

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N 45

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

LECOMTE Victor, n  le 4 janvier 1994 à Romorantin-Lanthenay

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 JUIN 2021

Le potentiel du marché de l'insuline à forme d'administration orale

JURY

Président :

Mme Cécile Enguehard-Gueiffier, pharmacien, professeur Faculté de pharmacie de Tours

Membres :

M. Hervé Marchais, pharmacien, professeur Faculté de pharmacie de Tours  
M. Philippe Bissay, Fondateur et PDG de H.A.C. Pharma   Caen

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### ENSEIGNANTS

#### **10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **35 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE  
MARC  
MARCHAIS  
MAVEL  
MUNNIER  
OMBETTA-GOKA  
OUDIN  
PASQUALIN  
PRIE  
SOUCE  
TAUBER  
VELGE-ROUSSEL  
VERCOUILLIE  
VERGOTE  
VIERRON  
ZHANG

Arnaud  
Jillian  
Hervé  
Sylvie  
Emilie  
Jean-Edouard  
Audrey  
Côme  
Gildas  
Martin  
Clovis  
Florence  
Johnny  
Jackie  
Emilie  
Bei-Li

BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES  
PHARMACIE GALENIQUE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
PHARMACIE GALENIQUE  
CHIMIE ORGANIQUE  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
PHARMACOLOGIE  
CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA  
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT  
FOUCAULT-FRUCHARD  
RESPAUD

Nicolas  
Laura  
Renaud

BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
PHARMACIE CLINIQUE  
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER

Antoine

BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

### 2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC  
MOIRE

Marie-Noëlle  
Nathalie

INRAE  
INRAE

### 1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX

VINCENT

Filière Pharmacie

### 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT  
MARLET

Amélie  
Julien

HEMATOLOGIE  
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ

Arturo Vladimir

BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 18/06/2021

L'étudiant

M LECOMTE Victor

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

# Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Madame Enguehard-Gueiffier me faisant l'honneur de présider mon jury, ainsi que Monsieur Marchais pour la direction de cette thèse et ses précieux conseils. Aussi je souhaite remercier Monsieur Bissay sans qui ni ce sujet ni cette thèse n'aurait pu être.

Cette thèse représente l'accomplissement de tout mon parcours depuis près de dix ans. Tout ce parcours dont tu n'auras jamais connaissance. Ce travail est rendu en ta mémoire, maman.

Un grand merci à toute ma famille pour l'incalculable soutien moral durant ces longs mois, à mon père particulièrement pour ce soutien indéfectible toutes ces années jusqu'à aujourd'hui. Et à ma tante, merci pour la pression. C'est grâce à vous tous et vos encouragements incessants que j'ai pu réaliser ce travail.

À mes frères et sœurs de Sologne. Audrey, Corinne, Damien, Erwann, Floyd, Gauvain, Jaouen, Jess, Jordan, Mafiou, Neige, Niglo, Paul, Phoebe, Popeye, Rémy, Victor et tous les autres qui s'assurent que j'aime toujours autant ma campagne. C'est pour vous la fami.

À Camille et Émilie, merci à vous d'être toujours là, même de très loin.

À tous mes anciens collègues de H.A.C. Pharma, un grand merci du soutien. Maintenant vous ne me poserez plus la question : elle est finie.

À Adrien, Anthony, Charles, Coralie, Étienne, Justine, José, Kevin, Louis, Pierre, Romane, Steph, Toto et tous ceux qui ont marqué mes années d'études pour toujours.

Merci Alexandra pour les clefs.

# Table des matières

Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des abréviations	10
<b>I. Introduction</b>	<b>11</b>
<b>II. Le diabète et les réponses apportées</b>	<b>13</b>
II.1. Physiologie et physiopathologie	13
II.1.1. La glycémie, un mécanisme important	13
II.1.2. Différentes formes de diabète	17
II.2. Prise en charge thérapeutique	21
II.2.1. Prévention	21
II.2.2. Traitements	23
<b>III. Évolutions de l'insuline et de ses formes</b>	<b>28</b>
III.1. Situation de l'insuline	28
III.1.1. Historique et évolutions	29
III.1.1.1. Découvertes	29
III.1.1.2. Des recherches et des traitements qui évoluent	31
III.1.1.3. Évolution des moyens d'administration	34
III.1.2. Un marché en pleine croissance	41
III.2. Insuline orale	46
III.2.1. Les pistes explorées	46
III.2.1.1. Les formes classiques	48
III.2.1.2. Les formes nanovectorisées	51

III.2.2.	Identification des acteurs principaux de l'insuline orale	59
<b>IV.</b>	<b>Potentiel de l'insuline orale sur les différents marchés mondiaux</b>	<b>66</b>
IV.1.	Paramètres d'une demande potentielle	66
IV.1.1.	Facteurs influençant positivement une demande potentielle	67
IV.1.1.1.	Facilité d'utilisation	67
IV.1.1.2.	Réduction du volume des produits	71
IV.1.1.3.	Sécurité	73
IV.1.2.	Points de tension conditionnant une demande potentielle	75
IV.1.2.1.	Efficacité	75
IV.1.2.2.	Toxicité	77
IV.1.2.3.	Prix	79
IV.2.	Une demande régionale différente	82
IV.2.1.	Europe	83
IV.2.2.	Afrique	86
IV.2.3.	Moyen-Orient et Afrique du Nord	89
IV.2.4.	Asie du Sud-Est	92
IV.2.5.	Pacifique Occidental	95
IV.2.6.	Amérique du Nord et Caraïbes	98
IV.2.7.	Amérique Centrale et du Sud	102
IV.2.8.	Une demande régionalisée aux dynamiques similaires	104
<b>V.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>106</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>107</b>

# Liste des tableaux

Tableau I: Classement des ventes mondiales d'insuline par leur chiffre d'affaire (CA) en millions d'euros en 2018 (41).....	33
Tableau II: Classement des ventes mondiales de produits antidiabétiques en 2019 (41) .....	42
Tableau III: Classement des ventes mondiales d'insuline et parts de marché en 2019 selon leur profil d'action (41) .....	43
Tableau IV: Principaux substrats et technologies utilisés dans des essais de galénique classique de l'insuline orale .....	50
Tableau V: Principaux vecteurs et substrats utilisés dans des essais de vectorisation de l'insuline orale.....	57
Tableau VI: États de développement des formes orales d'insuline .....	65
Tableau VII: Avantages et inconvénients des différentes formes d'administration de l'insuline .....	71
Tableau VIII: Données estimées du diabète dans la région Europe (167).....	83
Tableau IX: Données estimées du diabète dans la région Afrique (167) .....	86
Tableau X: Données estimées du diabète dans la région Moyen-Orient et Afrique du Nord (167) .....	90
Tableau XI: Données estimées du diabète dans la région Asie du Sud-Est (167).....	93
Tableau XII: Données estimées du diabète dans la région Pacifique Occidental (167) .....	96
Tableau XIII: Données estimées du diabète dans la région Amérique du Nord et Caraïbes (167) .....	99
Tableau XIV: Données estimées du diabète dans la région Amérique centrale et du Sud ....	103

# Liste des figures

Figure 1: Profils d'action de différentes insulines (29) .....	26
Figure 2: Une seringue et deux flacons d'insuline (43) .....	35
Figure 3: Stylo à insuline encapuchonné de la marque Timesulin (45) .....	36
Figure 4: Éléments composants la pompe à insuline (47).....	37
Figure 5: Estimation de l'évolution des chiffres d'affaires en millions d'euros des médicaments antidiabétiques dans le monde (41) .....	44
Figure 6: Proportions des déchets recyclés selon le type de produit (A : Stylos, flacons et cartouches d'insuline ; B : Accessoires des pompes à insulines ; C : Moniteur de tests glycémiques continus) (147) .....	72
Figure 7: Estimation du nombre total d'adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète en 2019 (166) .....	82
Figure 8: Disponibilité des médicaments antidiabétiques dans six pays de la région Afrique selon différents niveaux du système de soin en 2018 (167) .....	87
Figure 9: Répartition démographique prévisionnelle par tranche d'âge en 2045 dans la région MOAN (170).....	91
Figure 10: Dépenses moyennes liées au diabète (USD) par personne adulte atteinte de diabète (162) .....	94
Figure 11: Répartition des dépenses liées au diabète dans les populations adultes par région du monde (167).....	100
Figure 12: Évolution des dépenses moyennes annuelles du traitement insulinaire aux États-Unis entre 2012 et 2016 (177) .....	101

# Liste des abréviations

ACS: Amérique du Centre et du Sud  
ALD : Affection de Longue Durée  
ANC: Amérique du Nord et Caraïbes  
ASE : Asie du Sud-Est  
BMS : Bristol-Meyers-Squibb  
CTJ : Coût de Traitement Journalier  
DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
DM : Dispositif Médical  
EDTA : Acide Ethylènediamine-Tétraacétique  
ETP : Education Thérapeutique du Patient  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
MOAN : Moyen-Orient et Afrique du Nord  
NLS : Nanoparticule Lipidique Solide  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONU : Organisation des Nations Unies  
PA : Principe actif  
PO : Pacifique Occidental  
UCD : Unités Communes de Dispensation  
UI : Unité Internationale

# I. Introduction

À l'entrée dans le nouveau millénaire, Ignacio Ramonet s'interrogeait pour Le Monde Diplomatique sur les peurs futures. *« La première moitié du XXe siècle fut marquée par l'épouvante des grandes guerres. [...] La mort à échelle industrielle, les destructions de masse, les camps de déportation et d'extermination. En Europe occidentale, la seconde moitié de ce siècle s'est caractérisée par l'apaisement progressif des conflits armés et la montée d'une quasi générale prospérité. Dans cette partie de la planète, les conditions d'existence se sont améliorées. L'espérance de vie a été portée à un niveau jamais atteint. Les peurs, pour autant, ont-elles disparu ? »* (1). Il émet alors l'hypothèse d'une nouvelle peur au caractère plus intime : malgré l'amélioration générale des conditions, serons-nous tous en bonne santé ?

Dix-neuf années plus tard, 2020 marque l'arrivée d'une pandémie de coronavirus mettant à mal les systèmes de santé du monde. Continuerons-nous d'être en bonne santé ? Cette fois, la question est posée brusquement à tous. Cet électrochoc vient questionner le fondement de nos institutions. Le système de soin français s'est construit sur la réponse à des besoins aigus, ponctuels. Le coronavirus SARS-CoV 2 a remis la santé publique au centre du débat citoyen et médiatique. L'information, l'hygiène, la prévention. Tous ces thèmes semblent revalorisés dans l'esprit public. Pourrait-on construire un modèle plus enclin à la réduction des facteurs de risque, plus préventif ? La prise en charge globale des maladies chroniques profiterait par exemple de cette réévaluation.

Avant ces événements, une de ces maladies chroniques était considérée comme le « fléau du XXIe siècle » par certains. Il s'agit du diabète. Quatrième cause de mortalité en Occident, cette « maladie de riches » semble pourtant s'étendre aux « pauvres ». Dorénavant, le diabète atteint en majorité les pays aux revenus faibles ou intermédiaires.

Ou plutôt une partie de la maladie. Le diabète de type 2 a de nombreux facteurs de risque liés au mode de vie, c'est ce dernier type qui progresse fortement. Il serait donc possible de réduire son avancée en améliorant la prévention. Un autre type de diabète existe et progresse.

Pourtant avec un taux de prévalence assez constant, le diabète de type 1 progresse également car les populations s'accroissent et, avec elles, le nombre de patients atteints aussi. Comment réduire l'impact de ce fléau mondial si la prévention n'influence pas la progression de cette pathologie ? Puisqu'il n'existe pas de traitement curatif, il faut permettre de réduire les effets de la maladie en assurant l'accès au soin des malades dans le monde.

L'insuline est le seul produit qui permet de répondre correctement aux besoins des personnes atteintes de diabète de type 1. Certaines personnes atteintes de diabète de type 2 sont aussi concernées par cette hormone. Son accès est donc primordial dans le bon traitement du diabète. Le caractère essentiel de la molécule bute pourtant contre la difficulté de cet accès. Notamment du fait de la difficulté de l'administration. La forme d'administration de l'insuline est, presque exclusivement, sous-cutanée. C'est à dire que sa prise nécessite de franchir la barrière cutanée. Causant de nombreux désagréments, de très nombreux espoirs se tournent vers l'arrivée d'un produit innovant. Une insuline dont l'administration se ferait par voie orale.

Cet hypothétique produit d'insuline orale pourrait-il arriver prochainement ? De nombreux espoirs sont mis dans son potentiel. Toutefois il est légitime de se demander l'impact qu'un tel produit aurait sur la santé publique. Existe-t-il un réel besoin et, si oui, comment le qualifier ? Les différents marchés mondiaux permettent d'estimer ce besoin par la demande. La commercialisation d'une insuline orale serait-elle donc une réussite ? Cette thèse souhaite apporter des clefs de réponse à ces problématiques.

L'insuline orale, un produit à venir, un produit d'avenir ?

## II. Le diabète et les réponses apportées

Cette maladie chronique peut paraître atypique du fait de sa simplicité apparente. « *Le diabète, c'est quand on a trop de sucre dans le sang* » pourrait être une description donnée par une personne interrogée au hasard dans la rue. Mais quels sont donc les véritables mécanismes décrivant le diabète ? Et comment prend-on en charge cette pathologie atypique ?

### II.1. Physiologie et physiopathologie

L'hypothétique personne qui aurait précédemment décrit le diabète n'a pas formellement tort. Le diabète a pour conséquence le dérèglement de la glycémie.

#### II.1.1. La glycémie, un mécanisme important

Le maintien de la glycémie est indispensable au métabolisme cellulaire, en particulier aux hématies qui consomment exclusivement du glucose pour leur métabolisme énergétique, mais aussi aux cellules nerveuses du cerveau. En effet, le système nerveux ne peut survivre que quelques minutes en l'absence totale de glucose .

La glycémie est sujette à de nombreuses variations : elle peut augmenter jusqu'à une valeur de 1,4 g/L en phase d'absorption intestinale. Correspondant à la première heure après le repas, on parle alors d'hyperglycémie post-prandiale. Les valeurs de la glycémie reviennent à la normale en moyenne deux heures après le repas. À l'inverse, en période interprandiale, de jeûne prolongé ou d'activité physique intense, l'organisme doit faire face à une baisse de la glycémie, qui peut alors passer en dessous de 1 g/L (2).

Le glucose sanguin a trois origines possibles. Soit il provient de l'alimentation, il est auquel cas exogène. Sa source directe est l'ingestion d'aliments ou de boissons sucrés riches en sucres rapides ou de la digestion des glucides lents comme l'amidon ou le glycogène. Soit le glucose peut aussi provenir des réserves mobilisables de glucose endogène sous forme de glycogène. Ce dernier est notamment présent en forte quantité dans les muscles et le foie. L'hydrolyse du glycogène ou glycogénolyse produit du glucose dans les cellules musculaires. Réserve à une utilisation interne à la cellule, ce glucose n'est pas libéré dans la circulation sanguine, il n'influence donc pas la glycémie. Toutefois la glycogénolyse dans les cellules hépatiques libère du glucose dans la circulation sanguine qui participe à la glycémie. Soit le glucose provient de la néoglucogenèse. Ce mécanisme transforme les acides aminés provenant du catabolisme des protéines en glucose, il reste toutefois un phénomène plus marginal dans la glycémie (2).

L'équilibre glycémique est capital pour le corps. Ainsi un système de régulation est mis en place. La régulation est hormonale. On parle alors de balance hormonale insuline/glucagon. En cas d'élévation de la glycémie, un enchaînement de mécanismes est mis en place pour la diminuer. Les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas sont le lieu principal où l'équilibre glycémique se fait. Ces cellules sont en effet très sensibles à l'élévation du paramètre glycémique sanguin, ce qui provoque la libération d'une hormone très importante : l'insuline (2).

L'insuline favorise la pénétration du glucose dans toutes les cellules de l'organisme en augmentant la perméabilité de leur membrane plasmique. Cet effet, très rapide, est surtout ressenti dans les tissus adipeux et musculaire. Le mécanisme d'entrée du glucose dans les cellules fait intervenir un transporteur de type GluT (pour transporteur de Glucose). Il existe au moins cinq types de GluT. Ces transporteurs sont classifiés selon leur structure, leur localisation et leur affinité pour le glucose. Deux types de transporteur GluT ont des propriétés particulières utiles dans le mécanisme d'équilibre glycémique : le transporteur GluT2 et le transporteur GluT4 (3).

Le transporteur GluT2 est un transporteur localisé dans les cellules de l'intestin, du foie, du rein et dans les cellules  $\beta$  du pancréas. Son activité est proportionnelle à la glycémie. C'est cette proportion qui permet la sensibilité et la réactivité des cellules  $\beta$  du pancréas aux changements dans la glycémie. Le transporteur GluT4 est le transporteur cellulaire du glucose le plus efficace. Il est principalement situé dans les cellules des muscles, du cœur et dans le tissu adipeux. L'expression à la surface des cellules de ce transporteur peut être modifiée (3).

C'est sur cette modification de l'expression des transporteurs GluT4 que se base l'action de l'insuline. En effet, le transporteur GluT4 sera recruté en plus grande quantité à la surface par l'action de cette hormone, permettant ainsi un apport en glucose dans la cellule et une diminution du glucose dans le sang. Une fois pénétrée dans la cellule, le glucose est phosphorylé et peut être utilisé par le métabolisme. Cependant selon le type cellulaire, les enzymes permettant la phosphorylation du glucose ne sont pas les mêmes. Ainsi, seules les cellules du foie ont de la glucokinase, les autres cellules phosphorylent le glucose grâce à l'hexokinase. Ces deux enzymes ont des cinétiques différentes, et influent également sur la captation du glucose sanguin par les cellules (3).

L'hexokinase est une enzyme qui intervient notamment à la première étape de la glycolyse pour convertir le glucose en glucose-6-phosphate. Par rétrocontrôle négatif, le fonctionnement de l'hexokinase est inhibé par le produit de la réaction. Plus il y a donc de réactions, plus l'enzyme est inhibée. Du fait de ce mécanisme, l'hexokinase ne permet donc de phosphoryler qu'une quantité restreinte de glucose. Les cellules peuvent donc limiter l'entrée du glucose selon leur besoin. Le glucose-6-phosphate est le point d'entrée suivant dans le cycle de la glycolyse qui permet un apport en énergie rapide pour la cellule. Mais le glucose-6-phosphate est aussi un produit utile pour le stockage du glucose, on peut en effet le considérer comme l'élément de base constituant le glycogène, un élément de réserve énergétique cellulaire (2).

Contrairement à l'hexokinase, la glucokinase est une enzyme phosphorylant le glucose qui n'est pas inhibée par le produit de sa réaction. Ainsi l'entrée du glucose dans la cellule est

proportionnelle à la quantité extracellulaire. Puisque cette enzyme n'est présente que dans les cellules hépatiques, l'entrée du glucose dans ces dernières est indépendante des besoins et des réserves en glucose dans les cellules du foie. Cette caractéristique est particulièrement importante après les repas puisque la glycémie va fortement augmenter, ce qui permettra une entrée et ainsi un stockage de ce glucose dans les cellules du foie qui serait impossible avec une diffusion passive.

