisant des gradients de saccharose ou de chlorure de césium, et sont par conséquent désignées sous le nom de compositions de milieu et de fond. Les capsides dépourvues d'ARN (qui constituent moins de 5% des particules de CPMV naturel) ont la densité la plus faible et sont appelées composants supérieurs (Bruening et Agrawal, 1967). Compte tenu de l'abondance relative de ces composants, le poids moléculaire moyen du CPMV isolé de son hôte (*Vigna unguiculata*) est de  $5.6 \times 10^6$  daltons. Des clones infectieux de l'ARN 1 et de l'ARN 2 sont disponibles, et permettent de réaliser des mutations dirigées vers le site ou des insertions peptidiques dans les protéines de capsid (Dessens et Lomonossoff, 1993, Lomonossoff 1996, Lin et al., 1996). Il est nécessaire d'avoir des copies d'ADNc à la fois de l'ARN1 (pCP1) et de l'ARN2 (pCP2) pour qu'une infection soit produite dans les plantes.

Table 1 Statistiques vitales sur le virus de la marbrure de niébé

			Capsid protein	
	No. of nucleo-		No. of amino	
RNA	tides	MW	acids	MW
RNA 1	5889	$2.01 \times 10^6$	L subunit 374	41,249
RNA 2	3481	$1.22 \times 10^6$	S subunit 213	23,708

Virus components	RNA	MW		
Top	None	$3.94 \times 10^6$		
Middle	RNA 2	$5.16 \times 10^6$		
Bottom	RNA 1	$5.98 \times 10^6$		

## Les protéines de la capsidie du CPMV

Les protéines de revêtement de la capsidie de CPMV sont produites sous la forme d'un polypeptide de fusion qui est séparé par clivage protéolytique, générant la petite sous-unité de 23 kDa et la grande sous-unité de 41 kDa. Soixante copies des deux grandes et petites sous-unités se réunissent pour former une capsidie icosaédrique qui entoure l'ARN génomique. La structure cristalline initiale a été observée à une résolution de 3,5 Å (Stauffer et al., 1987) puis plus tard raffinée à une résolution de 2,8 Å (Lin et al., 1999). Les capsides de CPMV ont un diamètre moyen de 30 nm, avec une épaisseur de capsidie de seulement 12 Å. La topologie de surface de la capsidie du CPMV est caractérisée par des protubérances aux axes de symétrie cinq et trois et une vallée au double axe de symétrie (figure 3).

La structure secondaire de la capsidie CPMV est dominée par des domaines  $\beta$ -sandwich non homologue, deux dans la grande sous-unité et un dans la petite sous-unité. Les capsides CPMV ont un réseau de surface pseudo-T = 3, dans lequel chaque domaine  $\beta$ -sandwich occupe la position spatialement équivalente dans une capsidie T = 3. Le seul domaine de la petite sous-unité se regroupe autour de l'axe de symétrie quintuple, alors que les deux domaines de la grande sous-unité sont regroupés au double axe de symétrie (figure 3). Ce type d'information structurale détaillée est essentiel pour comprendre comment l'environnement local d'un acide aminé affecte sa réactivité et est la principale raison pour laquelle seules les

particules de virus qui ont été caractérisées par la cristallographie des rayons X ont été choisies pour l'exploitation chimique.

## Propriétés physiques du CPMV

Le CPMV présente également la plupart des autres caractéristiques avantageuses énumérées ci-dessus pour les virus chimiquement adaptés. Comme le virus se propage efficacement dans les plantes, la mise à l'échelle est relativement facile: on peut isoler des quantités de particules de gramme à partir d'un kilogramme de tissu de feuille infecté (Lomonossoff et Johnson, 1991). Les particules de virus CPMV sont assez stables dans une large gamme de conditions de pH et de température; par exemple, les particules de CPMV restent inchangées à 60 ° C pendant au moins 1 h et les capsides restent stables dans un intervalle de pH de 2 à 12 (Virudachalam et Harrington, 1985). En plus du faible pourcentage de capsides dépourvu d'ARN produit pendant l'infection, il est possible de faire des capsides vides de CPMV en hydrolysant l'ARN (Ochoa et al., 2006). Des méthodes d'attachements covalents aux surfaces intérieure et extérieure du CPMV sont donc utiles pour conférer les fonctions souhaitées à cette plate-forme de départ robuste.

