



**MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE,
DE LA JEUNESSE
ET DES SPORTS**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Concours externe du Capet et Cafep-Capet

Section biotechnologies option biochimie - génie biologique

Exemple de sujet n°1 pour l'épreuve écrite disciplinaire

À compter de la session 2022, les épreuves du concours externe du Capet et du Cafep-Capet sont modifiées. [L'arrêté du 25 janvier 2021](#), publié au journal officiel du 29 janvier 2021, fixe les modalités d'organisation du concours et décrit le nouveau schéma des épreuves.

Diabète et insulinothérapie

Les diabètes 'sucrés' sont des maladies métaboliques chroniques dont la prévalence mondiale a presque doublé depuis 1980 pour atteindre 8,5 % de la population adulte en 2016. La prise en charge des patients souffrant de diabète de type 1 (précédemment connu sous le nom de « insulino-dépendant ») repose principalement sur un traitement pharmacologique comprenant une insulinothérapie. Pour le diabète de type 2 (précédemment connu sous le nom de « non insulino-dépendant »), l'insulinothérapie est nécessaire après dix à quinze ans d'évolution.

L'insuline humaine recombinante est le premier médicament issu des biotechnologies. Le gène de l'insuline a été cloné en 1978 chez *Escherichia coli* puis la molécule a été commercialisée à partir de 1982.

Face aux enjeux socio-économiques et de santé publique, de nouvelles pistes de production d'insulines recombinantes ont été explorées afin d'offrir un traitement permettant de se rapprocher de l'insulinosécrétion physiologique.

Après avoir présenté les diabètes sucrés et les rôles de l'insuline dans l'homéostasie, le candidat s'attachera à exposer puis à comparer les stratégies de production d'une insuline recombinante et de ses analogues pour un usage thérapeutique. Le développement structuré et argumenté reposera notamment sur l'exploitation des documents et inclura une discussion sur les enjeux sociétaux associés à la lutte contre le diabète et leur prise en charge.

DOCUMENTS :

- **DOCUMENT 1 :** Les caractéristiques structurales et pharmacocinétiques de l'insuline et de ses analogues

Source : d'après la revue Sang thrombose et vaisseaux du 5 mai 2007

http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/les_analogues_de_linsuline_mise_au_point_274300/article.phtml?tab=texte

- **DOCUMENT 2 :** Comparaison des systèmes de production de l'insuline humaine recombinante

Source : d'après « Cell factories for insulin production » de la revue Microbial Cell Factories 2014, 13 :141

<http://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-014-0141-0>

- **DOCUMENT 3 :** Diabète de type 1 : coût des traitements et pistes de prévention

Sources :

- Gardier Stéphanie, « Diabète : des patients dénoncent le prix des traitements », Le Figaro, N°23460, 20/01/2020, p 15-16.
- <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1>

DOCUMENT 1 : Les caractéristiques structurales et pharmacocinétiques de l'insuline et de ses analogues

		Modifications	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action	Affinité pour le récepteur de l'insuline (%)
Insuline ordinaire		-	30 à 60 min	60 à 120 min	8 à 10 h	100
Analogues rapides	Lispro	<i>Inversions</i> B28 Pro → Lys B29 Lys → Pro	5 à 15 min	30 à 90 min	4 à 5 h	84 ± 6
	Aspart	<i>Substitution</i> B28 Pro → Asp	5 à 15 min	30 à 90 min	4 à 5 h	92 ± 6
Analogues lents	NPH	Insuline + excipients (protamine et zinc)	2 à 4 h	4 à 8 h	12 à 18 h	100
	Glargine	<i>Substitution</i> A21 Asn → Gly Ajout d'Arg en B31 et B32	2 à 4 h	-	20 à 24 h	86 ± 3
	Détémir	Greffe d'un acide myristique en B29	2 à 4 h	-	12 à 23 h (dose dépendant)	46 ± 5

DOCUMENT 2 : Comparaison des systèmes de production d'insuline humaine recombinante

Source	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Pichia pastoris</i>
Destination of product	Cytoplasm	Secreted	Secreted	Secreted
Biomass cell dry weight (g.L ⁻¹)	80 In bioreactor with fed-batch culture	1,2 In shake flask with batch culture	5 In shake flask with batch culture	59 In bioreactor with fed-batch culture
Typical spec. growth rate (h ⁻¹)	0,08 - 0,12	Not specified	< 0,33	< 0,03
Typical spec. production rate (mg.Gh ⁻¹)	14,2	3,4	0,21	0,375
Product concentration (g/L)	4,34	0,009	0,075	3,075
Productivity (mg.L ⁻¹ .h ⁻¹)	1,085	4,01	1,04	17

DOCUMENT 3 :

Extrait de « Diabète : des patients dénoncent le prix des traitements »

Le brevet de l'insuline a été cédé pour un dollar symbolique par ses découvreurs. Près d'un siècle plus tard, l'esprit altruiste de Frederick Banting et de ses collègues semble tombé aux oubliettes. Dans *Diabétiquement vôtre* (Éd. Le Livre de poche), Bertrand Burgalat cite en exemple la Lantus®, une insuline glargine (un analogue de l'insuline humaine d'action lente) qui aurait rapporté près de 6,3 milliards d'euros à Sanofi en 2014, soit 19% de son chiffre d'affaires. Lors de sa mise sur le marché, en 2003, le prix de la Lantus était 50% plus élevé que celui de l'insuline alors principalement prescrite. La Haute Autorité de santé (HAS) a pourtant jugé au final que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la Lantus était «inexistante». Comment donc expliquer un tel prix? « J'imagine par les coûts de recherche et développement », lâche, un brin agacé, un chargé du service de communication de Sanofi interrogé sur le sujet.

Gardier Stéphanie, « Diabète : des patients dénoncent le prix des traitements », *Le Figaro*, No23460, 20/01/2020, p 15-16.

Extrait Les enjeux de la recherche sur le diabète de type 1

De nombreuses équipes de recherche, en particulier à l'Inserm, se consacrent à l'**identification des facteurs de risque environnementaux** associés au diabète, afin qu'il devienne possible de mettre en place des mesures de prévention. La piste la plus solide est actuellement celle des infections par certains **entérovirus**. Des essais de vaccination préventive contre ces virus vont être lancés en 2021.

D'un point de vue fondamental, la découverte majeure de ces dernières années est que... tout le monde possède des lymphocytes T auto-immuns ! Dès lors, pourquoi ne sommes-nous pas tous diabétiques ? Il existe deux possibilités, non exclusives : soit les individus sains possèdent des mécanismes (que les diabétiques ont perdu) régulant ces lymphocytes, soit le diabète de type 1 est également une maladie des cellules β , les rendant plus "visibles" aux lymphocytes T auto-immuns.

D'un point de vue clinique, il n'existe aujourd'hui aucun traitement luttant contre les mécanismes de la maladie : on se limite à compenser la perte d'insuline. Or des **approches immunothérapeutiques** pourraient aller plus loin, en enravant la maladie elle-même. Ainsi, certains chercheurs travaillent à une sorte d'anti-vaccination préventive, destinée à des personnes asymptomatiques. Il s'agit d'utiliser les antigène cibles présents sur les cellules β afin de "réapprendre" au système immunitaire à les tolérer.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1>