L'insuline agit concrètement à une réduction du glucose en augmentant la pénétration du glucose dans les cellules, ce qui permet de constituer une réserve énergétique (synthèse du glycogène) et d'être utilisé par les cellules comme source énergétique (glycolyse). Ainsi, si l'insuline facilite la glycogénèse, elle vient aussi ralentir le mécanisme inverse, qui permet la création de glucose intracellulaire, en inhibant une enzyme de la néoglucogénèse (la glycogène synthase). Grossièrement, on peut donc qualifier cette hormone de créatrice de réserve (2).

En effet l'insuline agit aussi sur le métabolisme des lipides en diminuant leur utilisation comme substrat énergétique et en favorisant la synthèse d'acides gras à partir du glucose. Elle stimule la lipogénèse dans les tissus adipeux et hépatique à partir du glucose et inhibe la lipase, responsable de la mobilisation des acides gras. L'insuline agit sur le métabolisme des protéides en favorisant l'entrée de certains acides aminés dans la cellule, en même temps que l'entrée du glucose. Elle stimule la synthèse de protéines en activant la transcription et la traduction, et diminue parallèlement la dégradation des protéines, et notamment leur utilisation pour la néoglucogénèse (2).

En cas de baisse de la glycémie, l'organisme met en œuvre des voies métaboliques hyperglycémiantes permettant de faire augmenter la concentration de glucose dans le sang : la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Au cours du jeûne, les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans du pancréas sécrètent progressivement du glucagon, qui agit surtout au niveau du foie pour activer la glycogénolyse et la libération de glucose dans le sang. Le glucagon active la lipase du tissu adipeux et inhibe la synthèse hépatique de triglycérides, augmentant ainsi la quantité

d'acides gras libres dans le sang. Il active également la néoglucogenèse à partir des acides aminés catabolisés dans le foie (2).

Pour résumer le mécanisme régulant la glycémie, en période post-prandiale, la glycémie augmente. Cela entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline, qui provoque alors une baisse importante de la glycémie. Tandis que lorsque la glycémie passe sous la valeur normale, la sécrétion de glucagon est activée et permet le retour à l'équilibre glycémique.

## II.1.2. Différentes formes de diabète

L'OMS définit le diabète comme « *une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins* » (4).

Le diabète qualifié de « type 1 » ne représente que 5 à 10 % de la population atteinte de diabète dans le monde. Aussi appelée diabète insulino-dépendant, il résulte d'une destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. L'absence, ou le trop faible nombre, de ces cellules réduisent donc considérablement la régulation de la glycémie. Les sécrétions physiologiques en insuline sont réduites, le glucose présent dans le sang est donc trop peu absorbé par les cellules adipeuses et musculaires (2).

Le taux de destruction des cellules  $\beta$  est très variable. La maladie peut alors se manifester très tôt dans la vie des patients. Dans ce cas, la première manifestation peut être une acidocétose mettant en danger la vie des nourrissons. Chez d'autres patients, les premiers signes peuvent être une hyperglycémie modérée à jeun modeste qui peut alors évoluer en hyperglycémie grave puis provoquer des acidocétoses. Enfin, certains conservent une fonction résiduelle des

cellules  $\beta$  suffisante pour prévenir l'acidocétose. S'ils sont épargnés un temps, ces personnes finissent tout de même par devenir dépendantes de l'insuline à un certain stade de leur vie.

La destruction auto-immune des cellules de  $\beta$  a de multiples prédispositions génétiques et est également liée à des facteurs environnementaux encore mal définis. Bien que les patients soient rarement obèses lorsqu'ils présentent ce type de diabète, la présence d'obésité n'est pas incompatible avec le diagnostic.

La forme majoritairement présente dans la population est le diabète de « type 2 ». Représentant 90 à 95% des personnes atteintes de diabète dans le monde, cette forme est aussi appelée diabète non insulino-dépendant. Les patients présentent une certaine résistance à l'insuline. La sécrétion en insuline vient à manquer. Cependant les personnes atteintes de diabète de type 2 n'ont pas besoin de traitement insulinique pour survivre avant les formes les plus avancées. Les causes de cette forme de diabète sont nombreuses et différentes (4).

La plupart des patients atteints de cette forme de diabète sont obèses, et l'obésité elle-même provoque un certain degré de résistance à l'insuline. Les patients qui ne sont pas obèses selon les critères de poids traditionnels peuvent présenter un pourcentage accru de graisse corporelle distribuée principalement dans la région abdominale (5). L'acidocétose survient rarement de façon spontanée dans ce type de diabète. Lorsqu'elle est observée, elle survient généralement en association avec le stress généré par d'autres maladies telle que les infections. Cette forme de diabète reste souvent non diagnostiquée pendant de nombreuses années car l'hyperglycémie se développe progressivement et, à des stades plus précoces, elle n'est souvent pas assez grave pour être remarquée sans analyse. Néanmoins, ces patients courent un risque accru de développer des complications macrovasculaires et microvasculaires (6).

Alors que les patients atteints de cette forme de diabète ont des concentrations d'insuline qui semblent normales (ou légèrement élevées), les glycémies relevées devraient entraîner des valeurs d'insuline d'ordre plus grand. Cela est dû à un mal fonctionnement de leurs cellules  $\beta$ . Ainsi la sécrétion d'insuline est insuffisante pour compenser l'insulinorésistance. La résistance

à l'insuline peut cependant s'améliorer avec une réduction du poids et/ou un traitement pharmacologique de l'hyperglycémie, mais elle est rarement rétablie à la normale (6).

Le risque de développer un diabète insulino-résistant augmente avec l'âge, l'obésité et le manque d'activité physique. Il survient plus fréquemment chez les femmes ayant déjà un diabète de type 2 et chez les personnes souffrant d'hypertension ou de dyslipidémie. Sa fréquence varie selon les sous-groupes raciaux/ethniques. Il est souvent associé à une forte prédisposition génétique, plus encore que la forme auto-immune du diabète de type 1. Toutefois, la génétique de cette forme de diabète est complexe et n'est pas clairement définie (6).

Il existe des causes inhabituelles de diabète qui résultent d'anomalies génétiquement déterminées agissant sur la proinsuline ou l'action de l'insuline. Ces formes sont très minoritaires. Ainsi certaines anomalies génétiques entraînent l'incapacité de convertir la proinsuline en insuline. L'intolérance au glucose qui en résulte est légère. Les anomalies métaboliques associées aux mutations du récepteur de l'insuline peuvent quant à elles mener à de l'hyperinsulinémie et/ou de l'hyperglycémie modérée jusqu'à un diabète grave (7).

Le dernier facteur de déclaration d'un diabète est la grossesse. Depuis de nombreuses années, le diabète gestationnel est défini comme tout degré d'intolérance au glucose qui se manifeste ou est reconnu pour la première fois pendant la grossesse. Il survient majoritairement à la fin du second trimestre de grossesse. Cette définition a facilité une stratégie uniforme de détection et de classification du diabète de type 2, mais ses limites ont été reconnues pendant de nombreuses années. Comme l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète a entraîné une augmentation du diabète de type 2 chez les femmes en âge de procréer, le nombre de femmes enceintes souffrant de diabète de type 2 non diagnostiqué a augmenté.

Le diabète a une charge de comorbidité importante. À terme, l'augmentation de la prévalence du diabète entraîne d'autres besoins sanitaires encore plus lourds allant jusqu'à entraîner le handicap ou l'hospitalisation de populations. En effet, un diabète mal maîtrisé, peut entraîner

la cécité. Ainsi aux États-Unis, la prévalence d'une rétinopathie chez les adultes atteints de diabète est de 28,5%. Dans cette population atteinte de rétinopathie, la prévalence d'une menace totale de la vue est 15,4% (8).

D'autres complications au diabète existent. Selon les données totalisées de 54 pays par l'United States Renal Data System, la proportion d'insuffisance rénale terminale imputable au diabète se situe entre 12 et 55 %. L'incidence de l'insuffisance rénale terminale est jusqu'à 10 fois plus élevée chez les adultes atteints de diabète que chez les adultes non diabétiques. L'étude ajoute que la prévalence de l'insuffisance rénale terminale dépend fortement de l'accès à la dialyse et au traitement de suppléance rénale (9).

Le diabète est un facteur de risque important de l'amputation des membres inférieurs. L'incidence d'une amputation totale ou partielle des membres inférieurs dans les populations chez lesquelles un diabète a été diagnostiqué est 24,8 fois plus élevée que dans les populations non diabétiques (10).

Les adultes atteints de diabète ont un taux d'hospitalisation due à une défaillance cardiaque de deux à six fois plus élevé que les adultes non diabétiques (11). Le risque cardiovasculaire augmente parallèlement à la hausse des taux de glycémie à jeun, même avant que soient atteints les seuils de diagnostic du diabète (12).

On constate désormais qu'une glycémie influe sur la morbidité et la mortalité avant même que soit atteinte la valeur seuil du diagnostic du diabète. Le diabète et une glycémie supérieure à la normale sont conjointement responsables de 3,7 millions de décès, dont un grand nombre pourrait être évité (4). Mais quels sont les mesures qui permettent d'agir contre le diabète ?

## II.2. Prise en charge thérapeutique

La majorité des cas de diabète peut être évitée. La pathologie ayant de nombreux facteurs de risques, il est nécessaire d'agir en amont. Mais elle est elle-même un facteur de risque de morbidité, un traitement est donc aussi nécessaire.

### II.2.1. Prévention

L'action principale à la base de la lutte contre le diabète est d'effectuer le diagnostic le plus tôt possible pour compromettre son développement. Il faut donc améliorer l'accès aux tests, par exemple en augmentant le nombre de lieux où l'on peut s'en procurer. Ainsi si les symptômes du diabète de type 1 mènent à une détection précoce, le diabète de type 2 est souvent asymptomatique. Le diabète de type 2 évolue lentement et silencieusement, ce qui amène à des découvertes tardives et dangereuses pour la santé des patients. Les patients atteints de diabète de type 2 peuvent être détectés après de graves complications comme la perte de la vision (13) ou après un infarctus du myocarde (14).

Le diagnostic du diabète s'effectue à jeun, c'est à dire après une période sans manger ni boire autre chose que de l'eau. Un échantillon sanguin est prélevé et une analyse en laboratoire est faite. Une glycémie normale est comprise entre 70 et 110 mg/dl. Si la valeur glycémique à jeun est supérieure à 126 mg/dl, un diagnostic de diabète est envisagé. Une seconde prise de sang et une seconde analyse sont alors nécessaires pour confirmer le diagnostic.

D'autres méthodes de diagnostic existent ou sont en voie de développement, moins contraignantes et/ou économiquement plus avantageuses. C'est ainsi le cas du dosage du glucose dans les urines voire de simples questionnaires. Très peu contraignants, ces tests ne sont toutefois pas très sensibles. Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est intéressant puisqu'un patient n'a pas besoin d'être à jeun, le dosage permettant de relever un indicateur de la concentration moyenne de glucose sanguin au cours des trois derniers mois. Sa simplicité

d'utilisation semble convaincre, toutefois cette méthode n'est pas économiquement avantageuse et semble ne pas convaincre totalement les différentes autorités scientifiques notamment par son manque de sensibilité et les variations de la norme entre populations (15, 16). D'autres méthodes visant une plus grande sensibilité sont donc recherchées, notamment pour permettre un screening à moindre coup.

Pour le moment, si l'analyse en laboratoire n'est pas possible, l'OMS préconise une mesure directe. Un prélèvement de sang capillaire (couramment sur la face latérale d'un doigt) est déposé sur une bandelette par un auto-piqueur et est analysé par le dispositif. Ces analyses sont donc sujettes aux variations de la glycémie mais permettent un suivi des patients et sont donc un outil de dépistage utile. Toutefois, les dispositifs peuvent encore manquer dans certains pays mais la présence de lecteur de glycémie semble s'améliorer, l'étude la plus récente évaluait qu'entre 21% et 100% des établissements de santé visités dans cinq pays en voie de développement présentaient un dispositif d'analyse, la valeur basse étant les établissements du Mozambique, alors que cinq années plus tôt une autre étude concluait que 6% des établissements du Mozambique en disposaient (17, 18).

La question de la véritable nécessité d'un dépistage précoce du diabète de type 2 est toutefois posée. Certaines études estiment que le diagnostic précoce s'accompagnant d'un traitement multifactoriel, comme la prise en charge de la glycémie et des risques cardio-vasculaires, serait un bénéfice majeur (19). En effet, le coût matériel et sur la santé du traitement d'un dépistage précoce est moins important que celui d'un diagnostic après un incident. Augmenter le nombre de dépistage du diabète de type 2 permet un traitement multifactoriel rapide et au coût moindre. Cependant, cette étude est faite sur des patients européens qui ont accès à des soins réguliers, et accentuer des politiques de dépistages au détriment de la prise en charge dans des pays aux moyens plus restreints pourrait s'avérer moins efficace.

Favoriser les dépistages est un choix politique et stratégique audacieux qui engage les pays à augmenter mécaniquement le nombre de cas confirmés de personnes atteintes de diabète et donc à devoir apporter les moyens pour satisfaire la prise en charge de ces nouveaux cas.

Chaque personne est en droit de connaître son statut de santé mais pour se faire il faut aussi que les systèmes de soin soient en capacité de répondre à cette augmentation, en termes de ressources économique et humaine (20). Sans apporter plus de ressources aux établissements de santé, un large dépistage du diabète entraînerait des coûts tels qu'il engagerait une baisse de la qualité des autres soins (21).

De plus comme on a pu le voir, les moyens de dépistage à moindre coût qui pourraient être envisagés pour minimiser l'impact d'une politique de large dépistage entraîneraient un nombre conséquent de faux positifs et faux négatifs. Si un test faussement négatif ne permet pas aux patients d'accéder aux soins qui leur est dû, dans le cas des tests faussement positifs, les effets existent aussi notamment d'ordre psychosocial, où certaines personnes font face à des discriminations à l'embauche (22).

Si la prévention a donc des limites concrètes, les cas de diabète et prédiabète évoluent jusqu'à avoir des conséquences visibles et être « naturellement » détectés. S'engagent alors la prise en charge du diabète.

## II.2.2. Traitements

La prise en charge des patients diabétiques ne se résume pas à une intervention médicamenteuse mais s'axe sur plusieurs niveaux. Ainsi, les médicaments, mais aussi une éducation sanitaire et un suivi périodique sont essentiels. Un examen périodique doit être mis en place pour réaliser un contrôle métabolique et évaluer les potentielles complications. C'est grâce à la périodicité de ces actes que peut être actualisé le plan de soin convenu par l'équipe multidisciplinaire prenant en charge les patients, tout en assurant une promotion d'un mode de vie sain et améliorant la prise des traitements médicamenteux.

Si promouvoir un mode de vie plus sain permet de ralentir l'avancée de la maladie, le contrôle glycémique a un rôle important dans la prévention des complications. Que ce soit pour le diabète de type 1 ou de type 2, la relation entre le contrôle glycémique intensif et la

neuropathie et la rétinopathie est étroite (23, 24). En effet, ce contrôle régulier s'il est bien effectué permet un traitement adéquat.

Listés par l'OMS comme essentiels, les médicaments permettant d'assurer une maîtrise de la glycémie sont la metformine, le gliclazide et les différents types d'insuline. Les personnes diabétiques de type 1 ou atteintes de diabète gestationnel ont besoin d'un contrôle glycémique encore plus rigoureux. C'est la méthode de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui est celle de choix pour le suivi du contrôle glycémique. Donc avec l'avantage que le patient n'a pas besoin d'être à jeun mais avec un coût plus élevé qu'un contrôle glycémique par un dosage à jeun. Elle est mesurée de préférence deux fois par an dans le cas d'un diabétique de type 2 et plus fréquemment en cas de diabète de type 1.

Toutefois pour les personnes atteintes de diabète de type 1 ou avec insulino-résistance, il est préconisé de pratiquer un autocontrôle glycémique. Selon certaines études (25, 26), de nombreuses personnes ne peuvent réaliser l'autocontrôle, le coût étant la raison la plus fréquemment citée. Certaines données indiquent que des autocontrôles meilleur marché basés sur la mesure de la glycémie dans les urines ou par la mesure de signaux volatiles dans le souffle pourraient être des alternatives acceptables (27, 28).

Mais l'autocontrôle glycémique doit s'accompagner d'un plan d'action préalablement établi pour que le patient comprenne comment ajuster son traitement ou son alimentation.

Un traitement est mis en place après action insuffisante du régime alimentaire. Les différentes classes de médicaments visent à traiter soit l'insulino-résistance (diabète de type 2 exclusivement), soit l'insuffisance insulino-sécrétoire (diabète de type 1 et forme grave de diabète de type 2).

De nombreux produits sont disponibles pour le traitement du diabète. Ainsi la famille des sulfamides hypoglycémisants aura un effet insulino-sécréteur exacerbé lorsque la glycémie est haute. Le principal inconvénient de cette classe thérapeutique est le risque d'hypoglycémie puisque l'effet insulino-sécréteur est tout de même présent à glycémie basse. Ce risque est favorisé par de nombreux éléments comme l'âge élevé, un faible apport alimentaire, les

insuffisances rénale et hépatique ou les interactions médicamenteuse. La prise de poids est un autre effet indésirable fréquent, surtout au long cours. La tolérance de ces traitements reste plutôt bonne. Le gliclazide (Diamicron®), le glipizide (Ozidia®) et le glimépiride (Amarel®) font notamment partie de cette famille.

Comme les sulfamides hypoglycémiants, les glinides permettent une sécrétion d'insuline. Les mêmes effets indésirables sont donc observés. En revanche, ils ne sont pas contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale. Le seul représentant de cette classe est le répaglinide (Novonorm®).

Les analogues du GLP-1 permettent une stimulation de la sécrétion de l'insuline, mais cette sécrétion est gluco-dépendante. Leur utilisation dans le traitement du diabète de type 2 permet une baisse de la glycémie à jeun mais aussi facilite la satiété. Ces produits permettent une perte pondérale progressive. Cette perte de poids permet donc de réduire l'insulinorésistance et de réduire les atteintes cardiovasculaires. Il existe trois produits dans cette famille : exénatide (Byetta®), liraglutide (Victoza®) et lixisénatide (Lyxumia®).

Si les analogues du GLP-1 se fixent sur les récepteurs de ce dernier, les inhibiteurs de la DPP-IV empêchent la dégradation rapide du GLP-1 physiologique et donc prolongent sa durée d'action. Par conséquent, ils ont les mêmes effets que les analogues du GLP-1, donc stimulent la sécrétion d'insuline, inhibent celle du glucagon et permettent ainsi de réduire la glycémie. En revanche, ils n'agissent ni sur la vidange gastrique, ni sur la satiété, donc pas sur le poids. Quatre molécules font partie de cette classe thérapeutique : alogliptine (Vipidia®), saxagliptine (Onglyza®), sitagliptine (Januvia®, Xélévia®), vildagliptine (Galvus®).

Classe commercialement très appréciée, les biguanides permettent d'obtenir une baisse de la glycémie à jeun et de l'HbA1c semblable à celle observée par la prise de sulfamides hypoglycémiants. La metformine (Glucophage®) est la seule molécule appartenant à cette classe thérapeutique. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. De plus elle augmente l'effet de l'insuline au niveau musculaire, à savoir une meilleure absorption du glucose stocké sous forme de glycogène. Il n'y a donc pas le risque d'hypoglycémie que l'on rencontre avec les sulfamides hypoglycémiants ou les glinides.