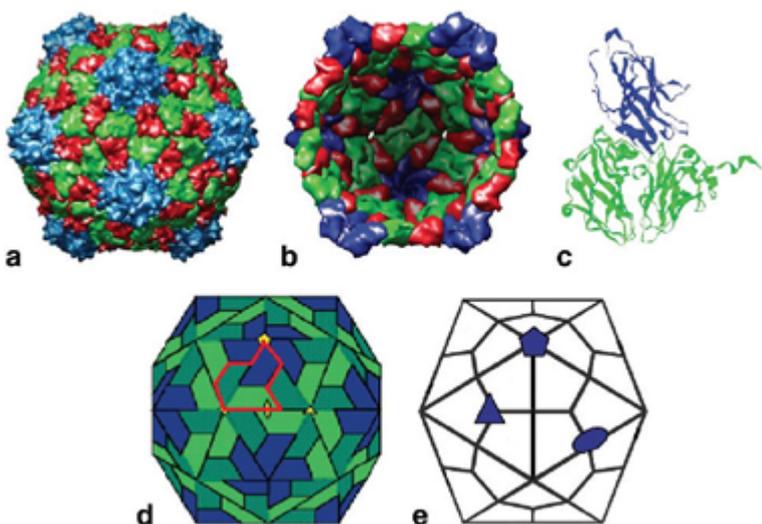


Figure. Structure du Virus de la marbrure de niébé (Shepherd

et al., 2006, Lin et al., 1999): modèle de remplissage 3D montrant la surface extérieure (petite sous-unité en bleu et les domaines de la sous-unité en vert et rouge) ; b surface intérieure; c unité asymétrique de CPMV (petite sous-unité en bleu, grande sous-unité en vert); d organisation de la sous-unité, avec l'unité asymétrique décrite en rouge; deux axes de symétrie de l'icosaèdre (double ovale bleu), triple (triangle bleu) et quintuple (pentagone bleu)

---

# Types de comprimés en Pharmacie Galénique

Les comprimés effervescents

Ils sont dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration, l'effervescence est obtenue par action de l'eau sur un mélange d'acide citrique ou d'acide tartrique et un carbonate ou bicarbonate qui se traduit par un dégagement de  $\text{CO}_2$  dans un milieu aqueux (humidité < 40% température < 20°C)

Le grain pour comprimé est préparé :

- Soit par voie sèche
- Au moyen d'un liquide de mouillage non aqueux
- Séparément : un grain contenant l'Ac l'autre le carbonate

Les comprimés solubles :

Ils sont nus ou pelliculés, dissouts dans l'eau avant administration agit plus vite que le comprimé effervescent

Les comprimés dispersibles :

Nus ou pelliculés dispersés dans l'eau avant l'administration

Les comprimés utilisés dans la cavité buccale :

- Tablettes à sucer
- Comprimés sublinguaux
- Comprimés muco-adhésifs
- Comprimés à croquer

Les comprimés gastrorésistants :

Ou entérosolubles, comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'acidité du suc gastrique et à libérer le ou les PA dans l'intestin (lorsqu'il est irritant ou gastrosensible). Ils sont obtenus en enveloppant le comprimé nus ou les granulés qui les composent d'un enrobage gastrorésistant qui est le plus souvent l'acétophtalate de cellulose en milieu organique.