Les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases inhibent les enzymes responsables de l'hydrolyse des disaccharides et de l'amidon au niveau intestinal. Ils permettent donc de limiter l'absorption des glucides et donc de baisser l'hyperglycémie postprandiale, mais n'agissent que très peu sur la glycémie à jeun. La baisse constatée de l'HbA1c est donc plus limitée qu'avec les autres traitements. Deux molécules appartiennent à cette classe : l'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®).

Le diabète de type 2 est une pathologie évolutive, avec une aggravation progressive du manque de sécrétion d'insuline. Ce phénomène peut mener à la mise en place d'une insulinothérapie, en complément du traitement oral déjà instauré. Inactivée par voie orale, l'insuline est administrée par voie sous-cutanée. Il existe de nombreux médicaments avec différents profils pharmacocinétiques et des actions très différentes comme on peut l'observer sur la Figure 1.

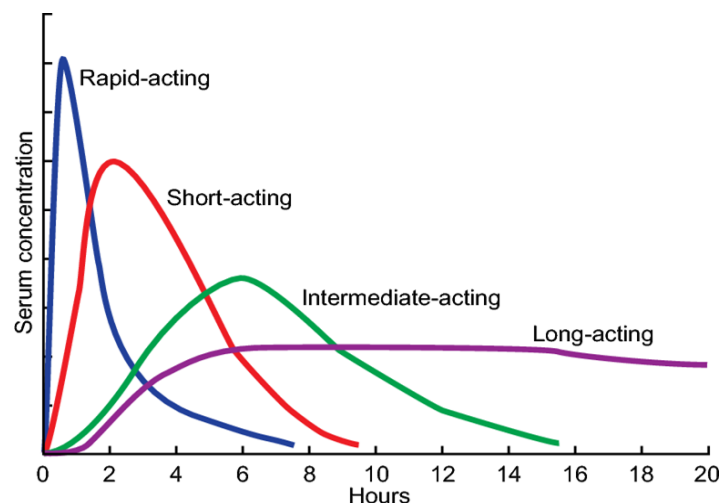


Figure 1: Profils d'action de différentes insulines (29)

Quelle stratégie en cas d'insulinothérapie dans le diabète de type 2 doit-être appliquée ?

Le traitement débute par l'utilisation d'une insuline intermédiaire ou d'une insuline analogue lente. Puis en cas d'objectif glycémique non atteint, deux schémas sont possibles. Dans le premier schéma, une insuline ou un analogue d'action lente est pris une fois par jour et une insuline ou un analogue d'action rapide ou ultra-rapide est pris avant un ou plusieurs repas de

la journée. Le second schéma de prise insulinaire est composé d'une à trois injections par jour d'insuline biphasique, c'est à dire un mélange d'insuline à action rapide ou ultra-rapide et d'insuline à action intermédiaire.

Tous les diabétiques de type 1, et de nombreux diabétiques de type 2, ont donc besoin de médicaments pour réduire leur taux de glycémie. Il existe désormais un nombre croissant de médicaments d'un coût élevé destinés à abaisser le taux de glycémie mais la liste des médicaments essentiels de l'OMS contient des traitements établis, efficaces et économiques. Certains s'inquiètent même de la vacuité des nouveaux traitements car ils sont estimés aussi coûteux pour de modestes avancées (30). De plus, ces nouveaux produits entraînent une modification de l'éducation thérapeutique et avec elle des risques pour le patient (31). Les inquiétudes sur le coût des nouveaux produits est valable dans le contexte des pays où les ressources font défaut mais également dans les situations où les revenus sont élevés, car il est possible que les dépenses consacrées aux médicaments non essentiels dans ces pays puissent contribuer à couvrir d'autres dépenses de santé. Ainsi si 15 % de l'insuline mondiale est destinée aux USA, cela représente 50 % du chiffre d'affaire (CA) de l'insuline mondiale (32).

Les diabétiques de type 1 et les diabétiques insulino-résistants ont besoin d'insuline pour survivre. Sans insuline, même pour une courte période, ces personnes sont en danger de mort. Cependant de nombreuses personnes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire se voient exclues de l'accès à ce traitement essentiel (33).

Les physiopathologies des différentes formes de diabète s'articulent autour de l'insuline et de son rôle dans la glycémie. Selon la forme de diabète, une supplémentation de ce produit est peut donc être essentiel. Cependant il semble que ce produit ne soit pas, ou difficilement, accessible à tous. Ainsi pour pouvoir répondre à la croissance du nombre de cas et à ces problématiques déjà existantes, il faut améliorer la réponse sanitaire globale. Pour se faire, il faut améliorer la prévention et augmenter l'accessibilité de la prise en charge. Si la prévention est principalement du ressort de la politique des différents États du monde, l'accessibilité de la prise en charge peut être modifiée par l'action de sociétés privées. Les industries commercialisant l'insuline sont donc force de proposition dans cette action de santé publique.

# III. Évolutions de l'insuline et de ses formes

Avant tout l'insuline est une hormone sécrétée naturellement par le corps humain et animal. Pourtant du fait de son statut essentiel, les découvertes et modifications ne cessent d'intéresser le monde scientifique.

## III.1. Situation de l'insuline

Si le diabète avait déjà été évoqué 4000 ans avant J.C. en Chine et décrit par les termes « d'urine sucrée » ou « urines de miel », c'est après des siècles d'études que les mécanismes de la maladie commencent à être compris. La découverte du rôle de l'insuline et son rôle va alors être capital dans la compréhension de cette maladie (34).

L'importance du rôle de l'insuline et la mortalité du diabète de type 1 non traité vont contribuer à l'intérêt particulier porté à cette hormone. Aussi le défi de la difficulté à garder une glycémie normale va participer à cet intérêt, et qui va en faire l'objet de tant de recherche. Certains vont même jusqu'à la qualifier « d'hormone du XX<sup>ème</sup> siècle ». C'est pourquoi il est intéressant de connaître l'histoire de cette hormone pour qui la recherche semble être désormais au point mort ou presque, puisque certains travaux semblent encore vouloir faire changer les choses (34).

## III.1.1. Historique et évolutions

### III.1.1.1. Découvertes

Les prémices de la découverte de l'insuline peuvent être remontés jusqu'à la découverte de Johann Conrad Brunner en 1683. Médecin et chercheur suisse, il étudie l'action du pancréas sur la digestion. Cette année-là, il observe une soif intense et continue, ainsi qu'une faim immodérée chez les chiens dont le pancréas est retiré. Toutefois il n'associe pas ces signes au diabète.

Désormais considéré comme le fondateur de la médecine expérimentale, le médecin français Claude Bernard effectue des recherches sur le pancréas et le foie vers les années 1850. Il montre alors que la glycémie reste constante, quelle que soit le régime alimentaire. C'est à partir de cette découverte qu'il va d'ailleurs créer la notion d'homéostasie. Plus tard, il décrit le rôle du foie dans la sécrétion du glucose dans le sang, et découvre le passage du glycogène en glucose. Il va théoriser d'ailleurs que c'est l'excès de glycogène qui est à l'origine du diabète (35).

Alors encore étudiant en 1869, le médecin allemand Paul Langerhans découvre que le pancréas contient, à côté des cellules sécrétant le suc pancréatique, d'autres cellules polygonales, regroupées en petits amas ou « îlots ». Ils les appellent, alors provisoirement, « îlots de Langerhans ». Il y localise une sécrétion interne mais la nature de cette sécrétion lui échappe et sera découverte par Jean de Meyer en 1909. Ce dernier baptise la sécrétion de ces îlots : « insuline », du latin insula traduit par « îles » en français (35).

En 1889, le lien entre pancréas et diabète de type 1 est enfin établi expérimentalement lorsque les médecins allemands, Oskar Minkowski et Josef Von Mering, mènent la même expérience que J.C. Brunner en retirant le pancréas de chiens (35). Des constats identiques de polyurie, polydipsie et « de mouches attirées par les urines » dû au sucre présent dans celles-ci ont été

rapporté. Les deux médecins font le lien entre le pancréas et le diabète sucré sans en trouver la cause.

La plus grande découverte revient à Frederick Grant Banting en 1920, alors tout jeune chirurgien canadien. Il travaille sur l'hypothèse que le pancréas possède deux fonctions distinctes. La fonction exocrine est bien connue, notamment grâce à Claude Bernard et l'étude du suc pancréatique. Il s'agit de la production d'enzymes agissant au niveau du tube digestif sur la digestion. L'autre fonction est une fonction endocrine, soit la sécrétion d'une hormone dans le sang. La notion d'hormone est d'ailleurs récente à l'époque puisqu'elle date de 1905. L'hormone qui serait responsable de cette fonction endocrine proviendrait de la partie du pancréas encore mal connue à l'époque, les îlots de Langerhans, et serait capable de réguler la glycémie sanguine (36).

Afin de démontrer sa théorie, il va tenter d'extraire et de purifier l'hormone dans le but de l'utiliser pour traiter le diabète. Son équipe qu'il compose avec son mentor J.J.R. Macleod et un assistant du nom de Charles Best teste les premiers extraits pancréatiques hypoglycémiant obtenus sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. En raison d'extraits insuffisamment purifiés, les résultats ne sont pas satisfaisants. Pour améliorer la pureté du produit, le biochimiste James Bertram Collip rejoint alors l'équipe de recherche dans le but cette fois d'isoler une grande quantité d'insuline de meilleure qualité. C'est ce dernier qui va ainsi produire la première insuline raffinée pouvant être injectée à l'homme (36).

Les premières productions étaient difficiles, notamment à cause de la prohibition qui rendra les tentatives d'extractions alcooliques plus difficiles. Finalement c'est en 1922 qu'il est décidé d'injecter le produit à un jeune garçon tombé dans un coma acidocétosique. Nommé Léonard Thompson, ce patient est le premier à recevoir plusieurs injections d'insuline et à être rétabli (37).

Sujet à controverse, le prix Nobel de Médecine est décerné en 1923 à Banting et Macleod pour leur avancée majeure dans le traitement du diabète de type 1 malgré les réclamations de

reconnaissance de Best et Collip. Les historiens ne s'accordent pas à qui revient la légitimité de la découverte et le débat est encore ouvert (38).

Les études menées par l'équipe s'étant faites à l'Université de Toronto, c'est cette dernière qui conclut un accord avec la société pharmaceutique américaine, Eli Lilly and Co., pour l'aider à produire de l'insuline en quantités suffisantes pour des essais cliniques. Lilly est désormais l'un des principaux fournisseurs d'insuline dans le monde (34).

### III.1.1.2. Des recherches et des traitements qui évoluent

Bien qu'aucune découverte dans le domaine du diabète n'atteigne ensuite celle de l'insuline, il est important de noter les conséquences de la découverte et les tentatives d'améliorer les insulinothérapies.

L'avancée est telle que les chercheurs arrêtent de chercher un remède au diabète et vont se concentrer sur le contrôle de la maladie. Cependant en 1935, Roger Hinshaw découvre qu'il existe un second type de diabète, lui insensible à l'injection d'insuline. Cette découverte remet en perspective la découverte de l'insuline et va permettre à d'autres recherches d'être faites pour comprendre les mécanismes du diabète et continuer à développer de nouvelles thérapies (39).

D'abord, les recherches ont porté sur l'amélioration de l'extraction des insulines. Et de nombreux progrès ont été faits concernant la qualité de l'insuline qui devient très rapidement un médicament commercialisé. En premier lieu, Banting et Best mettent au point une formule faisant effet pendant 6h qui n'évitait cependant pas des pics d'hyperglycémie et de glycosurie. Puis ils améliorent leur formule pour créer une insuline à l'effet retardé pour limiter ces deux effets indésirables (39). C'est le début de la tendance principale qui va diriger par la suite les recherches sur l'insuline par la suite : améliorer la pharmacocinétique.

Ainsi en 1936, et pour le compte de l'entreprise Nordisk Insulin Laboratorium (une des deux moitiés à l'origine de Novo Nordisk), Hans Christian Hagedorn produit une insuline à l'absorption lente en la combinant avec une protéine basique, la protamine. Trois années plus tard, David Aylmen Scott ajoute du zinc à cette combinaison(39). Ce complexe nouvellement formé a un effet durant jusqu'à 48h après l'injection. On parle alors « d'insuline lente ».

En 1951, un groupe de chercheur danois utilise les méthodes de recristallisation de l'insuline conventionnelle et les combine avec des méthodes de chromatographie. Le résultat est un complexe d'insuline lente avec du zinc mais sans protamine. Différents produits sont alors développés et par la suite mis sur le marché par Novo Nordisk : ces insulines amorphes ont plusieurs cinétiques dites « semilente, lente et ultralente » (40).

C'est en 1955 que le biochimiste anglais Frederick Sanger décrit précisément la structure chimique de l'insuline bovine et découvre sa composition exacte en acides aminés. Il est alors récompensé de son premier prix Nobel de chimie en 1958 pour cette découverte. Cette dernière découverte sera complétée par celle de Dorothy Mary Crowfoot-Hodgkin, qui décrit la structure physique de l'insuline grâce à ses travaux dans la cristallographie à rayon X. Elle aussi sera récompensée d'un prix Nobel de chimie en 1964. Par la suite, ces découvertes permettront de comprendre qu'il existe des différences entre l'insuline humaine et les insulines animales jusqu'alors utilisées comme traitement, ce qui permettra une meilleure qualité des insulines produites par extraction en améliorant le rendement et la normalisation des extraits (41).

Dès 1963, des méthodes de synthèse de l'insuline sont mises au point notamment aux USA, en Allemagne et en Chine. Cependant le ratio coût/rendement de production reste plutôt à l'avantage de l'extraction et de la purification. Ces méthodes d'extraction et purification ont été améliorées jusqu'à la préparation d'une insuline dont la structure chimique est similaire à celle de l'insuline humaine, mais non identique. Par la suite, les recherches ont permis de produire une insuline humaine grâce à la modification génétique des bactéries et aux techniques de l'ADN recombinant (40).

En effet en 1975, de l'insuline entièrement synthétique a été produite grâce à ces techniques. En 1978, Genentech a obtenu de l'insuline humaine à ADN recombiné à partir de la combinaison des chaînes A et B exprimées individuellement dans *E. coli*. On parle désormais de production par génie génétique. Cette dernière devient réalisable industriellement et les deux laboratoires historiques dans l'insuline que sont Eli Lilly et Novo Nordisk mettent chacun au point une technique. Historiquement, Novo Nordisk fait le pari de l'hémisynthèse, l'insuline est extraite de porc et rendue humaine par la modification du seul acide aminé les différenciant. Tandis que Eli Lilly produit de l'insuline par biosynthèse, les insulines humaines de biosynthèse ou « *IHB* » sont produites par des micro-organismes génétiquement modifiés. La première insuline produite par biosynthèse a été commercialisée en 1982 (40).

Dans les années 1980-90, des analogues de l'insuline sont produits. Si les insulines humaines utilisées jusqu'alors se rapprochent de l'insuline naturelle dans sa composition, elles ne reproduisent pas la sécrétion de l'insuline naturelle. Les modifications chimiques des analogues de l'insuline essaient de se rapprocher de la cinétique naturelle. Deux analogues sont alors créés (40). En premier lieu, et commercialisé en 1997, un analogue de l'insuline à action rapide est créé. Il est administré en bolus et permet de limiter la hausse ponctuelle de la glycémie. Puis dans un second temps en 2003, un analogue à action prolongée dit « intermédiaire » ou « lent » que l'on administre de façon basale est commercialisé. Ce dernier permet de stabiliser la glycémie tout au long de la journée. Cette vague d'innovation va permettre de mettre sur le marché les insulines parmi les plus vendues de nos jours. Ainsi l'Humalog® de Lilly et le NovoRapid® de Novo Nordisk sont des analogues rapides, et le Lantus® de Sanofi et le Levemir® de Novo Nordisk sont des analogues lents. Ces quatre produits sont d'ailleurs les quatre insulines au chiffre d'affaire le plus élevé dans le monde en 2018 comme le montre le classement suivant (Tableau I).

Tableau I: Classement des ventes mondiales d'insuline par leur chiffre d'affaire (CA) en millions d'euros en 2018 (41)

<b>Noms commerciaux</b>	<b>DCI</b>	<b>Entreprises</b>	<b>CA en millions d'euros en 2018</b>
Lantus	Ins. Glargine	Sanofi	8 620
Novorapid	Ins. Asparte	Novo Nordisk	6 115
Humalog	Ins. Lispro	Lilly	5 215
Levemir	Ins. Detemir	Novo Nordisk	3 381
Tresiba	Ins. Degludec	Novo Nordisk	2 294
Novomix	Ins. Asparte + Asparte Protamine	Novo Nordisk	1 671
Abasaglar	Ins. Glargine	Lilly	1 528
Humalog Mix	Ins. Lispro + Lispro Protamine	Lilly	964
Ins. Humulin Reg.	Ins. Base humaine	Lilly	82

Toutefois les insulines rapides humaines tombent un peu en désuétude dans les pays à l'économie développée. Désormais elles sont principalement utilisées à l'hôpital, en urgence. Du fait de leur cinétique agissant après 30 minutes avec un effet maximal après 4 heures, ces produits agissent trop tardivement pour pleinement éviter l'hyperglycémie après un repas. Pire, leur action pouvant durer jusqu'à 6h, il peut arriver que l'action se fasse trop loin des repas et entraîne une hypoglycémie.

Pour endiguer ce problème tout en conservant les avantages de la vitesse d'action, des mélanges d'insulines ont été créés. On parle alors d'insulines mixtes ou pré-mélangées. Ces mélanges contiennent une insuline ordinaire ou rapide et une insuline intermédiaire, cette dernière permettant d'assurer un effet basal sur une demi-journée. Ces mélanges permettent de réduire le nombre d'injection dans une journée. Différents dosages et mélanges permettent d'améliorer le profil cinétique que l'on souhaite atteindre. Ainsi NovoMix 30® est une suspension biphasique de 30 % d'insuline rapide et 70 % d'insuline asparte protamine à action intermédiaire, tandis que HumalogMix50® a une dose de 50 % d'insuline rapide et 50 % d'insuline intermédiaire. Malgré cela, il reste difficile d'adapter ces traitements au quotidien de tous les patients.

### III.1.1.3. Évolution des moyens d'administration

Si les formules d'insuline ont évolué pour améliorer la pharmacocinétique, les moyens d'administration aussi. Sauf cas exceptionnel ou opération chirurgicale, les diabètes nécessitant des injections d'insuline demandent une supplémentation de ce produit au long cours. Il est donc important d'améliorer le confort du patient et d'assurer la sécurité des prises, notamment dû à la répétition de celles-ci.

En effet, historiquement l'administration d'insuline est une injection dans le tissu sous-cutanée, à environ 5mm de profondeur. Il y a donc franchissement de la barrière cutanée, une agression répétée que la peau ne supporte pas forcément. Il est donc important de varier les zones où se font les injections. Les plus courantes sont les cuisses, le ventre et les parties supérieures des bras. Les variations permettent d'éviter le risque de durcir et de former avec le temps des lipodystrophies locales. Ces « boules de graisses » perturbent l'absorption de l'insuline et peuvent donc être un danger au maintien de l'équilibre glycémique du patient.