Les comprimés à libération prolongée :

- Libération accélérée : comprimé effervescent, soluble dispersibles
  - Libération différée : comprimé gastrorésistant
  - Libération ralentie
  - Libération répétée : une dose rapide, une dose lente (comprimés multicouche)
  - Libération prolongée cas des comprimés matrices
-

# Médicament Générique – Précautions d'Emploi

Qu'elles soient liées à la forme galénique ou aux excipients, de telles variations sont le plus souvent sans conséquences, en particulier lorsqu'il s'agit de débiter un traitement ou de prendre des médicaments de manière intermittente, pour soulager des douleurs, par exemple. En revanche, en cas de traitement prolongé requérant un ajustement précis des doses, le remplacement d'un médicament par son générique peut modifier l'équilibre thérapeutique. Les risques sont plus grands dans le cas des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite, c'est-à-dire dont la dose thérapeutique est proche de la dose toxique. Il en est ainsi de plusieurs antiépileptiques, des anticoagulants oraux et d'autres médicaments comme la digitaline, ou la théophylline. Lors d'une substitution, une vigilance particulière est nécessaire pour adapter la posologie, vigilance qui est d'ailleurs toujours de mise pour ces médicaments à marge thérapeutique étroite.

Plus délicate est la question des excipients dits à « effets notoires ». Selon l'article R 5143-10 du Code de la santé publique, il s'agit d'excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients. Le répertoire des groupes génériques, publié au Journal officiel du 7 juillet 1998 et modifié régulièrement, dresse une liste de ces excipients à effets notoires (E.E.N.), parmi lesquels le lactose, l'huile d'arachide, l'amidon de blé, l'acide benzoïque... L'allergie est le premier effet redouté. Il peut s'agir, par exemple, d'une intolérance au lactose, contenu dans de nombreuses spécialités, ou de réactions anaphylactiques à l'arachide. Les personnes exposées à de telles réactions connaissent en principe leur risque allergique et l'ont signalé à leur médecin. En préambule au

répertoire des génériques, l'Afssaps recommande néanmoins aux pharmaciens de ne pas introduire de nouvel E.E.N. lors d'une substitution, pour éviter ces accidents. Ainsi, un médicament sans E.E.N. ne doit être remplacé que par un générique n'en contenant pas lui-même, tandis qu'une spécialité contenant un E.E.N. doit être remplacée par un générique dépourvu d'E.E.N. ou contenant le même E.E.N.

Mais plus que les allergies à des excipients qui sont, pour la plupart, largement répandus parmi les médicaments non génériques ou les additifs alimentaires, ce sont les risques de confusion ou de mauvaise observance qui peuvent inquiéter. La majorité des génériques sont commercialisés sous leur dénomination commune internationale. Or, même si elles sont loin d'approcher la complexité des formules chimiques des molécules, les D.C.I., attribuées par l'Organisation mondiale de la santé, sont plus difficiles à mémoriser que les noms de spécialité. Ainsi, le Mopral<sup>®</sup> devient oméprazole, le Diantalvic<sup>®</sup> devient dextropropoxyphène-paracétamol, et l'Augmentin<sup>®</sup> amoxicilline-acide clavulinique. Le patient se trouve confronté à des médicaments qui n'ont pas la même forme, la même couleur, le même emballage, ni le même nom que ceux dont il avait l'habitude. Si ce changement est facile à surmonter pour des personnes jeunes prenant un seul médicament, il est une source d'erreurs pour les patients âgés, souvent contraints de gérer des ordonnances chargées d'une demi-douzaine de produits. Le risque de consommer sa spécialité habituelle en même temps que le générique n'est pas exclu, surtout lorsque le pharmacien, en exerçant son droit de substitution, a modifié le nom du médicament prescrit. À cet égard, la prescription en D.C.I. offre l'avantage de maintenir une certaine cohérence en permettant la délivrance d'un médicament qui porte le même nom que celui figurant sur l'ordonnance. Mais elle ne résout pas le problème de la multiplicité des génériques et de la complexité de leurs noms, d'autant que certains sont commercialisés sous des noms de fantaisie. Le souci de ne pas dérouter les patients âgés

devrait conduire médecins et pharmaciens à une certaine prudence, en évitant de bouleverser les ordonnances du jour au lendemain. Il existe déjà pour chaque médicament princeps passé dans le domaine public un nombre élevé de génériques « équivalents ». Aussi, pour les traitements au long cours, le pharmacien lui-même devrait-il éviter de passer d'un générique à l'autre lors du renouvellement des ordonnances, afin de ne pas exposer le patient à des variations pharmacologiques, même minimes.