La seringue est l'un des trois grands moyens d'administration sous-cutanée de l'insuline. C'est aussi le plus utilisé à travers le monde, ce qui est certainement dû à son très faible coût mais cette méthode est non sans risque. En effet si à l'origine l'injection sous-cutanée se fait à l'aide d'une seringue en verre, il fallait alors la stériliser entre chaque utilisation et le risque d'infection était grand. Puis sont apparus les seringues en plastique, jetables après utilisation (Figure 2). Différents formats avec des volumes et des tailles d'aiguilles différents existent (42). Elles sont aussi indispensables pour les patients chez qui un mélange manuel d'insulines est nécessaire, afin de ne réaliser qu'une seule injection. Pourtant, non contraint économiquement ou médicalement, certains patients préfèrent encore ce type d'administration : cela permet une plus grande modulation des insulines. Le patient désire avoir la pleine maîtrise de son traitement et est à la recherche d'une personnalisation de celui-ci que les médicaments actuellement disponibles ne lui permettent pas encore. Cela montre encore une fois l'importance de minimiser l'inconfort du patient dans les traitements des affections de longue durée.



*Figure 2: Une seringue et deux flacons d'insuline (43)*

Si le confort de l'injection a été amélioré en affinant et affûtant le biseau de l'aiguille pour réduire la gêne, les seringues sont constituées de très peu de pièces ce qui les rend particulièrement fiables et des dispositifs de sécurité permettent d'éviter les piqûres accidentelles pour les personnes manipulant ces dispositifs (44). Un autre inconvénient de ce système est la génération d'un grand nombre de déchets, notamment dû au fait que les seringues soient à usage unique. En effet, la quantité de seringues à détruire peut vite devenir importante d'autant plus qu'elles doivent être stockées dans des poubelles mises à disposition des patients. Les « boîtes à aiguilles » jaunes typiques se remplissent rapidement, et engagent un processus de destruction sécurisé et coûteux pour éviter toute contamination accidentelle.

L'évolution directe des seringues, et celle utilisée par la plupart des personnes atteintes de diabète nécessitant un traitement à base d'insuline, est le stylo à insuline (Figure 3). Le stylo à insuline a une apparence semblable à un gros stylo. Contenant une cartouche d'insuline, il permet très simplement d'ajuster la dose et de se l'auto-administrer. L'administration nécessite des aiguilles qui doivent être changées à chaque utilisation. Comme pour les seringues, les aiguilles des stylos-injecteurs ont évolué et un choix plus important permet une meilleure adaptation au confort et à la sécurité du patient. Deux types de stylos-injecteurs sont

actuellement sur le marché. Le premier permet l'utilisation de 300 unités d'insuline, et le stylo est jeté par la suite. Le second type de stylo-injecteur est utilisé de la même façon cependant il est rechargeable. Cette particularité fait de ce produit un véritable dispositif médical au même titre que les seringues, tandis que les stylos non-rechargeables sont, eux, considérés comme des médicaments et doivent suivre la législation en vigueur.



Figure 3 : Stylo à insuline encapuchonné de la marque Timesulin (45)

Les patients apprécient la facilité de l'utilisation mais aussi certains aspects comme la discrétion et le transport facilité des produits (46). Ainsi, les stylos jetables sont très légers et pratiques, et les stylos réutilisables ont une esthétique moins médicalisée qui rassure les patients et permet une plus grande discrétion. Le confort est visé avec ce type de produit. L'injection s'effectue rapidement : il suffit simplement d'ajouter l'aiguille, de sélectionner la dose, de désinfecter la peau et d'injecter. D'ailleurs comme pour les injections à la seringue, il est fortement recommandé de changer régulièrement de zone d'injection. Le dosage quant à lui est très précis et facile à changer puisque le choix se fait directement sur le dispositif par une molette. Toutefois, le stylo s'avère plus coûteux à l'usage que la seringue. Ainsi on peut observer des pertes lors de l'amorçage du stylo à chaque injection et des résidus restant dans les fins de cartouche. De plus, tous les types d'insuline ne sont pas disponibles sous cette forme et il est impossible de réaliser des mélanges, les cartouches étant scellées. Il s'agit donc d'un produit confortable pour des utilisations régulières mais onéreux sur le long terme.

Lorsque le pancréas ne fabrique plus ou pas assez d'insuline, le patient doit prendre le relais en s'administrant régulièrement de l'insuline. Le dernier dispositif est fait pour assurer la

meilleure régularité. La pompe à insuline est un dispositif médical qui permet d'administrer au patient de l'insuline en continu (Figure 4). L'apport est déterminé par un spécialiste et permet un apport régulé selon les moments de la journée comme les repas, l'activité physique ou une hypoglycémie passagère. Cette mini-perfusion portative permet de se rapprocher de la sécrétion naturelle. Le dispositif doit tout de même être guidé par le patient.



Figure 4 : Eléments composants la pompe à insuline (47)

D'une dizaine de centimètres, la pompe est un petit boîtier électronique à pile qui permet d'être programmé et qui dispose d'une réserve d'insuline. Attaché à un vêtement ou collé sur la peau, une tubulure terminée par un cathéter est insérée sur la zone d'injection, les mêmes que pour les injections avec d'autres dispositifs. La pompe est utilisable pendant 4 ans mais les patients doivent tout de même changer de cathéter tous les 3 jours et donc faire une piqûre. La perfusion est continue et ce sont donc des insulines rapides qui sont administrées car les insulines lentes permettent, elles, de ralentir la cinétique en formant une réserve sous-cutanée. Ces insulines rapides permettent de former un bolus en cas de doses supplémentaires demandées par le patient, par exemple en cas de repas à une heure non-prévue. En effet, si la pompe imite la sécrétion pancréatique, elle n'ajuste pas la quantité administrée en fonction de la glycémie du patient. L'utilisateur doit donc quand même surveiller de près sa glycémie et son alimentation afin de programmer les doses au plus juste des besoins réels et éviter ainsi tout risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Si elle offre un meilleur confort de vie en s'adaptant aisément à la vie du patient et permet une souplesse concernant le mode de vie de ce dernier, ce dispositif n'est pas exempt d'inconvénients (48). Puisque l'effet des insulines rapides ne dure que 3 à 4h, toute interruption accidentelle non corrigée de plusieurs heures peut occasionner une hyperglycémie, voire une acidocétose. Les interruptions peuvent avoir lieu sans être visibles, la tubulure peut par exemple être mal pliée ou bloquée ou la réserve d'insuline vide. Ces interruptions peuvent être évitées grâce à des alarmes de la pompe et/ou en vérifiant fréquemment la glycémie. Un autre risque évitable est le risque d'infection au niveau du site d'injection. Il est donc conseillé de bien respecter les règles d'hygiène, de changer la canule et la tubulure, ainsi que le site d'injection tous les deux à trois jours.

Si pour des raisons d'efficacité et de sécurité, la pompe à insuline demande une vigilance accrue, c'est aussi un excellent moyen de gérer au quotidien le diabète. Coûteux, encombrant et rappelant constamment la maladie, le dispositif ne convient pas à tous les patients. Ainsi seul 18% des patients atteints de diabète de type 1 portent ce dispositif en Europe contre 40% aux USA (49). Cet écart peut s'expliquer par l'arrivée tardive de solutions alternatives comme le stylo, mais aussi par un manque de publicité (privée et publique) aux spécialistes qui, moins convaincus, en prescrivent moins en Europe. Ce chiffre est d'ailleurs une moyenne et une étude au Royaume-Uni a relevé que seuls 6,1 % des patients avaient une pompe, l'expliquant par le manque d'information auprès des médecins (50). En effet, si le prescripteur manque pour la formation et le suivi, cela entraîne un risque pour le patient. C'est pourquoi pour éviter ce risque, les pompes ne sont que peu prescrites au Royaume-Uni. La formation est un des inconvénients majeurs de ce dispositif et pourtant ce qui fait sa force. À l'instauration du traitement, il faut également que le patient soit prêt à un suivi étroit avec son équipe de soin. Ce suivi est nécessaire pour déterminer les débits de base et les bolus requis. La personne diabétique doit aussi suivre une formation et réapprendre à gérer son diabète, comprendre l'impact de l'alimentation, de l'activité physique, du stress et de l'insuline sur le contrôle glycémique. Le patient est donc directement impliqué dans son traitement, ce qui lui confère une importance capitale. C'est à la fois une valorisation mais aussi une demande importante

pour le système de soin qui doit pouvoir assurer une éducation thérapeutique du patient (ETP) aux bons usages.

Les moyens d'administration de l'insuline sont donc désormais développés pour améliorer l'efficacité mais aussi le confort des patients. Ainsi d'autres progrès se sont réalisés comme une meilleure compréhension de l'injection sous-cutanée qui permet aujourd'hui d'utiliser des aiguilles de très courtes tailles (environ 4mm) qui permettent de minimiser l'inconfort et les risques comme l'injection intramusculaire. Un des défis de l'efficacité est de mimer l'action de l'insuline naturelle. S'il est possible d'obtenir des cinétiques proches en termes de rapidité et d'effectivité d'action grâce aux différents types d'insulines et leur absorption caractéristique, la circulation de l'insuline administrée se fait quasi exclusivement dans les tissus périphériques. Tandis que l'insuline sécrétée naturellement aura une action à 60 % dans le foie et 40 % dans les tissus périphériques (51). Les insulines administrées en sous-cutanée ne réduisent donc pas, ou peu, la production de glucose du foie et ont une action peut être trop forte sur l'adipogenèse périphérique.

Pour mieux mimer l'action de l'insuline naturelle, la recherche se divise en deux voies. La première voie est l'amélioration des formulations de l'insuline. On modifie la structure ou les excipients ou on ajoute des principes actifs qui vont agir sur le tissu cutané, pour modifier l'absorption de l'insuline. La seconde voie de recherche porte sur le mécanisme d'administration. Certains vont chercher à augmenter la surface cutanée d'administration de l'insuline, d'autres expérimentent des voies d'administration alternatives qu'elles soient nasale, inhalée, rectale ou orale.

Cependant l'idée des voies alternatives n'est pas récente car dès 1925, l'inhalation d'insuline est envisagée par Gansslen (52). L'inhalation se définit par l'absorption par voie pulmonaire d'un aérosol contenant le principe actif. L'aérosol se dépose sur une grande surface, ce qui est un avantage pour l'absorption. De plus, les poumons sont dépourvus de peptidases et l'insuline inhalée n'est pas dégradée (53). Si le mécanisme de l'absorption de l'insuline à travers l'épithélium pulmonaire reste incertain, le premier médicament commercialisé,

Exubera®, a été approuvé en 2006 aux USA. Administré à l'aide d'un inhalateur, l'action était rapide (10-15 min). Cependant les différences d'absorption dans la population étaient trop grandes comme l'indique l'augmentation du risque d'hypoglycémie dû à l'inflammation des muqueuses des patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs (54). La réticence des patients et des prescripteurs aura raison de l'Exubera® qui sera retiré du marché seulement après un an, et ne sera pas commercialisé ailleurs dans le monde (55). Plusieurs autres technologies ont été pensées par la suite, notamment des systèmes de microgouttelettes (« AERx » de NovoNordisk) ou de microparticules sèches (Afrezza® de Mannkind Corporation). Ce dernier produit a été commercialisé en 2015 mais le coût trop élevé semble mener à des ventes anecdotiques (41).

En théorie, l'administration nasale présente l'avantage par rapport à l'injection sous-cutanée de ne pas être invasive et douloureuse et par rapport à l'inhalation de ne pas dépendre de l'état des fonctions pulmonaires du patient. Cependant, l'administration nasale a des inconvénients tels que le passage limité des grosses molécules à travers la muqueuse nasale, la nécessité d'une grande quantité pour être administrée et la clairance de mucus nasal, ainsi que l'irritation voire la détérioration de la muqueuse nasale. Tous ces éléments conduisent à une absorption aléatoire de l'insuline par la voie nasale (56).

En théorie, la voie d'administration la plus confortable pour le patient et pour obtenir un profil pharmacocinétique proche de la sécrétion naturelle serait celle orale. Les patients sont habitués à cette voie d'administration non-invasive, et le principe actif passe en premier lieu par le foie. Ce passage par le foie marque une différence importante avec l'action principalement périphérique de l'insuline sous-cutanée. Cependant, l'une des principales contraintes est la barrière physique : les protéines sont rapidement dégradées par des enzymes protéolytiques dans l'estomac, elles deviennent alors inactives. De plus, les grosses protéines diffusent mal à travers la barrière intestinale. Les chercheurs souhaitent donc réduire l'effet protéolytique et augmenter la biodisponibilité digestive.

### III.1.2. Un marché en pleine croissance

Avec deux produits insuliniques (Lantus® et Novorapid®) dans les dix produits qui ont le meilleur chiffre d'affaire de 2019, le marché des médicaments contrôlant le diabète est l'un des plus convoités (41).

En 2019, dix-neuf des vingt molécules prescrites dans le diabète les plus rentables ont un chiffre d'affaire mondial supérieur au milliard d'euros (Tableau II). Sur ces vingt molécules, neuf sont des formes d'insuline et représentent un peu plus de 48% du chiffre d'affaire totale des ventes de produits antidiabétiques. Les autres médicaments de ce classement (glifozines, gliptines, biguanides ou analogues de l'incrétine) sont des antidiabétiques dont l'administration se fait par voie orale à l'exception des molécules analogues du GLP-1 dont l'administration se fait en injection sous-cutanée.

*Tableau II: Classement des ventes mondiales de produits antidiabétiques en 2019 (41)*

<b>Molécules</b>	<b>CA en millions d'euros en 2019</b>	<b>Millions d'unités vendues en 2019</b>
Ins. Glargine	10 554	372
Sitagliptine	6 742	2 557
Dulaglutide	6 523	80
Ins. Aspartate	6 262	241
Ins. Lispro	5 507	131
Liraglutide	4 773	38
Empaglifozine	4 025	1 144
Metformine + Sitagliptine	3 442	3 542
Ins. Detemir	3 173	90
Ins. Degludec	3 036	56
Dapaglifozine	2 199	832
Linagliptine	2 184	1 154
Metformine	2 073	47 494
Semaglutide	1 944	5

Ins. Aspartate + Ins. Protamine	1 644	147
Ins. Base humaine + Ins. Isophane	1 386	244
Canagliflozine	1 327	278
Ins. Base humaine	1 247	94
Exenatide	1 080	11
Ins. Lispro + Ins. Lispro Protamine	946	61

Toutefois en termes d'unités vendues, les insulines sont dans le bas de ce classement avec une part de 2,5% des unités écoulés en 2019 dans le monde. La metformine, antidiabétique oral, représente la majorité des ventes en unités distribués avec 87,1% de part de marché. Cette différence s'explique par une différence majeure : il ne s'agit pas des mêmes produits ni des mêmes formes d'administration. Les produits ont donc des prix de vente différents, se répercutant sur le classement des chiffres d'affaire. De plus, les produits n'ont ni la même fréquence d'administration ni le même nombre d'unité de dispensation par unité. Il n'est donc pas possible de comparer ces données de ventes unitaires sans un calcul des unités communes de dispensation (UCD).

Malgré un prix plus ou moins élevés selon les formes, il est indéniable qu'il y a une forte demande mondiale pour les insulines. Cette demande est partagée avec d'autres antidiabétiques (oraux) de classes et modes d'action différents comme le démontrent les parts de marché unitaire écrasantes des produits à base de metformine. Cependant les insulines ne sont pas concurrencées par ce produit car seules les insulines sont indiquées dans le diabète de type 1, ce qui leur permet de conserver une part de la demande mondiale.

La concurrence que peut connaître l'insuline avec d'autres produits se porte sur les patients atteints de diabète de type 2 dont les objectifs glycémiques et/ou l'hémoglobine glyquée ne sont pas maîtrisés. Les médicaments concurrents ralentissent donc l'arrivée de l'insuline dans le traitement. L'insuline est donc donnée en dernier recours quand l'insulinopénie devient trop marquée, c'est à dire que le corps ne sécrète plus assez d'insuline pour assurer son rôle (57). Cette supplémentation devient alors permanente et est donnée à vie. Pour une croissance nette du marché, l'insuline doit pouvoir rompre ce paradigme d'être donnée en dernier

recours. Une insuline orale pourrait peut-être le permettre en simplifiant la prise et en étant donnée dès qu'une insulino-résistance est décelée.

En regardant les ventes des insulines dans le monde, on dénombre une vingtaine d'insulines différentes. L'insuline glargine (Lantus® de Sanofi) est largement en tête des ventes avec des résultats presque deux fois supérieurs à l'insuline asparte (Novorapid® de Novo Nordisk). On remarque des associations d'insulines et des associations insuline/incrétinomimétique (Liraglutide et Lixisenatide). Il est intéressant de regrouper les insulines par type d'action pour pouvoir étudier les tendances. Ainsi, on peut observer que si la somme des CA des insulines rapides et lentes représente 84,44 % des recettes du marché de l'insuline mondial, elles n'ont que 58,60 % des parts de marché unitaires (Tableau III). Ces dernières sont talonnées en termes de vente unitaire par les insulines à action intermédiaire, avec un prix extrêmement faible. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les insulines intermédiaires sont les insulines historiques, et ont donc un faible apport technologique. D'ailleurs ce sont les produits les plus récents, les associations insulines et incrétinomimétiques qui sont les produits les plus chers (41).

*Tableau III: Classement des ventes mondiales d'insuline et parts de marché en 2019 selon leur profil d'action (41)*

<b>Profils cinétiques des insulines</b>	<b>CA en millions d'euros en 2019</b>	<b>Parts de marché (CA)</b>	<b>Millions d'unités vendues en 2019</b>	<b>Parts de marché (Unités)</b>
Lente	17 329	48,92%	538	32,45%
Rapide	12 581	35,52%	433	26,15%
Intermédiaire	2 082	5,88%	444	26,77%
Composite rapide et lente	2 796	7,90%	232	14,01%
En association avec un incrétinomimétique	631	1,78%	10	0,62%

Les insulines au profil d'action lent sont donc légèrement plus plébiscitées, puis celles d'action intermédiaires. Ce sont d'ailleurs les deux types de produits qui sont recommandés par la HAS depuis 2013 dans le cadre de la mise en place des insulinothérapies dans le diabète de type 2 (58). Il est recommandé d'utiliser en premier lieu des insulines dites « NPH », pour « insuline

humaine en tampon phosphate » ainsi qu'en présence d'une protéine comme la protamine, qui sont des insulines au profil intermédiaire. Cependant si leurs actions sont trop fortes, il est recommandé d'utiliser une insuline d'action lente. Les insulines d'action lente et intermédiaires profitent donc aussi des populations atteintes de diabète de type 2. Les autres types sont uniquement dirigées vers les personnes atteintes de diabète de type 1 mais représentent tout de même une grande part des ventes d'insuline.

Il est donc intéressant de voir l'évolution du marché de l'insuline, et pour cause il évolue encore dans le monde, atteignant 37,03 milliards d'euros de chiffre d'affaire en 2019 contre 31,23 milliards d'euros en 2015, soit une évolution d'un peu plus de 18,5% en 5 ans (Figure 5). Néanmoins sur cette même période, le chiffre d'affaire mondial des ventes totales de médicaments antidiabétiques a augmenté de près de 41,9%. Le marché du diabète de type 2 évolue donc de façon beaucoup plus rapide que le marché des personnes en insulino dépendance.

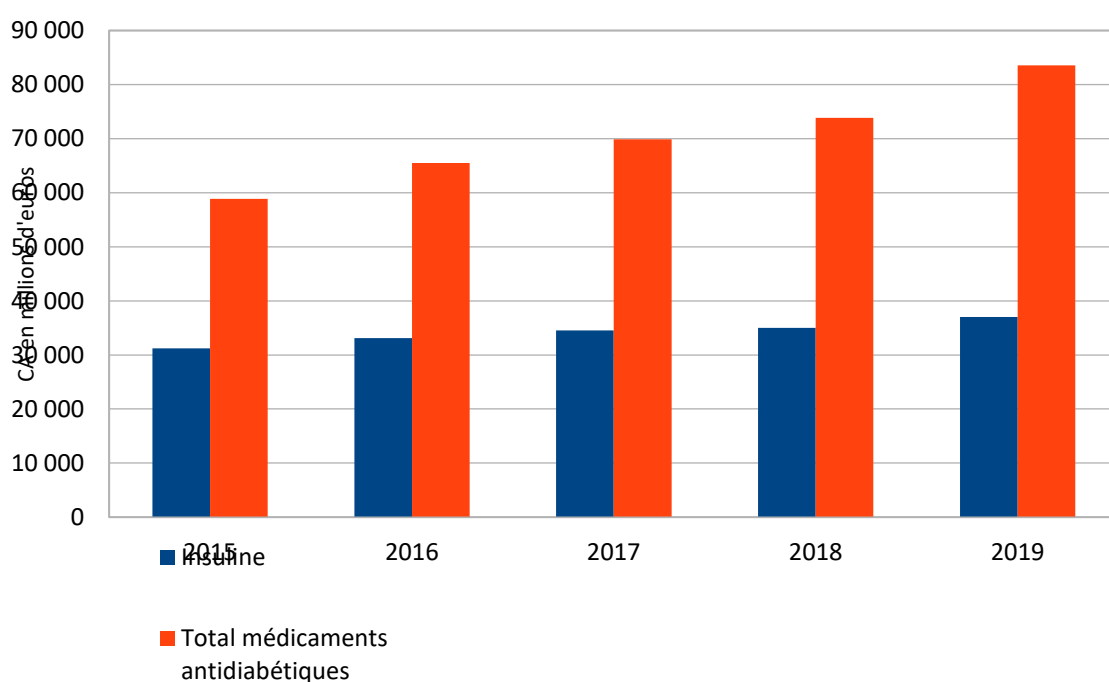


Figure 5: Estimation de l'évolution des chiffres d'affaires en millions d'euros des médicaments antidiabétiques dans le monde (41)

Si la demande en insuline n'augmente pas autant que la demande en produits antidiabétiques, elle progresse tout de même. S'il est difficile de quantifier les différents mouvements responsables, on peut toutefois identifier deux moteurs à cette croissance. Deux populations distinctes en sont responsables : les personnes atteintes de diabète de type 1 et celles de type 2. Puisque l'incidence du diabète de type 1 est peu variable (2) et que la population mondiale n'a croît que d'environ 5% (59), le principal responsable de cette croissance est l'accroissement de la population des diabètes de type 2 en insulinothérapie.

Ainsi, la demande reste majoritairement celle des personnes atteintes de diabète de type 2 et donc d'une insuline au profil cinétique lent accompagnée d'une insuline rapide à certains moments de la journée. On note aussi un intérêt pour les profils dit mixtes « rapide + intermédiaire », permettant de simplifier le protocole avec prise avant les repas puis une action basale prolongée. Il y a donc une demande de facilitation de prise avec l'intérêt pour ces derniers produits, malgré leurs prix encore relativement élevés.

Toutefois, avec un accroissement des profils de patients demandant en priorité une insuline intermédiaire, l'évolution rapide du marché ne doit pas être négligée. Le profil d'action recommandé pour un nouveau produit insulinique serait une action prolongée, se rapprochant des profils d'action lent ou intermédiaire, pour pouvoir atteindre les deux profils moteurs identifiés. Une insuline orale pourrait aussi changer le paradigme de l'insulinothérapie comme dernier recours en facilitant la prise en charge et l'administration. Ce dernier point permettrait alors de prendre des parts des ventes totales d'antidiabétiques. Détenir un produit d'insuline à administration par voie orale semble donc être une piste pour profiter de ce marché extrêmement convoité, dont l'expansion n'est pas terminée.

## III.2. Insuline orale

L'histoire de l'insuline orale est étroitement liée à la découverte de l'hormone elle-même il y a un siècle. Lorsque Frederick Banting a donné pour la première fois de l'insuline à une personne diabétique en 1921, il l'a d'abord administrée par voie orale, malheureusement sans succès. L'insuline orale reste le "Saint Graal" pour les chercheurs s'intéressant au diabète au vu de l'apport que représente cette avancée en santé publique et de la demande des patients.

Depuis près de 100 ans, la recherche a échoué à commercialiser une insuline orale. Quelles ont été et sont les pistes explorées ? Quels sont les acteurs actuels et sont-ils proches de l'invention tant espérée ?

### III.2.1. Les pistes explorées

Chez une personne sécrétant naturellement de l'insuline, cette hormone est sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Captée par le système sanguin, elle est amenée vers le foie par le système porte. Lors du premier passage hépatique, 80 % de l'insuline sécrétée est captée par le foie.

La concentration d'insuline dans le foie enclenche l'inhibition de la glycogénolyse hépatique, la stimulation de la néoglycogenèse du foie et des tissus périphériques, ainsi que la synthèse de certaines lipoprotéines. Un fort taux d'insuline dans le foie permet donc un effet central, en réduisant la synthèse de glucose par le foie, ce qui n'est pas permis par une insuline seulement périphérique. Cette administration centrale va limiter les variations glycémiques au cours de la journée et rajoute au confort du patient. De plus, éviter une forte concentration d'insuline périphérique répétée permet de réduire les risques de résistance à l'insuline (60).

Non-seulement une administration qui ne serait pas périphérique permettrait une meilleure qualité de vie sans prise de poids ni risque d'hypoglycémie grâce à des cinétiques plus proches

de la sécrétion naturelle, mais elle permettrait aussi d'assurer la sécurité au long terme des patients.

Ainsi, de nombreux laboratoires cherchent des alternatives à l'insuline sous-cutanée, et l'insuline orale semblerait être une alternative potentielle, compliquée mais potentielle. L'avantage de cette voie réside dans son administration non-invasive qui ajoute à la sécurité du patient mais aussi dans la confiance que porterait ce dernier à l'image du laboratoire. Découvrir une insuline orale serait donc une réussite scientifique et pharmacologique mais aussi une promesse de réussite commerciale.

Pourtant la dernière révolution de l'insuline par voie alternative s'est révélée être un échec commercial. En effet, l'insuline inhalée Exubera® de Nektar Therapeutics & Pfizer n'a pas convaincu les diabétologues de ses avantages. Pour qu'une insuline orale soit donc un succès commercial, il faut donc aussi s'assurer qu'elle présente un bon contrôle glycémique et la limitation des complications à long terme pour tous les patients.

Cependant la voie orale comprend des barrières physiologiques qui s'avèrent ne pas pouvoir permettre un contrôle précis si le produit arrive à les passer. Outre la clairance élevée de ce milieu, l'insuline est une protéine et le tractus gastro-intestinal, lui, est censé dégrader les protéines en composés de quelques acides aminés avant de permettre leur absorption. Cette protection est assurée par un pH acide dans l'estomac et la présence de peptidases (61). Plusieurs formes galéniques sont donc étudiées pour assurer une bonne libération de l'insuline dans le sang malgré ces barrières.

### III.2.1.1. Les formes classiques

Si les molécules d'insuline parviennent intactes dans l'intestin, elles doivent passer la paroi du jéjunum, qui est une couche de mucus d'une seule épaisseur avec une barrière étanche de cellules épithéliales. Le mucus est sécrété par les cellules muqueuses sous-jacentes mais sa viscosité n'est pas constante dans le temps et l'espace (62). Cette dernière entrave physiquement la diffusion puisque l'insuline a un poids moléculaire de près de 6000 Da. Chimiquement, le passage de l'insuline dans le mucus est en théorie possible puisque les deux sont des substances hydrophiles néanmoins les interactions intermoléculaires ne doivent pas être négligées. Cependant si le passage du mucus est effectué, le poids moléculaire et l'hydrophilie de l'hormone rendent difficile sa diffusion à travers la paroi lipophile du tractus intestinale (63).

La diffusion par les mécanismes naturels ne permettant pas d'assurer une diffusion en quantité efficace et surtout inégale dans le temps et entre chaque patient, la plupart des recherches pour cette voie essaie de protéger l'insuline jusqu'au tractus intestinal pour assurer sa diffusion passive ou détourner les mécanismes spécifiques d'autres molécules pour faire diffuser l'insuline. Les objectifs recherchés sont multiples et tentent d'améliorer et assurer la biodisponibilité, la reproductibilité dans le temps et interpersonnelle, ainsi que la sécurité du patient, notamment en évitant les dispositifs irritants.

Des recherches galéniques ont donc été naturellement effectuées visant à augmenter le temps du séjour au sein du tractus intestinal pour augmenter les chances de passage. Ainsi, des tentatives comme les comprimés de chitosane-4-thiobutylamidine ont vu le jour(64). Ces comprimés d'insuline contiennent des inhibiteurs d'enzymes. En effet, l'insuline est fortement dégradée par la trypsine, l' $\alpha$ -chymotrypsine, l'élastase et les enzymes de surface des parois du tractus intestinal. Le chitosane a la propriété de se fixer au mucus, et les inhibiteurs permettent alors de réduire la destruction de l'insuline par les enzymes du tractus intestinal. De même avec la technologie CODES™, un comprimé recouvert de trois couches différentes va permettre d'atteindre le côlon, augmenter la densité du mucus localement, de solubiliser

l'insuline et de libérer un activateur d'absorption de l'insuline (65). Les effets des excipients choisis sont mécaniques et l'activateur d'absorption est connu depuis 1981 (66). Des gélules enrobées entérosolubles d'Eudragit S100® ou des disques de quelques millimètres de diamètre en Carbopol 934® suivent ces mêmes mécanismes, avec une partie dont la galénique permet d'assurer une libération prolongée et une autre activant l'absorption de l'insuline (67, 68). Ces exemples de produits de galénique dite « classique » démontrent qu'il est possible d'associer des molécules dont les propriétés vont optimiser l'absorption à des produits de faible biodisponibilité.

Dans les recherches évoquées, on peut observer plusieurs mécanismes qui vont être essentiels à l'optimisation de la biodisponibilité. Ceux-ci sont des axes d'amélioration apportées à des avancées technique. D'abord, la co-administration de substrats réduisant l'impact du pH gastrique comme du PLGA (69), du PLGA-HPMC55 (70) ou du PEG-Calcium-Phosphate lié à la caséine (71). Aussi, de façon plus spécifique, les inhibiteurs d'enzymes constituent un moyen viable de contourner la barrière enzymatique détruisant les peptides et protéines et de protéger le vecteur de l'insuline jusqu'à son absorption. C'est ainsi le cas d'un substrat PGA-DTPA qui inhibe spécifiquement l'activité de la protéase. (72). L'avantage de ce mécanisme a été démontré précédemment (73), et ne cesse de s'améliorer comme avec la découverte de nouvelles classes d'inhibiteurs comme les calcitonines (74). Cependant, cette classe de composés peut s'avérer dangereuse puisqu'elle dérègle la digestion et réduit l'efficacité du système immunitaire non-spécifique.

Un autre mécanisme pour améliorer la biodisponibilité est l'adhésion aux tissus muqueux. Évoqué précédemment, le chitosane a cette propriété. Cela permet de diminuer la clairance du produit, donc d'augmenter localement la concentration en produit et *in fine* l'absorption. Certains produits comme la caprolactone (75) ou l'ajout d'une fonction thiolate (76) favorisent la mucoadhésion. Le fait d'adhérer le produit au mucus peut permettre aussi de réduire l'effet néfaste des inhibiteurs d'enzymes en concentrant leur action localement, certaines études ajoutent une sensibilité au pH pour contrôler le tissu où le produit adhère.

Finalement, un des derniers mécanismes redondant dans chaque avancée technique est l'ajout de molécules augmentant le transport paracellulaire et/ou transcellulaire. Il existe divers mécanismes d'action comme la diminution de la viscosité du mucus avec le DTPA (77), l'activation de récepteurs de transport cellulaire avec le Sodium-caprate (78) ou une augmentation de la perméabilité de la barrière de la paroi intestinale avec l'ajout d'octa-arginine (79). Cependant comme pour les inhibiteurs d'enzyme, la non-spécificité ou le manque de restriction de l'effet peut être dangereux en affaiblissant et irritant les parois et tissus intestinaux.

*Tableau IV: Principaux substrats et technologies utilisés dans des essais de galénique classique de l'insuline orale*

<b>Substrats ou technologies</b>	<b>Propriétés</b>	<b>Références</b>
CODES™	Augmente la densité du mucus, solubilise l'insuline et libère un activateur d'absorption de l'insuline	65
Carbopol 934®	Libération prolongée et activation de l'absorption insuline	68
Eudragit S100®	Libération prolongée et protège du pH gastrique	67
PEG calcium-phosphate lié à la caséine	Protège du pH gastrique	71
PLGA-HPMC55	Protège du pH gastrique	70
PLGA	Protège du pH gastrique et facilite l'absorption	69
Isobutylcyanoacrylate	Protège physiquement de l'action des protéases	67
Alpha-chymotrypsine	Inhibe l'activité des protéases	61
PGA-DTPA	Inhibe l'activité des protéases et diminue la viscosité du mucus	72
Chitosane	Mucoadhésion	64
Polycaprolactone	Facilite la mucoadhésion	75
Thiolate	Facilite la mucoadhésion	76
Sodium-caprate	Active le transport cellulaire	78
Octa-arginine	Augmente la perméabilité de la barrière intestinale	79

### III.2.1.2. Les formes nanovectorisées

L'irritation de la barrière intestinale est possible car elle n'est pas imperméable, et laisse ainsi passer les immunoglobulines vers la lumière intestinale. Régie par les molécules transmembranaires, cette perméabilité paracellulaire laisse passer les produits de moins de 0,1 à 0,15nm. Toutefois, la perméabilité semble plus grande dans les régions où se regroupent les tissus lymphoïdes de l'intestin. En effet, au niveau des plaques de Peyer, la barrière intestinale est alors composée de cellules épithéliales dites « cellules M ». Ces dernières laissent passer des particules cent fois plus grosses, allant jusqu'à 10µm (80). La particularité de cette zone est utilisée dans la majorité des recherches de vecteur pour l'administration orale de peptides et protéines.

Quel vecteur serait alors le plus efficace pour amener l'insuline jusqu'à cette zone ?

De très nombreuses recherches traitent de cette question. Le consensus actuel semble se diriger vers un modèle utilisant des microparticules et nanoparticules. Ce sont des supports colloïdaux polymériques qui peuvent être utilisés pour encapsuler et porter le produit. Ces systèmes permettent à la fois de protéger les produits contre la dégradation de l'environnement intestinal et de délivrer le produit jusqu'au site voulu pour permettre un passage par les voies paracellulaire ou transcellulaire. Toutefois, s'il a été montré que les microparticules sont capables de protéger l'insuline, la biodisponibilité est meilleure avec les nanoparticules (81).

Selon la méthode de préparation des nanoparticules, on peut parler de nanosphère ou de nanocapsule. La différence pourrait se résumer par l'analogie de la différence entre un comprimé et une gélule. Les nanosphères sont des systèmes matriciels qui contiennent le principe actif (PA) dispersé dans une matrice polymère, tandis que les nanocapsules sont chargées de PA dans une suspension entourée d'une enveloppe polymérique (82). La biodisponibilité ne dépend donc principalement que des propriétés du polymère de surface

utilisé. La recherche doit donc sélectionner et optimiser non pas seulement le vecteur mais toutes les propriétés qui lui sont attribués.

Ainsi dans les années 1990, la recherche galénique a créé les nanoparticules lipidiques solides (NLS). Ce sont des nanosphères d'environ 50 à 1000 nm de diamètre, constituées d'une couche de phospholipide et d'un noyau de substance lipidique solide à température ambiante. Grâce à leur enveloppe lipidique, le système permet de couvrir, protéger et délivrer des molécules dans la région désirée (82). En effet, la taille des nanoparticules permet une protection des macromolécules contre l'environnement intestinal et améliore leur transport à travers les muqueuses. L'enveloppe est composée de lipides physiologiques, réduisant le risque d'activation du système immunitaire. Ce support se dégrade bien, est bien toléré et est reproductible à grande échelle. Appliquée à l'administration orale de l'insuline, cette méthode semble avoir des résultats intéressants chez le rat où la glycémie a pu être réduite de 45 % en 1h et de 55 % à 2h (82).

Ces résultats encourageants ont motivé la recherche à modifier la couche phospholipidique de surface pour augmenter la protection contre les enzymes digestives. À cet égard, on peut noter l'ajout à la surface des NLS de lectines de *Triticum vulgaris* (83), d'acide stéarique-octaarginine (79), de carbopol (64).

Les deux derniers exemples utilisent des composés utilisés dans des formes « classiques » comme des comprimés ou des patches, démontrant de nouveau la perméabilité des idées entre des approches différentes. Toutes ces recherches sur les NLS visent à améliorer la biodisponibilité en protégeant l'insuline jusqu'au tractus intestinal, mais aussi à permettre une liaison aux cellules épithéliales des parois. Les enveloppes lipidiques permettent l'ajout à leur surface de lipoprotéines qui améliorent ces paramètres. La structure externe lipidique des liposomes formés permet d'effectuer des modifications stables et reproductibles aisément. Aussi l'avantage principal de cette méthode est la facilité d'incorporation de l'insuline au sein des particules. La méthode est très prometteuse mais peu d'études pré-cliniques semblent être en cours.

Les NLS ne sont pas les seuls nanovecteurs utilisés en recherche. Ainsi, il y a les nanoparticules de chitosane (84). Le chitosane est un polysaccharide linéaire, composé de 2 types de glucosamine, qui permet de former une enveloppe contenant l'insuline. Il a été montré que les nanoparticules de chitosane permettant de prolonger le temps de séjour de l'insuline dans le tractus intestinal et améliorer le passage du PA par voie paracellulaire vers le flux sanguin.

Le chitosane en nanoparticule active aussi l'expression de la protéine transmembranaire Claudine-4 et permet d'ouvrir la jonction étroite entre les cellules épithéliales (85). Ensuite l'insuline est libérée et peut donc diffuser. Cependant les nanoparticules se dissocient facilement dans le milieu acide de l'estomac, détruisant en grande partie l'insuline (86). Il faut donc apporter des modifications aux nanoparticules de chitosane. Ainsi les nanoparticules fabriquées par réticulation ionique du chitosane avec du phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ont montré une meilleure stabilité dans les conditions acides. Ces particules administrées chez le rat permettent un effet hypoglycémiant de plus de 2,8 par rapport à des nanoparticules de chitosane chargées d'insuline (87). Ces nanoparticules administrées par voie orale (21 UI/kg) à des rats diabétiques ont entraîné un effet hypoglycémique prolongé de plus de 15 h et une biodisponibilité relative d'environ 15 % à celle de l'insuline sous-cutanée pour une même quantité.