Il sera difficile enfin pour les malades de se rappeler le nom des médicaments prescrits en D.C.I. Les médecins eux-mêmes devront réaliser de sérieux efforts d'adaptation, à la fois pour mémoriser les noms à rallonge des molécules, auparavant peu utilisés, et pour maîtriser les nouvelles règles de prescription. Sur l'ordonnance devront figurer certaines informations auparavant implicites : la D.C.I. du ou des principes actifs, leur dosage, la voie d'administration et la forme pharmaceutique, la posologie et, si nécessaire, le mode d'emploi du médicament. S'il peut se révéler à terme un moyen d'améliorer les prescriptions, en reflétant clairement la composition des médicaments et en affranchissant le prescripteur des pressions commerciales – qui se reporteront sur les pharmaciens -, pour l'heure, l'usage des D.C.I. complique la tâche des médecins et requiert des aides, que ce soit sous la forme de logiciels transcrivant la spécialité en D.C.I. ou, plus simplement, du répertoire des génériques consultable sur le site Internet de l'Afssaps ou des aides-mémoire fournis par les caisses d'assurance-maladie.

---

# Précautions à prendre pour un prélèvement opothérapique

Un prélèvement opothérapique doit répondre à certains critères avant d'être mis en forme galénique finale. Ces précautions sont capitales dans le cadre de traitement des matières primaires car la sensibilité de ce dernier vocable vis-à-vis des agents extérieurs constitue une barrière affectant la qualité et/ou la quantité des substances actives.

D'abord : épluchage et dégraissage pour éliminer les tissus conjonctifs fibreux, musculaires, ou graisseux, ceci est fait rapidement après l'abattage et le contrôle sanitaire. Ensuite vient la stabilisation par congélation à  $-30^{\circ}\text{C}$  elle doit être ainsi précoce rapide et surtout profonde. Cependant toute décongélation qui se produisant après est à éviter soigneusement car elle pourra être responsable à des transformations graves telles que autolyse, fermentation et putréfaction. La mort des tissus suit d'une façon retardée la mort de l'animal, les cellules de l'organe continuent à vivre un laps de temps plus au moins court peu après, elle meurent et rejoindront leur cycle de fermentation, en effet le premier changement aperçu étant le virage du PH vers l'acidité, il est aussitôt préconisé d'accompagner les échanges cellulaires anarchiques d'une mise en action « in situ » des diastases surtout protéolytiques qui vont favoriser un développement extrême des microbes et dégrader d'une autre part certaines substance hormonales contenues dans la glande. Les microbes devront être détruits car ils constituent une source de toxicité par la production des acides aminés toxiques.

## La mise en forme galénique

Les organes ne s'emploient plus sous leur forme de pulpe fraîche, mais sont utilisés soit après dessiccation sous forme

de poudre et de formes dérivées: comprimés gélules, soit sous formes d'extraits buvables, ou injectables; soit plus en plus sous forme de préparations d'hormones purifiées.

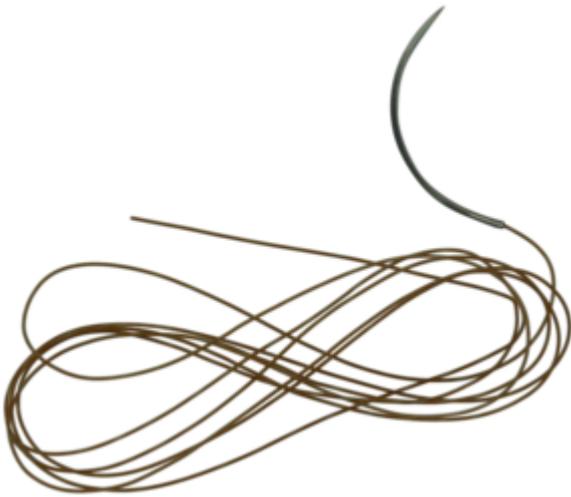
La mise en forme galénique doit tenir compte de la fragilité du produit:

- sensibilité à la chaleur (en général  $< 80^{\circ}\text{C}$ );
- sensibilité à certains solvants organiques ou produits protéiques;
- dénaturation par les enzymes présentes dans la matière vivante

---

## Préparation et Conservation du Catgut

La contamination fréquente du matériel de production du Catgut par des spores pathogène, notamment par le charbon et le tétanos, limite son utilisation dans un cadre très rigoureux d'asepsie. Après avoir trié les lanières, on effectue un calibrage suivi d'une coupure en morceaux de 1,6 à 2,5 m ou même jusqu'à 5 m, ces derniers vont être réunis en paquets puis subissent: un Tordage, Blanchissement dans des vapeurs d'anhydride sulfureux, séchage durant plusieurs semaines à  $25^{\circ}\text{C}$ . Le polissage vient ainsi en dernier et se fait à la pierre ponce puis avec un chiffon de laine, l'ensemble étant imprégné d'un mélange de poudre de pierre ponce ultrafine qui lui donnera ensuite l'aspect brillant (éther de pétrole, d'huile, de vaseline ou de paraffine).



### Catgut chirurgical

Le classement des Catguts se fait à la base de leur diamètres exprimés en nombre de 10ème de millimètres ou par des numéros conventionnels: 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5,6

L'étape suivante est celle de la dispensation qui consiste à faire débarrasser les Catgut des savons alcalins, par procédé classique: un simple passage dans de l'alcool 95c sous une température de 60°C, durant cette phase on ajoute de l'iode (0,1- 0,2%) afin d'effectuer une première stérilisation.

Enrouler les cordes sur des bobines ou des codes en verre c'est la dernière phase du cycle, et c'est sous cette forme les cordes à Catguts sont envoyées au labos de stérilisation et de conditionnement.

## **La préparation du Catgut chirurgical**

Elle est essentiellement stérilisante, par chaleur sèche ou par émerson dans une solution d'iode à 1% durant 8 à 14 jours, après celle-là on transporte le catgut dans un bain alcool-glycériné on laisse 24H.

# Conservation du Catgut

Conservés dans de l'alcool, pendant une durée longue, les catguts deviennent ainsi cassants moins facilement résorbables, pouvant être maintenus dans un état solide ou liquide, en présence d'un conservateur antimicrobien en dehors de tout ATB.

---

# Le Cannabis peut-t-il traiter les crises d'épilepsie

**De nouvelles preuves suggèrent qu'un produit chimique dérivé de la marijuana peut être un traitement efficace pour les patients présentant des formes d'épilepsie pharmacorésistantes.**

Charlotte Figi, une jeune fille de huit ans du Colorado souffrant du syndrome de Dravet, une forme rare et débilitante d'épilepsie, quand elle a commencé à consommer du cannabis, ces crises ont diminué de manière spectaculaire . Aujourd'hui, de nouvelles recherches scientifiques démontrent que le cannabis peut être un traitement efficace pour un tiers des patients atteints d'épilepsie qui, comme Charlotte, ont une forme de la maladie résistante au traitement.

Le mois dernier, Orrin Devinsky, neurologue du Langone Medical Center de l'Université de New York, et ses collègues de plusieurs centres de recherche ont publié les résultats de la plus grande étude menée à ce jour sur un médicament à base de

cannabis pour l'épilepsie résistante au traitement dans The Lancet Neurology. Les chercheurs ont traité 162 patients avec un extrait de 99 pour cent de cannabidiol (CBD), un produit chimique non psychoactif dans la marijuana, et les ont surveillés pendant 12 semaines. Ce traitement a été donné en complément avec les médicaments existants dans le traitement des patients et l'essai était ouvert (tout le monde savait ce qu'ils recevaient).

Les chercheurs ont rapporté que l'intervention a réduit les convulsions motrices à un taux similaire aux médicaments existants (une médiane de 36,5 %) et 2 pour cent des patients sont devenus complètement sans convulsions. En outre, 79 pour cent des patients ont signalé des effets indésirables tels que la somnolence, la diarrhée et la fatigue, bien que seulement 3 pour cent ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables.

«J'ai été un peu surpris que le nombre global d'effets secondaires était assez élevé, mais il semble que la plupart d'entre eux ne sont pas assez que les patients ont dû sortir de la médication», explique Kevin Chapman, neurologie et professeur de pédiatrie à l'Université de Colorado School of Medicine qui n'a pas participé à l'étude. «Je pense que [cette étude] fournit de bonnes données pour montrer qu'il est relativement sûr – les effets indésirables étaient surtout doux et [bien] il y avait de graves effets indésirables, il est toujours difficile de savoir dans une telle population réfractaire si cela aurait eu lieu de toute façon. »

## **Intérêt pharmacologique du CBD**

Les histoires sur les capacités du cannabis pour atténuer les crises épileptiques ont été environ il y a 150 ans, mais l'intérêt pour la marijuana médicale a fortement augmenté au cours de la dernière décennie à l'aide de campagnes de légalisation. En particulier, les patients et les

scientifiques ont commencé à se concentrer sur les avantages potentiels de la CBD, l'un des principaux composés dans le cannabis. Contrairement au tétrahydrocannabinol (THC) qui est responsable de ses effets euphoriques, le CBD ne provoque pas un risque «élevé» ou pose le même type de risque que les chercheurs ont identifié pour le THC, comme la toxicomanie et la déficience cognitive. Au contraire, des études ont montré qu'il peut agir comme un anticonvulsivant et peut même avoir des effets antipsychotiques.

L'essai dirigé par Devinsky est actuellement l'évaluation la plus robuste de l'effet de la CBD sur l'épilepsie (les études antérieures incluaient moins de 20 patients) mais de nombreuses questions subsistent. Kamil Detyniecki et Lawrence Hirsch, neurologues de l'École de médecine de l'Université de Yale, qui ont participé à la recherche, ont décrit les principales limites de l'étude, notamment les effets possibles du placebo et les interactions médicamenteuses .

Puisque l'essai était ouvert et sans groupe témoin, une préoccupation principale est l'effet placebo, que des études antérieures ont montré pourrait être particulièrement forte avec des produits à base de marijuana. Par exemple, une étude menée plus tôt en 2015 par Chapman et son groupe à l'Université du Colorado a révélé que 47 pour cent des patients dont les familles avaient déménagé au Colorado pour le traitement de l'épilepsie à base de cannabis avaient rapporté une amélioration, comparativement à 22 pour cent chez les personnes qui vivaient déjà là .

## **Interactions médicamenteuses**

L'autre problème majeur est la possibilité d'interactions médicamenteuses – parce que la CBD est un puissant inhibiteur enzymatique du foie, il peut augmenter la concentration d'autres médicaments dans le corps. Cela signifie que, lorsqu'ils sont administrés avec d'autres composés, les effets

consécutifs sur les patients peuvent être dus à l'exposition accrue à ces autres médicaments plutôt que le CBD lui-même.

Malgré ces limites, les deux auteurs du document sont d'accord sur le fait que l'étude est une étape importante dans l'établissement du CBD comme un traitement sûr et efficace contre l'épilepsie. « C'est une première étape, et c'est génial, » dit Detyniecki. Malgré le grand nombre d'événements indésirables, il dit que globalement «il n'y avait pas d'effets secondaires surprenants – nous pouvons conclure que CBD semble être sûr à court terme.

Les preuves suggérant que la CBD est efficace contre l'épilepsie résistante au traitement peuvent être en croissance, mais les scientifiques savent encore très peu comment cela fonctionne – autre que la probabilité qu'il est «complètement différent de tout autre médicament contre les crises épileptiques que nous connaissons», comme le dit Devinsky. Les chercheurs, y compris ceux qui ont participé à l'étude publiée en décembre dernier, espèrent remédier à ces limites dans les essais cliniques aveugles et contrôlés par placebo qui mettent à l'essai le CBD chez les patients atteints du syndrome de Dravet ainsi que le syndrome de Lennox-Gastaut, une autre forme d'épilepsie pharmacorésistante.