D'autres modifications ont été testées, comme le N-triméthyl chitosane, le chlorure de N-(2-hydroxyle)-propyl-3-triméthyl ammonium chitosane ou les monomères de méthacrylate de méthyle (88, 89, 90). Remplaçant le chitosane simple dans l'encapsulation de l'insuline, ils offrent une plus grande stabilité grâce à des interactions électrostatiques améliorées tout en conservant les propriétés mucoadhésives et de perméation du tractus intestinal. D'autres études ont développé des nanoparticules ayant pour base des lauryl-succinyl-chitosane ou des polymères cationiques de  $\beta$ -cyclodextrine, et il a été constaté que les modifications ont des effets inhibiteurs sur la libération in vitro d'insuline à des pH très faibles, permettant d'augmenter la biodisponibilité en assurant une stabilité dans les conditions extrêmes de l'estomac (91 et 92).

C'est également pour augmenter la durée du séjour dans le tractus intestinal que des nanoparticules de chitosane ont été formulées avec du dextran, puis avec du dextran lié à de la vitamine B12. Cette dernière permet une absorption en détournant le système de l'endocytose réservé à cette vitamine (93).

Si jusqu'ici les vecteurs ont une cible comme les transporteurs membranaires ou les protéines des cellules Caco-2, on ne parle pas vraiment de ciblage. Pourtant, certaines techniques essaient d'améliorer la biodisponibilité via un ciblage. Identifié dans l'étude de phages, le peptide CSKSSDYQC a une forte affinité pour les cellules caliciformes du tissu intestinal. L'association de ce peptide à des nanoparticules de chitosane permet un détournement des mécanismes d'endocytose et de diffusion au profit de l'absorption d'insuline (93).

Une autre méthode de ciblage a été étudiée grâce à la présence d'un récepteur d'immunoglobuline néonatale sur les parois intestinales. On associe alors à la surface des nanoparticules le fragment Fc de l'immunoglobuline G reconnue. Les essais montrent que les récepteurs activent un transporteur membranaire et permettent donc la diffusion du PA (94).

Le chitosane n'est pas le seul composant de nanoparticules. D'autres polymères peuvent encapsuler l'insuline, notamment des polymères synthétiques et de nombreux vecteurs existent déjà. On compte parmi ces derniers les nanoparticules de polyalkylcyanoacrylates, déjà utilisés pour leur adhésion aux muqueuses intestinales et leur caractère non-toxique (95). Des essais pour optimiser la formulation et la biodisponibilité ont été effectuées, toutefois les études sur le polyalkylcyanoacrylate estiment que l'utilisation de polybutylcyanoacrylate permet de meilleurs résultats (95). Ce dernier est d'ailleurs considéré comme un vecteur adapté à l'administration orale d'insuline chez l'Homme.

Le PLGA, un autre polymère synthétique connu, biodégradable et fréquemment utilisé pour l'administration de médicaments fait l'objet de recherche pour la mise au point de l'administration orale de l'insuline. Les propriétés du polymère sont bien connues, la vectorisation de l'insuline est réalisable et stable (96). Ainsi avec un revêtement de cellulose

HP55 se dissolvant aux pH de l'intestin grêle, le vecteur a montré qu'il réduisait significativement plus la glycémie sur 24h chez les rats diabétiques que les nanoparticules de PLGA simples (70). Cependant ce vecteur n'atteint qu'une bioéquivalence de 6,3 % la quantité d'une insuline sous-cutanée. Cette mauvaise biodisponibilité a donné l'idée à certains chercheurs d'ajouter du chitosane ou de l'Eudragit® aux nanoparticules de PLGA pour profiter de leur capacité d'adhésion à la paroi (97, 98).

Pour améliorer la biodisponibilité de l'insuline, certains travaux cherchent à optimiser la stabilité des nanoparticules libérées, c'est le cas avec les nanoparticules PLGA encapsulant le complexe insuline et oléate de sodium. L'oléate de sodium est un tensioactif anionique qui, à un pH approprié, forme un complexe ionique avec l'insuline chargée positivement et améliore sa liposolubilité. Il est constaté que 12 heures après l'administration, le taux de glucose plasmatique était réduit à 23,85 %, et ce conditionné maintenu jusqu'à 24 h (99). La structure des polymères utilisés pour fabriquer des nanoparticules chargées de PA peut également avoir un impact sur leurs propriétés fonctionnelles. Ainsi, dans une autre méthode, l'insuline bovine stabilisée dans des nanoparticules de PLGA-PEG peut fournir une dose orale unique qui pourrait éliminer la nécessité de doses répétées d'insuline pendant 24h (100). Avec un vecteur proche auquel on ajoute l'acide folique, l'essai montre qu'une administration quotidienne unique serait suffisante pour contrôler la glycémie pendant au moins 24 h (101). La promesse d'un traitement en une prise par voie orale attise la recherche, l'avantage étant pour les praticiens l'optimisation de l'observance et pour les patients la grande facilité de prise.

Au vu de l'intérêt de ce traitement et plus globalement du transport de peptides et protéines par voie orale, aucune piste n'est négligée. D'autres vecteurs que les nanoparticules sont étudiées comme les nanocapsules, grâce à leur capacité à administrer des peptides et protéines fonctionnels par voie orale.

Ces nanocapsules sont des réservoirs de produits de taille nanoscopique. Elles sont formées d'une mince paroi de polymère qui entoure un compartiment huileux ou aqueux contenant le principe actif (102). Si l'efficacité de ces formulations semble être intéressante, des recherches permettent d'augmenter la biodisponibilité des PA. Ainsi si l'acide éthylènediamine-

tétraacétique (EDTA) est administré 40 minutes avant l'administration de l'insuline vectorisé par une nanocapsule, sa biodisponibilité est améliorée grâce à l'inhibition enzymatique, à la réduction de la mobilité intestinale et à l'ouverture des jonctions paracellulaires (103). Difficile à mettre en place pour une administration au quotidien, d'autres améliorations sont notables. Notamment, la création de micelles sensibles au glucose. Cette réponse permet une régulation conditionnée de la libération d'insuline en raison de l'expansion réversible de canaux intégrés dans les membranes des micelles (104, 105). Certains vecteurs conditionnent même cette réponse à un milieu au pH équivalent à celui de l'intestin grêle pour optimiser le ciblage. Ces membranes permettent aussi une protection efficace de l'insuline contre la dégradation de la protéase.

Ces modifications et ajouts de substrats à ces nanocapsules en font des candidats prometteurs pour l'administration d'insuline par voie orale. Néanmoins, certains inconvénients sont à noter. Les polymères sont difficiles à former et l'encapsulation des PA semble instable, notamment pour les productions en échelle industrielle. Actuellement, il semble qu'il n'existe pas de méthode d'encapsulation universelle (106).

D'autres formules galéniques sont étudiées comme les hydrogels. Composés de polymères hydrophiles naturels ou synthétiques, ils sont obtenus avec des agents de réticulation qui les rendent insolubles dans l'eau. Cette particularité permet un gel qui va conserver les fluides (107). Protégeant l'insuline du pH acide de l'estomac, celle-ci est libérée au pH voulu, c'est à dire celui de l'intestin grêle.

Un hydrogel à base d'acide méthacrylique et des microparticules de PEG sensibles au pH est un support prometteur pour le transport et l'absorption à l'insuline. Les études montrent une augmentation de la perméabilité à l'insuline de cinq et neuf fois selon le modèle de barrière intestinale testé (108). Les hydrogels sensibles peuvent libérer de l'insuline avec une grande efficacité et une cinétique contrôlée. Toutefois, la lenteur de la libération et la fragilité des hydrogels peuvent réduire l'administration de l'insuline (109).

La combinaison des nanotechnologies avec des hydrogels sensibles à l'environnement peut être avantageuse pour produire des systèmes efficaces qui protègent l'insuline des conditions du tractus gastro-intestinal et permettre une délivrance ciblée et contrôlée.

De très nombreux vecteurs sont donc étudiés pour permettre une meilleure biodisponibilité. Certaines stratégies ont des résultats plus convaincants que d'autres mais la recherche permet parfois d'isoler des mécanismes pour optimiser un autre vecteur. Et en 2020, certains produits sont donc en phase d'essais cliniques.

*Tableau V: Principaux vecteurs et substrats utilisés dans des essais de vectorisation de l'insuline orale*

Vecteurs	Substrats	Propriétés	Références
Nanoparticules lipidiques solides		Protège du pH gastrique et des protéases	82
	Lectines de <i>Triticum vulgaris</i>	Améliore la biodisponibilité	83
	Acide stéarique-octaarginine	Améliore la biodisponibilité	79
	Carbopol	Améliore la biodisponibilité	75
Nanoparticules à chitosane		Prolonge le séjour dans le tractus intestinal par mucoadhésion et améliore activement la perméation	84, 85
	Phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose	Meilleure stabilité à faible pH	87
	Dextran et vitamine B12	Meilleure absorption par endocytose	93
	Partie Fc de l'immunoglobuline G	Adhésion à la muqueuse intestinale	94
Nanoparticules de monomères de méthacrylate de méthyle		Améliore la stabilité	97
Nanoparticules de N-triméthyl chitosane		Améliore la stabilité	106
Nanoparticules de chlorure de N-(2-hydroxyle)-propyl-3-triméthyl ammonium chitosane		Améliore la stabilité	78

Nanoparticules de lauryl-succinyl-chitosane		Améliore la résistance au pH gastrique	91
Nanoparticules de $\beta$ -cyclodextrine		Améliore la résistance au pH gastrique	92
Nanoparticules de polyalkylcyanoacrylates		Adhésion à la muqueuse intestinale	95
Nanoparticules de polybutylcyanoacrylate		Mêmes propriétés que les nanoparticules de polyalkylcyanoacrylates avec de meilleurs résultats	95
Nanoparticules de PLGA-HP55		Se libère au pH intestinal	70
	Chitosane	Améliore la biodisponibilité par mucoadhésion	97
	Eudragit®	Améliore la biodisponibilité par mucoadhésion	98
	Insuline-Oléate de sodium	Améliore la stabilité des particules libérées d'insuline	99
	PEG	Améliore la stabilité des particules libérées d'insuline	100
	Vitamine B9	Améliore la stabilité des particules libérées d'insuline	101
Nanocapsule		Protège du pH gastrique et des protéases	102
	EDTA préalablement injecté	Améliore la biodisponibilité par inhibition enzymatique, réduction de la mobilité intestinale et à l'ouverture des jonctions paracellulaires	103
	Polymères sensibles au glucose	Conditionne la libération de l'insuline	104
Hydrogels		Protège du pH gastrique et se libère au pH intestinal	109
Hydrogels	Base acide méthacrylique et PEG	Protège du pH gastrique et se libère au pH intestinal	108

### III.2.2. Identification des acteurs principaux de l'insuline orale

Si on recense beaucoup d'études sur l'insuline orale et les diverses technologies qui permettraient d'un jour de rendre possible et viable cette voie d'administration, il n'y a finalement que peu d'essais cliniques. Cela montre la difficulté que représente ce défi technologique historique. Cependant le fait que les études continuent d'affluer démontre aussi que l'administration de l'insuline *per os* est définitivement possible, et si ce nombre ne diminue pas, qu'il est possible de continuer à espérer voir sur le marché un produit efficace dans un futur proche.

Ces dernières années, on pouvait dénombrer une petite dizaine d'essais cliniques pour l'administration d'insuline par voie orale. Toutefois, tous ces essais ne se concentrent pas sur le diabète de type 1 : la plupart sont des essais sur des insulino-déficiences et des insulino-résistances des diabètes de type II.

Avec sa place historique dans les révolutions techniques successives de l'insuline, il n'est pas étonnant de retrouver NovoNordisk dans la recherche de l'insuline orale. En 2010, le laboratoire annonce être associé avec Merrion Pharmaceuticals autour de ce projet depuis 2007. En effet, ce partenaire détient une technologie de délivrance orale de protéines nommée « GIPET I » qui permet d'améliorer la biodisponibilité en activant la formation de micelles (110). La technologie est déjà sur le marché pour un autre produit de forme orale, l'Orazol®, un comprimé d'acide zoledronique commercialisé aux USA inhibant l'activité des ostéoclastes pendant une semaine par prise. Les produits développés sont des comprimés enrobés dont l'enrobage est constitué d'un acide gras à chaîne moyenne, les propriétés de surface permettant de fluidifier les membranes et augmenter le passage trans- et paracellulaire. Quatre produits potentiels se dégagent, avec pour noms provisoires « NN1953 », « NN1954 », « NN1956 » et « NN1957 ». Si en 2015 il est annoncé que le produit NN1953 passe en Phase IIb et que la technologie GIPET appartient désormais pleinement à NovoNordisk, plus aucune annonce n'a été faite depuis (111).

Mais depuis cette même année, NovoNordisk s'est aussi associé à Emisphere pour l'exclusivité de développement et de commercialisation de produits avec la technologie « Eligen » (112). Administrées sous forme de comprimé, ces nanocapsules à base principalement d'acides aminés aident les peptides à traverser la barrière épithéliale grâce à un mécanisme de transport passif. Les jonctions étroites restant intactes, il semble que cette propriété permette d'éviter le passage d'autre PA et donc réduit sa toxicité. Avec cette même technologie, la commercialisation sur le territoire européen a été autorisée pour le Rybelsus® (semaglutide, analogue de la GLP-1) en Avril 2020. Cependant le médicament semble ne pas convaincre les autorités de santé, notamment en France où la HAS estime qu'il n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (113). NovoNordisk avait pourtant confiance dans le potentiel de cette technologie, espérant pouvoir mener ensuite la bataille de l'insuline orale (114).

À la suite de cet échec, aucune information concernant l'état des études du médicament candidat retenu pour l'insuline n'a été donnée depuis cinq ans. Les commentateurs estiment que NovoNordisk a abandonné les recherches concernant l'insuline orale, préférant se concentrer sur l'élargissement de son portefeuille avec notamment des produits destinés au diabète de type 2.

D'autres entreprises ont pu commercialiser des médicaments dont les technologies permettent le passage de peptide. On peut par exemple citer le cas du laboratoire Unigene/Tarsa Therapeutics en 2012 avec la technologie Enteripep™ permettant de délivrer de la calcitonine par voie orale (115). Utilisé dans le traitement de l'ostéoporose postménopause, le comprimé oral de forme galénique classique contient un inhibiteur de protéase, de la lauroyl-L-carnitine permettant d'améliorer l'absorption, ainsi qu'un enrobage à base d'Eudragit L30 D-55 (116). Toutefois aucun essai sur le passage de l'insuline avec cette technologie n'a été effectué ou du moins rendu public.

Un autre médicament sous forme de comprimés enrobés avec une technologie améliorant l'absorption a atteint la phase II. Produit par Diabetology, une société biopharmaceutique anglaise, le produit est appelé « Capsulin IR® » (« IR » pour *insulin replacement*) (117). La

technologie « Axxess » protège et relâche le produit selon le pH, elle contient aussi des inhibiteurs de protéases et augmente le transport transcellulaire. Selon ses résultats de phase IIa, Capsulin IR® semble permettre une augmentation des taux d'insuline dans le sang de façon contrôlée et dose-dépendante. Son effet hypoglycémiant dure près de 6h (118). Cependant depuis 2012, le produit est toujours en phase II et aucune information n'est disponible.

Cachant probablement discrètement un abandon des recherches, le manque de suivi et d'informations touche d'autres entreprises qui avaient pourtant annoncé des essais cliniques. C'est le cas pour la société indienne Biocon et son candidat IN-105 (119). D'abord associée à Bristol-Myers Squibb (BMS), Biocon a eu des résultats décevants lors des premiers essais de phase III. Des éléments d'amélioration de la pharmacocinétique ont été évoqués comme le fait de prendre le comprimé une vingtaine de minutes avant le repas pour profiter d'une clairance gastrique réduite (120). BMS devait reprendre la suite des études mais a finalement rompu le partenariat en 2016, Biocon devant reprendre les études de phase III. Toutefois aucune information n'a été donnée depuis concernant l'avenir de ce médicament (121).

Enfin, en 2011, le médicament candidat d'Access Pharmaceuticals à base de nanoparticules utilisant le mécanisme de transport spécifique de la vitamine B12 a été vendu à une entreprise, dont l'identité n'a pas été donnée. Depuis, aucun essai utilisant ce procédé n'a fait l'objet d'études dont les résultats n'aient été publiés (122).

Le marché de l'insuline orale est tellement important qu'il semble attirer certains groupes peu scrupuleux annonçant de bons résultats trop rapidement. Ainsi en 2012, Tamarisk Technologies annonçait avoir des nanocapsules de base alginate avec des substrats améliorant le passage transcellulaire (Co-enzyme Q10, géraniol, vitamine A et vitamine E). (123). Le laboratoire annonce alors une « biodisponibilité exceptionnelle supérieure à 90 % ». Ces résultats n'étaient cependant que des résultats précliniques mais l'entreprise a réclamé à la FDA une exception pour pouvoir accéder à des études de phase III sans essais de phase I et II. Malgré l'annonce d'un essai prometteur en 2016 par une « équipe indépendante », aucune

source scientifique ne valide ces résultats ni l'existence même de ces derniers. Le développement de ce candidat semble à l'arrêt depuis ce coup d'éclat (124).

C'est aussi le cas de NanoMega Medical et ses nanoparticules de chitosane et PGA (125). Annonçant de bons résultats chez le rat avec un produit modifié avec des substrats améliorant la perméation et des inhibiteurs de protéase (126), le laboratoire n'a pas poursuivi les essais cliniques.

Si des entreprises préfèrent se retirer, ce marché continue de voir arriver de nouveaux acteurs. C'est le cas de petites structures comme Aphios Corporation. Son médicament candidat, « APH-0907 », protège l'insuline en l'encapsulant et la libère en se dégradant au pH de l'intestin grêle après s'être lié aux cellules M dans la zone de tissu lymphatique. Les études chez l'animal démontrent que l'insuline est rapidement absorbée. Depuis, le brevet américain obtenu en 2013, la société recherche des partenaires pour continuer le développement et réaliser des études de phase I (127).

Après avoir découvert un transporteur spécifique utilisable dans l'absorption de macromolécules en 2012, Transgene Biotek a développé plusieurs médicaments avec le système « TrabiOral » dont un permettant de délivrer de l'insuline. Les biodisponibilités obtenues n'étant pas suffisantes, la formulation de leurs produits a donc évolué. Désormais leur nanocapsules sont composées de deux enrobages : le premier permettant de protéger de l'environnement tout en étant optimisé pour la pénétration dans le mucus, et le second améliore le transport transcellulaire par la liaison à un récepteur spécifique. Les études pré-cliniques faites en 2018 puis 2019 semblent concluantes. De futures études de phase I sont donc probables (128).

Des études plus récentes continuent donc de se faire. Ainsi Jordanian Pharmaceuticals Manufacturing, société du Proche-Orient, aurait mis au point une technologie de nanoparticules à base de chitosane sous forme d'émulsion (129). Plusieurs médicaments candidats ont été sélectionnés, avec différentes tailles de particules. L'absorption semble efficace et les études suggèrent que l'insuline est plus légèrement absorbée dans la zone du

jéjunum. Ils en concluent que les résultats des formulations testées sont prometteurs, mais que d'autres études doivent être réalisées pour obtenir une formulation d'insuline acceptable (130). C'est aussi la conclusion pour le médicament de NOD Pharmaceutical, société chinoise. Leur médicament « Nodlin® » est un comprimé enrobé avec des nanoparticules bio-adhésives. Cependant les premiers résultats ne permettent pas d'observer une absorption. La société défend ses résultats en disant n'avoir testé qu'à des doses trop faibles (131). Ainsi d'autres études de phase I sont prévues.