Entre temps, la plupart des cliniciens et des chercheurs, y compris ceux impliqués dans le procès, conseillent un «optimisme prudent» quant à l'utilisation de la CBD comme un traitement d'épilepsie.

«Je pense que si l'enfant a essayé plusieurs médicaments standard et que l'épilepsie est encore sévère et nuisible à la qualité de vie, les risques du CBD sont faibles, a déclaré Devinsky. «Le cannabis est peut-être le traitement nécessaire pour une poignée de personnes atteintes d'épilepsie, mais pour l'instant, les patients doivent être patients afin de laisser la recherche trancher dans le proche avenir.

---

# Le Pancréas Artificiel est arrivé!

Un dispositif qui régule de façon autonome les taux de glucose dans le sang est en phase finale avant une disponibilité généralisée sur le marché américain.

Les diabétiques de type 1, qui ne produisent pas l'hormone insuline, doivent être vigilants quant à leur glycémie (sucre). La glycémie chronique élevée, qui résulte de trop peu d'insuline, peut conduire à des dommages aux nerfs et aux organes; De faibles niveaux peuvent provoquer des convulsions ou la mort.

La règle actuelle indispensable dans les soins implique un moniteur de glucose qui fonctionne de façon continue (un capteur inséré sous la peau), une pompe à insuline (un dispositif portable pouvant être programmé pour libérer des quantités variables d'insuline) ce qui nécessite beaucoup d'attention du côté de l'utilisateur pour éviter des erreurs de programmation.

## Les dernières recherches

Les chercheurs ont travaillé à rendre les choses plus faciles pour les patients en intégrant et en automatisant le processus impliquant ces étapes. Le résultat final – le pancréas artificiel – est un système qui peut déterminer combien d'insuline le corps a besoin en temps quasi réel et ensuite livrer cette quantité au corps. «Le pancréas artificiel nous permettra de vivre une vie presque normale jusqu'à ce qu'il y aura un remède», explique Kelly Dunkling Reilly, une infirmière autorisée et éducatrice certifiée du diabète qui a

été un sujet dans un récent essai clinique de la société Bêta-Bionique Boston, le pancréas iLet . «Pour la première fois au cours de mes 24 ans de diabète, j'ai pu exercer chaque fois que je voulais et travailler avec mes patients sans la peur constante de l'hypoglycémie.» Après plus d'une décennie de développement, plusieurs projets de pancréas artificiel se déplacent dans la finale Avant qu'ils ne deviennent largement disponibles.

1. En juin, le fabricant de dispositifs médicaux Medtronic a déposé une demande d'homologation préalable à la Food and Drug Administration pour une «boucle fermée hybride» – une pompe à insuline qui analyse les données d'un moniteur de glucose continu et ajuste automatiquement les taux d'insuline. Pour introduire des doses d'insuline en prenant en compte les repas. Une étude qui a suivi 124 participants diabétiques utilisant le dispositif Medtronic enveloppé en mai et a montré que le système était sûr et pourrait déterminer de façon autonome les doses.
2. L'un des plus importants essais cliniques lancés jusqu'ici au début de l'année avec 240 patients basés aux États-Unis et en Europe. Dirigé par des chercheurs de l'Université de Virginie et de l'Université de Harvard, avec un consortium d'organisations, l'essai permettra de tester la sécurité et l'efficacité d'un système composé d'une pompe à insuline, un moniteur de glucose continue et un smartphone. Le smartphone est basé sur un algorithme pour analyser les lectures de sucre dans le sang, puis donne des instructions à la pompe sur la quantité d'insuline à libérer. Deux algorithmes différents seront testés.

# iLet par Beta Bionics

1. Beta Bionics travaille sur un dispositif (ci-dessus) qui est capable d'administrer à la fois l'insuline et le glucagon, l'hormone qui augmente la glycémie. Avec les données d'un moniteur de glucose continu, son algorithme décide quelle hormone à libérer et combien. « L'utilisation à la fois d'insuline et de glucagon permet un contrôle plus étroit de la glycémie », a déclaré le PDG Edward Damiano. Il espère commencer les essais cliniques à la mi-2017. Une version à insuline pourrait être approuvée dès 2018.