À première vue, le paysage de la recherche sur l'insuline orale peut paraître peu prompt à l'arrivée de médicament sur le marché dans les prochaines années. Toutefois trois médicaments se distinguent par l'avancement de leurs études et les résultats encourageant communiqués jusqu'ici. C'est le cas du médicament d'Oshadi Drug Administration. Cette société israélienne a conçu un médicament de forme classique dont l'enrobage protège de l'insuline, de la proinsuline et du peptide C. Deux essais de phases I ont été effectués en 2014 dans le diabète de type I, puis un essai de phase II s'est terminé en 2018. L'insuline étant indispensable à la survie des patients malades, les essais se font en parallèle d'injection d'un complément en insuline sous-cutanée. Le dernier essai indique que la nécessité d'un complément en insuline sous-cutanée est réduite de 20% avec la prise du médicament « Oshadi-Icp® ». Toutefois aucune étude de phase III n'est encore annoncée (132).

Le médicament en forme de nanocapsules de Diasome Pharmaceuticals, dit « HDV-I® », dont les nanovecteurs libèrent l'insuline avec une forte biodisponibilité, a des résultats encourageants. En 2020, l'entreprise a annoncé avoir des études de phase IIb concluantes dans l'indication Diabète de type 2 insulino-résistant puis, la même année, dans l'indication Diabète de type 1. Des études de phase III sont désormais prévues pour 2021 avec de grandes espérances (133).

Enfin le médicament candidat « ORMD-0801® » d'Oramed Pharmaceuticals, une autre société israélienne, a un état d'étude avancé (134). La formulation n'a pas été rendue publique mais il semble que le médicament soit une gélule entérosoluble contenant une suspension huileuse

composée de micelles d'insuline, d'inhibiteurs de protéases et de composés permettant une plus grande perméabilité comme l'EDTA. Oramed annonce une bonne protection du PA jusqu'à l'intestin grêle où l'insuline est libérée. Des essais de phase I ont été effectués dès 2010 pour les deux types de diabète majoritaires requérant de l'insuline. En 2018, Oramed annonçait que plus de 300 personnes avaient participé à leurs essais, distribuant alors plus de 5000 doses. Les résultats finaux des études de phases II de ORMD-0801® ont été donnés en 2020 et concluent à la tolérance du médicament dans les populations testées, ainsi qu'à la réduction efficace de l'HbA1c sur le long terme (28 jours) (135). La glycémie semble significativement abaissée par des prises régulières, de jour comme de nuit. Aucun événement de crise hypoglycémique n'a été relevé durant les études. L'administration de ce médicament se ferait avant chaque repas, avec une action en bolus, et ne demanderait pas de co-prescription avec une insuline sous-cutanée (135).

Ainsi en accord avec la FDA, Oramed a l'intention de lancer deux essais cliniques de phase III. La FDA semble convaincue par le médicament et aide Oramed dans ses démarches d'essais cliniques. L'entreprise prévoit de mener les deux essais de phase III simultanément dès 2021. La date de commercialisation est estimée par Oramed fin 2018, au troisième trimestre de 2023. Marquant la confiance de la FDA dans le médicament et pour assurer sa commercialisation, les États-Unis ont cédé à Oramed une exclusivité marketing du médicament de 12 ans. Un contrat de licence a déjà été signé en Chine avec l'entreprise Hefei Tianhui, disposant des moyens de produire pour un marché potentiel de 500 millions de patients. La société semble confiante dans sa formulation et a déjà engagé des essais pour son médicament ORMD-0901 où l'insuline serait remplacée par un analogue du GLP-1 pour le traitement des diabètes de type 2 (136).

Si la recherche fondamentale autour de l'insuline orale et de l'administration de macromolécules par voie orale foisonne, les médicaments candidats se font rares. Peu de médicaments atteignent les essais de phase III (Tableau VI). Pourtant quelques médicaments avec des résultats encourageants semblent aujourd'hui apparaître et relancer les espoirs après une décennie où de nombreux candidats se sont rétractés. Le rêve d'une insuline orale est

donc presque aussi vieux que la découverte de l'insuline elle-même et c'est enfin, un siècle plus tard, qu'il est désormais probable de le voir se concrétiser.

La promesse se faisant plus intense, il est intéressant de se demander comment va se concrétiser l'arrivée de tels médicaments sur les différents marchés mondiaux.

*Tableau VI: États de développement des formes orales d'insuline*

<b>Laboratoires</b>	<b>Médicament et/ou technologie</b>	<b>Forme</b>	<b>État des essais</b>	<b>Développement publiquement actif</b>	<b>Références</b>
NovoNordisk + Merrion Pharmaceuticals	GIPET I – NN1953	Forme classique	Phase II b	Non	111
NovoNordisk + Emisphere	Eligen	Nanocapsules	Phase II	Non	114
Unigene/Tarsa Therapeutics	Enteripep™	Forme classique	Préclinique	Non	116
Diabetology	Capsulin IR® + Axxess	Forme classique	Phase II	Non	118
Biocon	IN-105	Forme classique	Phase III	Non	119
Access Pharmaceuticals	Nanoparticules + Vitamine B12	Nanoparticules	Préclinique	Non	122
Tamarisk Technologies	Nanocapsules +Q10+vit.A+vit.E	Nanocapsules	Préclinique	Non	124
NanoMega Medical	Nanoparticules de chitosane+PGA	Nanoparticules	Préclinique	Non	126
Aphios Corporation	APH-0907	Nanocapsules	Préclinique	Oui	127
Transgene Biotek	TrabiOral	Nanocapsules	Préclinique	Oui	128
Jordanian Pharmaceuticals Manufacturing	Nanoparticules de chitosane	Nanoparticules	Préclinique	Oui	129
NOD Pharmaceutical	Nodlin®	Nanoparticules	Phase I	Oui	131
Oshadi Drug Administration	Oshadi-lcp® - OR14-1	Forme classique	Phase II	Oui	132
Diasome Pharmaceuticals	HDV-I ®	Nanocapsules	Phase II b	Oui	133
Oramed Pharmaceuticals	ORMD-0801®	Nanocapsules	Phase III	Oui	135

## IV. Potentiel de l'insuline orale sur les différents marchés mondiaux

On constate l'attrait des laboratoires pour ce nouveau type de médicament, et avons pu relever certaines caractéristiques évidentes justifiant l'attrait pour les patients. Cependant quels éléments influencent et justifient réellement un transfert des différentes administrations sous-cutanées à une administration par voie orale ? Et si ces facteurs n'ont pas le même impact pour tous, quelles populations portent un intérêt à l'arrivée de ces médicaments ? Enfin ces questions répondues, on peut émettre des hypothèses en appliquant ces facteurs aux différents marchés identifiés pour obtenir un aperçu des marchés potentiels de l'insuline par voie orale dans le monde.

### IV. 1. Paramètres d'une demande potentielle

Les différents marchés mondiaux voient une augmentation hétérogène des diabètes sur les différents territoires. L'arrivée d'un nouveau type de médicament pourrait s'avérer cruciale pour endiguer les effets néfastes de ces pathologies. Les situations ne sont pas partout égales face à ces dangers et la demande est donc différente. Pourtant si la qualification semble la même pour tous, la quantification de l'impact des facteurs intrinsèques et extrinsèques des insulines orales est différente selon les situations.

Quels éléments de ce nouveau type de médicament en font-ils un candidat aussi attendu dans la lutte contre le diabète ?

### IV.1.1. Facteurs influençant positivement une demande potentielle

La prise par voie orale d'insuline présente des avantages qu'il faut comparer avec les médicaments disponibles aujourd'hui sur le marché. Si les produits oraux ne sont pas encore sur le marché, il est possible d'ores-et-déjà de qualifier certains de ces avantages. Il est aussi intéressant de relever les autres éléments plus hypothétiques afin de mettre en avant les attentes qui conditionneront la réussite potentielle de l'insuline orale.

#### IV.1.1.1. Facilité d'utilisation

La condition de personne diabétique nécessite une vigilance constante, c'est une pathologie qui demande un grand investissement personnel du patient mais aussi de l'entourage et du système de santé. Les médicaments par voie sous-cutanée, quels qu'ils soient, ajoutent à la charge mentale du patient. Ce sont des médicaments avec de grandes contraintes, et qui demandent donc un investissement de la part des patients. La promesse majeure et intrinsèque de l'insuline orale est une amélioration de la qualité de vie des patients.

En effet avant même l'injection, il y a la conception de l'injection dans l'esprit du patient. Cela conditionne la bonne observance, les bons usages et globalement l'acceptation du traitement. Ce phénomène est tellement fort qu'il a été conceptualisé et nommé « insulino-résistance psychologique » (137). Il touche à la fois les patients et les prescripteurs par une multitude de mécanismes mentaux communs qui retardent, réduisent ou baissent la qualité des traitements à base d'insuline. Ainsi, plus d'un patient sur deux se dit être inquiet à l'idée de débiter un traitement à base d'insuline (138).

Dans les raisons évoquées de ce rejet, deux sont essentiellement dues à la forme de l'administration. Il existe une anxiété voire une peur de l'injection elle-même, exprimée par la

peur de la douleur ou de l'agression corporelle que représente l'aiguille. Et la seconde raison de l'insulinorésistance psychologique est imputable au manque de facilité d'emploi de cette forme. Il faut consacrer du temps et apprendre à bien l'utiliser, cela rend la vie moins flexible et les patients se considèrent alors « dépendants » du médicament. Un médicament dont ils expriment d'ailleurs une gêne à utiliser en public (139).

Bien que le nombre d'injections par seringue se réduit, notamment grâce à la présence des stylos injecteurs, la peur de l'aiguille est encore présente. Il faut tout de même noter qu'en vue de réduire la douleur, les aiguilles sont de plus en plus fines et courtes, même si à partir d'un certain seuil la différence de douleur est nulle (140). La peur de la douleur est donc un facteur aussi important que la douleur en elle-même. Ces deux facteurs sont complètement éliminés dans les médicaments pour la voie orale, augmentant donc la qualité de vie et une partie de l'accès au soin en rendant plus « accessible » une molécule.

Si les stylos injecteurs connaissent un succès avec un fort taux de remplacement des seringues, ce n'est pas grâce à une plus grande efficacité mais grâce à leur confort d'utilisation. Les patients peuvent procéder à l'injection plus facilement. Plusieurs éléments expliquent cette facilité. Cela relève d'abord du geste technique. L'injection doit s'apprendre, elle engage la connaissance des bons gestes du patient : savoir où et comment bien procéder aux injections, savoir changer, protéger ou retirer un cathéter de pompe insulinaire. Tous ces gestes sont des savoirs à acquérir et qui nécessitent des rappels. C'est d'ailleurs un engagement de moyen de formation aux bons usages que doivent permettre les systèmes de soin. Toutefois, tous les systèmes de soin ne peuvent assurer une formation initiale et régulière. Ces difficultés peuvent apparaître dans des pays n'ayant techniquement pas les moyens d'assurer ces formations sur son territoire, mais des disparités peuvent aussi apparaître dans les pays économiquement développés (141).

La formation est donc un élément global. Les formations aux bons usages rencontrent des difficultés quand les patients n'ont pas les capacités cognitives ou éducatives pour bien comprendre. Les injections posent donc des problèmes quand il s'agit d'enfants et de

personnes âgées. Ainsi le taux d'hospitalisation est lié au niveau d'éducation à la santé du patient, qui est lui-même lié au niveau d'éducation académique des patients (connaissances scientifiques et capacité de lecture) (142). Certaines populations sont donc plus à risque d'hospitalisation avec les formes injectables. Les formes orales ne feraient pas disparaître les inégalités d'éducation à la santé, notamment la lecture des tests glycémiques, mais ces formes permettraient d'éviter un surdosage accidentel en simplifiant la lecture des prescriptions en simple unité de comprimé qu'en UI de liquide. Ainsi, les formes orales simplifient la prise pour les enfants et personnes âgées qui n'ont plus besoin d'apprendre les techniques d'injections, notamment les roulements de localisation des injections pour éviter les lipodystrophies. La simplification de la prise du médicament améliore donc l'accès au soin et permet d'assurer une qualité du soin effectué ainsi que la sécurité des patients.

Évoquée comme point de tension dû à l'aspect technique de la prise des médicaments de forme injectable, la facilité d'emploi fait aussi référence à la difficulté de l'usage quotidien des formes injectables. Des éléments comme le transport, la conservation au froid des médicaments ou la durée et le lieu pour procéder à l'injection peuvent être des éléments contraignants. Chacune des trois grandes méthodes d'injection a des inconvénients pouvant irriter les patients au long cours. Ainsi, le médicament le plus explicitement manquant de confort d'usage reste la seringue et le flacon. Le transport au quotidien des éléments nécessaires à l'injection est en cause mais aussi la difficulté d'auto-injection une voire cinq fois par jour sur des zones différentes. Certaines technologies essaient de réduire ce dernier aspect en permettant un site d'injection unique pour la journée et évitant l'utilisation d'aiguilles (143).

Il reste toutefois difficile techniquement et psychologiquement pour une personne de pratiquer l'administration partout notamment dans les espaces ne relevant pas du privé. Quant aux systèmes de pompes à insuline, ils permettent d'améliorer le transport et réduisent la demande d'investissement psychologique dans le traitement au quotidien. L'injection se fait en continu et il est possible d'augmenter la dose facilement et discrètement avant les repas. Toutefois, une part d'inquiétude peut avoir sa place quant aux risques d'infection, d'obstruction de la canule ou d'un mauvais réglage menant à une hypoglycémie insulinaire.

Ces inquiétudes sont cependant moindres par rapport à l'investissement personnel engagé dans des injections réalisées plusieurs fois par jour. Concernant les stylos injecteurs, le confort d'administration est beaucoup plus grand. Le dispositif est transportable et discret. L'aspect anodin ne rappelle pas la maladie au patient et passe inaperçu aux yeux des autres. Cet élément de discrétion est important à la fois psychologiquement pour le patient et socialement pour ses contemporains car la maladie relève de la sphère privée voire de l'intime. La pathologie chronique est considérée par certains comme une faiblesse et peuvent alors exprimer un rejet. Un dispositif rappelant le moins possible la maladie ou permettant d'éviter d'être remarqué par les autres est donc un avantage.

Ainsi les médicaments pour la voie orale sont bien acceptés socialement. L'administration et le transport sont discrets et la prise en public n'indique pas une potentielle maladie chronique. Pour les médicaments à administration sous-cutanée, la seringue et la pompe sont les éléments les moins discrets. Mais même s'il est plus discret, le stylo injecteur reste une demande quotidienne d'administrations répétées. Pourtant, et malgré les efforts continus pour réduire l'inconfort des patients, ces dispositifs ne peuvent concurrencer la simplicité et l'acceptation *a priori* d'une forme orale.

La recherche de l'inconfort minimum prévaut sur l'efficacité, comme le prouve la difficulté d'insérer l'insuline dans le traitement du diabète de type 2 quand d'autres traitements oraux sont disponibles (144). Les avantages principaux d'un médicament à administration orale sont sa facilité d'utilisation au quotidien et la réduction presque totale de l'inconfort par rapport à une administration sous-cutanée (Tableau VII). Le rapport d'efficacité entre ces médicaments primera certainement pour les prescripteurs, mais pour les patients la différence des promesses de qualité de vie sera évidente.

Tableau VII: Avantages et inconvénients des différentes formes d'administration de l'insuline

	Avantages	Inconvénients
<b>Seringue/flacon</b>	Douleur inexistante Technologies permettant un seul site d'injection par jour	Insulinorésistance psychologique Peur de la douleur Apprentissage nécessaire Difficulté d'injection Surdosage accidentel Lipodystrophie Transport des DM Injection non-acceptée socialement
<b>Stylo injecteur</b>	Confort d'utilisation Transport facile Discret	Insulinorésistance psychologique Apprentissage nécessaire Surdosage accidentel Lipodystrophie
<b>Pompe</b>	Discret Adaptabilité Intègre activement le patient	Insulinorésistance psychologique Difficulté d'installation Chronophage Apprentissage nécessaire Surdosage accidentel Lipodystrophie Risque d'infection ou obstruction de la canule
<b>Forme orale</b>	Confort d'utilisation Investissement psychologique moindre Accepté socialement	Apprentissage nécessaire Insulinorésistance psychologique

#### IV.1.1.2. Simplification de la logistique

Cette différence de facilité d'emploi au quotidien permettra aussi un meilleur accès au soin, avec une réticence moindre de certaines populations mais aussi une simplicité de transport dans des régions éloignées des systèmes de soin. En effet, si l'approvisionnement du médicament est possible dans les systèmes de soin des pays en voie de développement économique, les points de distribution aux patients sont parfois trop éloignés et ne permettent pas un accès continu. Les médicaments oraux ne vont pas changer ce fait. Toutefois, la demande en dispositifs médicaux (DM) pour les injections sous-cutanées réduit la capacité d'accès au médicament. Le patient doit se fournir en DM avec l'insuline. Les seringues, les réservoirs de pompe, les cathéters, les médicaments de désinfection et de nettoyage pour

assurer la sécurité de l'injection. Tout ceci est nécessaire pour les bons usages mais rend la distribution aux patients techniquement plus difficile. Même avec la contrainte éventuelle de respect de la chaîne du froid, les insulines orales permettent une distribution relativement simplifiée.

La simplification en réduisant le nombre de DM nécessaire au bon usage du médicament répond aussi à une autre problématique : la réduction des déchets. Le médicament à administration sous-cutanée peut ne représenter que 10 % du poids et du volume total nécessaire à son injection (145). Le reste est constitué de carton, de plastique, de verre. Des éléments en théorie recyclables : certaines actions proposent de reprendre certains DM comme Novo Nordisk avec les stylos injecteurs. Cependant, les médicaments sont souvent difficilement recyclables avec des revêtements spécifiques, et certains éléments à risque sont à déposer dans des conteneurs mis à disposition à cet effet. L'aspect peu écologique des DM peut être un frein pour une partie de la population et peut porter préjudice au produit si des législations venaient à être appliquées. Les industriels peuvent et font des efforts pour réduire leur impact sur les déchets des DM, par exemple en améliorant les plastiques utilisés ou en établissant un système de packaging non plus linéaire mais circulaire (146).

Toutefois il revient toujours au patient de participer à ce recyclage et il semble pour le moment difficile d'espérer de fort taux de recyclage (Figure 6). En effet que ce soit pour les déchets de l'injection insulinaire en flacon ou les accessoires de la pompe, moins de 6 % des patients recyclent ces déchets quand cela est permis (147). Les produits à administration orale pourraient profiter d'un emballage minimal, le nombre de déchets revenant au patient étant alors réduit.

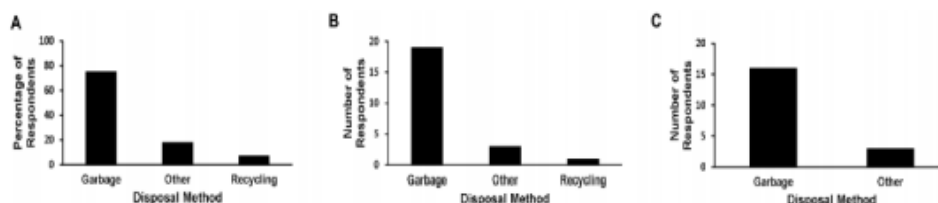


Figure 6: Proportions des déchets recyclés selon le type de produit (A : Stylos, flacons et cartouches d'insuline ; B : Accessoires des pompes à insulines ; C : Moniteur de tests glycémiques continus) (147)

### IV.1.1.3. Sécurité

Certains déchets des DM sont potentiellement dangereux. En France, un système de poubelles spécifiques est mis à disposition pour les « déchets d'activités de soins à risques infectieux » ou DASRI. Ces éléments nécessitent d'être pris en charge par des structures adaptées pour éviter les accidents de contamination. Ils doivent être séparés des ordures ménagères car ils représentent un danger pour toutes les personnes pouvant être en contact avec ces déchets.

En effet, certains éléments comme les aiguilles ont été en contact avec le sang du patient et sont donc un vecteur de risque de contamination notamment virale. Cela représente donc un danger d'ordre de santé publique. Cependant tous les pays n'ont pas ce système ou ne permettent pas d'y accéder aussi facilement, les dispositifs restant alors à la charge du patient. Aux USA, où il n'y a pas de législation et où les récipients spécifiques ne sont pas à la disposition des patients qui sont conviés à utiliser des bacs solides usagés comme les boîtes de lessive ou la bouteille de lait, ce problème est la cause de 781 et 1484 piqûres accidentelles par an et 2,25 millions de dollars de coûts en soin pour les personnes piqués (148). Il s'agit donc d'un problème connu de santé publique, nécessitant une réponse de politique sanitaire pour y répondre. Toutefois tous les systèmes de soins ne peuvent avoir recours à de dispositifs de récupération sécurisée, et laissent donc en place un système dangereux. Les dispositifs médicaux des médicaments à administration sous-cutanée entraînent donc malgré eux un risque sanitaire qui ne concerne pas les médicaments à administration orale.

Si la santé d'autres personnes peut être en jeu, les médicaments à administration orale pourraient aussi avoir une toxicité et effets différents des modèles connus, notamment du fait de la différence de profil pharmacocinétique inhérente aux modes d'administration. En effet, en passant par le tractus intestinal, l'insuline prise par voie orale n'a pas le même profil pharmacocinétique que les médicaments sous-cutanés. Avec cette dernière voie et au vu de la localisation des injections, l'insuline va d'abord être présente dans le système sanguin périphérique. La quantité d'insuline administrée va être plus grande que celle d'une sécrétion

naturelle pour compenser sa captation par les muscles et les tissus périphériques et pour pouvoir atteindre le foie, organe-cible principal de l'action de l'insuline, avec une dose efficace. À l'inverse, les sécrétions naturelles se font depuis le pancréas puis dans le foie puis enfin atteignent les muscles et tissus périphériques.

L'insuline par voie orale mime la distribution d'une sécrétion naturelle en ayant d'abord un fort passage hépatique. En l'absence d'insuline orale commercialisée, il n'y a pas encore de résultats sur la différence d'efficacité. On ne peut donc pas juger à ce jour d'une relative meilleure efficacité de l'insuline orale grâce à ce mécanisme. Pourtant, il est possible de s'interroger sur le bénéfice d'une plus faible insulino-résistance périphérique sur le long terme. Plusieurs études tendent à montrer qu'une hyperinsulinémie périphérique entraînerait une insulino-résistance dans les tissus périphériques (149, 150, 151).

L'insulino-résistance est un facteur important à contrôler pour éviter l'inefficacité des traitements insuliniques qui doivent alors augmenter le dosage pour rester efficace. Outre l'hyperglycémie, ce phénomène a aussi des conséquences métaboliques comme l'hypertension, la dyslipidémie, l'hyperuricémie ou l'augmentation de marqueurs de l'inflammation. Par ces effets, c'est aussi un facteur de risque important pour le diabète de type 2 (152). En réduisant les risques de développer une insulino-résistance, les médicaments à administration orale peuvent s'avérer plus sûrs sur le long terme. De plus, certaines études semblent montrer, chez les patients atteints de diabète de type 1, que l'insulino-résistance diminue quand l'insuline apportée via la veine porte, comme le serait l'insuline administrée par voie orale (153, 154). La sécurité au long terme de l'administration des médicaments oraux potentiels semblerait donc améliorée. Ces effets pourraient peut-être même intéresser les diabétiques de type 2, et aller jusqu'à réétudier les protocoles avec une place plus précoce dans le parcours de soin de ces patients.

Les médicaments à administration orale permettraient donc d'améliorer la qualité de vie des patients, de réduire les risques de l'administration d'insuline et améliorer l'accès aux soins. Cependant, ces facteurs identifiés comme porteurs du succès commercial potentiel d'une insuline orale sont contrebalancés par plusieurs freins.

## IV.1.2. Points de tension conditionnant la demande potentielle

Si les formes d'insuline à administration orale semblent avoir un fort succès potentiel, ce dernier sera dépendant de trois facteurs : efficacité, sécurité et prix. Ces facteurs seront responsables du succès ou de l'échec des médicaments.

### IV.1.2.1. Efficacité

Tout d'abord, le succès commercial de ces médicaments ne se fera pas au moins sur le long terme si les produits ne sont pas efficaces. Pourtant, tous les médicaments qui ont des résultats positifs en phase 3 des essais cliniques sont efficaces et sont donc commercialisés. Les attentes sont fortes et il est demandé à l'insuline orale de compléter voire remplacer les traitements actuels du diabète. Les essais cliniques démontrent une efficacité, c'est à dire si l'action est significativement différente du placebo. Il est attendu de ces médicaments qu'ils soient relativement aussi voire plus efficaces que les insulines à administration sous-cutanée. Cette efficacité va être jugée sur le profil pharmacocinétique du médicament, son potentiel d'action hypoglycémiant et sa reproductibilité.

Ainsi la rapidité d'action et la vitesse de clairance sont primordiales pour définir son usage et l'insérer ou non dans les protocoles de traitement. Ainsi si l'absorption est rapide et que l'action hypoglycémiant l'est aussi, les insulines à administration orale peuvent être utilisées avant les repas pour prévenir l'hyperglycémie post-prandiale. Si au contraire l'action est de longue durée, elles peuvent être utilisées en remplacement des insulines lentes, c'est à dire à action limitée mais sur le long terme. La demande en insuline est différente selon le profil pharmacocinétique comme cela a été évoqué, le marché faisant même la part belle aux mélanges d'insulines pour mieux adapter le profil d'action au patient. Au-delà de la dose, le profil pharmacocinétique du médicament conditionne son usage et donc ses ventes.

Un autre facteur va également s'appliquer : le potentiel d'action hypoglycémiant du médicament qui va déterminer si le médicament est préféré à un autre. Des études montrent que l'effet d'une insuline injectée dans la veine porte, donc avec un fort passage hépatique, a un effet sur le métabolisme du glucose principalement en agissant dans le foie, plutôt que dans les tissus périphériques (155). Il a été établi précédemment que ce passage hépatique principal mimant la sécrétion physiologique a un effet positif sur le long terme notamment en réduisant l'hyperinsulinémie périphérique.

Si la toxicité d'une insuline prise oralement est théoriquement moindre, le médicament devra avoir un effet hypoglycémiant quantitativement intéressant pour un usage quotidien. Une étude de 1998, chez le chien, a ainsi montré que la différence du site d'administration (portale/périphérique) n'entraîne pas de différence significative quant à l'effet de l'insuline sur la normalisation du glucose (156). L'effet de l'insuline dépend de la dose et du profil pharmacocinétique du médicament. Toutefois il s'agit d'une étude chez le chien, et même si l'action sur la glycémie est la même, une autre étude de 1999 chez l'humain atteint de diabète de type 1 montre que la réponse du métabolisme à l'effet de l'insuline dépend du site d'administration (157). Le taux d'acides gras est plus élevé avec un fort premier passage hépatique tandis que les taux de glucagon et de somatotropine sont moins élevés qu'avec une administration périphérique. Cette différence de réponse du métabolisme pourrait donc faire le succès ou non du médicament.

Enfin si le profil pharmacocinétique sont des paramètres importants dans le potentiel du médicament, il reste une propriété qui conditionne l'efficacité du médicament : la reproductibilité. En effet le médicament peut être efficace mais le sera-t-il à chaque utilisation ? La reproductibilité intrapersonnelle, c'est à dire la reproduction de l'effet à chaque utilisation chez une même personne est importante. Comme la reproductibilité interpersonnelle, c'est à dire que l'effet est le même pour toutes les personnes utilisant le même médicament. Ces deux paramètres pourraient réduire le potentiel d'utilisation du médicament.

Si le médicament n'a pas une bonne reproductibilité intrapersonnelle, cela peut être dû aux modifications de l'environnement du tractus intestinal. L'efficacité du médicament peut donc être dépendant de l'alimentation du patient ou de son état physique au moment de l'administration. S'il s'agit seulement de prendre le médicament 30 minutes avant le repas, la contrainte serait minime, mais s'il s'agit d'assurer un jeun de 6 heures avant chaque prise, la contrainte serait plus difficile. Comme évoquées précédemment, les notions de contrainte et de confort d'usage sont essentielles pour le succès de l'insuline orale. L'effet d'une mauvaise reproductibilité interpersonnelle est différent. Commercialiser un tel médicament nécessite de faire la demande d'une autorisation de mise sur le marché uniquement pour des catégories de patients particuliers pour lesquelles le médicament ne présente pas de danger dans les limites d'utilisation données. Un tel médicament peut donc ne pas être destiné aux enfants de moins de 16 ans, réduisant mécaniquement le potentiel de parts de marché. Dans les deux cas, une mauvaise reproductibilité du médicament représente une limite du potentiel commercial.

L'efficacité et les paramètres d'action vont donc avoir un impact sur le marché potentiel des insulines orale qui devront faire concurrence à des insulines déjà bien ancrées dans les mœurs.

#### IV.1.2.2. Toxicité

Les effets indésirables sont des propriétés intrinsèques au médicament et influencent la réussite. Précédemment évoquée, la différence de mode d'administration (dans la veine portale ou en périphérie) menait à une réponse métabolique différente. Il se peut donc qu'à long terme d'autres effets secondaires se déclarent. Si le traitement est pris en complément d'une insuline sous-cutanée, il faut aussi que cette association ne soit pas délétère. L'administration orale amène aussi à étudier l'inflammation du tractus intestinal. Les médicaments peuvent irriter la barrière intestinale en la traversant et/ou favoriser la réplication de pathogènes dans la lumière gastrique, conduisant à un risque d'infection voire à des maladies chroniques intestinales. Tous ces aspects doivent être étudiés pour pouvoir présenter un médicament candidat acceptable.

Il est important de ne pas négliger cet aspect en estimant que l'insuline est déjà connue pour ses effets indésirables. L'exemple de l'Exubera® doit servir de modèle à éviter. Le médicament d'insuline à administration nasale, commercialisé en 2006 par Pfizer, avait de nombreux avantages évoqués dans la partie précédente. Le chiffre d'affaire annuel envisagé à l'époque de la mise sur le marché atteignait le milliard de dollars. Le médicament a été retiré du marché en 2007 car il s'est révélé être un échec commercial, atteignant de peu 12 millions de dollars de chiffre d'affaire pour l'année écoulée. Une des raisons de cet échec et de la faible prescription de ce médicament réside dans les effets indésirables du produit. Du fait de son mode d'administration, une toux est apparue chez 30 % des patients atteints de diabète de type 1 et chez 22 % des patients atteints de diabète de type 2. La toux était provoquée par l'irritation des muqueuses pulmonaires par les particules inhalées du médicament. Cette irritation a même conduit à des dyspnées (158). Il était donc difficile de pouvoir prévoir les conséquences à long terme d'une prescription de ce produit à des personnes à risque comme les fumeurs et les personnes présentant des maladies respiratoires. Les prescripteurs n'ont donc pas été convaincus. Le dernier argument soulevé aura eu raison de la commercialisation du médicament puisque la raison principale évoquée pour le retrait du médicament est le risque de cancer du poumon. Pourtant aucune étude n'a eu le temps de confirmer ce risque. Même si des travaux réalisés en 2019 estiment sans toutefois conclure à un risque véritable que celui-ci serait faible (159).

L'Exubera® avait un potentiel élevé de succès mais pourtant les effets indésirables et les risques à long terme d'effets secondaires graves ont desservi ce potentiel. Il existe probablement d'autres raisons pour expliquer cet échec commercial comme par exemple le prix du médicament. Néanmoins, ce cas concret démontre que les effets indésirables sont un facteur important de la réussite d'un médicament.

### IV.1.2.3. Prix

L'exemple de l'Exubera® montre aussi l'importance d'un prix modéré pour le médicament. Même si la demande estimée par les spécialistes de Pfizer permettait en théorie d'assurer une réussite du médicament, le prix alors fixé a été estimé trop élevé par les patients et le système de santé. En effet, le coût du médicament revenait aux USA à 5 dollars par jour auquel il faut ajouter le prix du remplacement du DM soit entre 7 et 8 dollars par jour. En 2006, le coût du traitement journalier (CTJ) des insulines rapides à administration sous-cutanée revenait quant à lui à 3 dollars par jour (160). Il est admis par les observateurs que ce CTJ a été un des facteurs menant aux trop faibles ventes et *in fine* au retrait du médicament des marchés.

Le CTJ est d'ailleurs un meilleur indicateur que le prix en lui-même pour pouvoir comparer l'insuline orale à ces homologues à administration sous-cutanée. De plus cet indicateur permet de facilement définir le coût relatif du traitement par rapport aux revenus du patient. Le revenu moyen n'étant pas le même partout dans le monde, si le CTJ est supérieur à celui de ses concurrents, le médicament risque d'imposer une augmentation des dépenses disproportionnées par rapport à l'estimation de l'apport du médicament. Et les personnes pourraient donc se priver de ce médicament et de ses avantages. Il a ainsi été reproché à Pfizer de retirer du marché l'Exubera® trop tôt, le médicament causant trop de pertes à l'entreprise, mais sa courte durée de vie n'a pas non plus permis de convaincre les prescripteurs et les patients (161).

Un plus grand nombre de ventes aurait pu permettre hypothétiquement une commercialisation plus longue et donc un amortissement des coûts engagés dans la production du médicament jusqu'à une réduction potentielle de son prix. Le coût initial était donc trop élevé pour pouvoir permettre une distribution plus large ultérieurement. La détermination du prix du médicament, la planification de la production et l'estimation des recettes doivent donc être faites avec une vision réaliste sans espérances trop grandes pour assurer un bon avenir au médicament.

Toutefois, le prix et le CTJ sont un frein si les systèmes de soin ne garantissent pas l'accès au plus grand nombre. Certains systèmes de soin peuvent par exemple rembourser la totalité ou une grande partie des coûts du traitement. C'est ainsi le cas en France où la qualification du diabète comme « affection de longue durée » (ALD) permet un remboursement à 100 % des médicaments utilisés. L'impact du prix est donc différent selon le pays. Cela ne veut pas dire que le prix n'a pas d'impact dans ces systèmes, un prix trop élevé pouvant dépasser la limite du remboursement par les assurances (publique ou privée) et la différence revenant à la charge du patient. Dans cette situation, les inégalités économiques se concrétisent en inégalités sanitaires notamment dans les pays aux faibles revenus. Les patients ne se soignent plus ou moins bien, augmentant les risques d'aggravation de la maladie et menant alors à des traitements encore plus coûteux (162). La décision du prix est donc une question de santé publique et est dépendante de la politique de fixation du prix pour chaque pays.

Le prix doit donc être fixé avec une bonne estimation des bénéfices apportés et en conformance avec l'économie du marché local. L'insuline orale représente un véritable changement de paradigme pour l'avenir du traitement du diabète dans le monde. Un changement qui pourrait aussi, comme évoqué précédemment, rendre plus accessible le traitement de cette pathologie. Le prix fixé peut aussi s'avérer moindre que ceux des médicaments déjà disponibles, ce facteur étant alors un levier pour une plus grande accessibilité du médicament notamment dans les zones aux revenus les plus faibles. On constate ainsi qu'il existe des disparités d'accessibilité de l'insuline. Un CTJ plus faible et la facilitation technique, apportée par exemple par la non-nécessité de DM stériles, peut permettre de réduire les disparités régionales consécutives aux pressions économiques et d'accessibilité du médicament.

Certaines politiques internationales vont ainsi permettre d'avoir un prix élevé dans une région pour assurer un prix moins élevé dans d'autres régions du monde. Des inégalités de prix existent sur ce principe, et permettent par exemple le traitement d'une plus large population à moindre coût, c'est le cas de l'Inde où le traitement de l'hépatite C coûte moins de 40 dollars contre 30 000 à 44 000 dollars en France (163, 164). Ce sont des décisions politiques et des

négociations avec les entreprises qui permettent d'arriver à ces arrangements. Le prix n'est donc pas le même partout dans le monde et n'est pas fixé de la même façon.

En effet, si la politique de prix des médicaments de soin n'est pas libre, des négociations doivent être menées entre l'entreprise et chaque pays. L'insuline étant un médicament listé comme « médicament essentiel », l'objectif des différents pays va alors être de minimiser l'impact économique que représente le médicament et d'en maximiser l'accessibilité. Pourtant, la première entreprise qui commercialisera une insuline orale aura des arguments forts. Les différents brevets des entreprises, droit intellectuel régional protégeant de potentielles copies notamment les médicaments génériques moins coûteux, vont être un des arguments d'un certain monopole protégeant cette innovation et donc un poids dans l'argumentation vis-à-vis des politiques de prix des différents pays. Le faible nombre d'études avancées actuellement risque aussi de peser dans ces négociations, l'entreprise semble assurée d'être le seul interlocuteur avec les pays pendant un moment. Ce monopole accordé par l'innovation apportée par l'entreprise va lui permettre d'avoir l'avantage dans les négociations.

Les arguments des entreprises peuvent donc faire augmenter les prix et rendre le médicament moins accessible mais plus profitable. Auquel cas, certaines stratégies peuvent permettre aux pays de minimiser le coût en mettant en commun les achats avec d'autres pays, en éliminant les taxes sur le médicament ou en réglementant les marges bénéficiaires. Ces stratégies envisagées dans des pays aux revenus faibles à modérés permettent d'améliorer la disponibilité du produit et d'assurer une plus grande couverture sanitaire malgré le faible levier dans la négociation du prix (165).

S'il est donc estimé que la négociation du prix va aller dans le sens des entreprises qui proposeront ce médicament, ces dernières devront probablement limiter leur appétit. Le facteur prix du médicament étant estimé comme essentiel dans la diffusion et finalement la réussite commerciale du médicament (ou son échec comme vient le rappeler l'exemple de la première insuline à administration nasale), il faudra alors trouver un compromis pour chaque région car la demande y sera différente.

## IV.2. Une demande régionale différente

Le marché potentiel de l'insuline orale, comme tous les marchés, se divisera en sous-catégories répondant différemment à l'arrivée du médicament. Comme le montre la carte des estimations du nombre de cas de diabète chez l'adulte dans le monde du dernier rapport de l'OMS sur le diabète, les ressources chiffrées disponibles concernant la distribution du diabète dans le monde sont faites de façon nationale (Figure 7). Qu'elles soient sur les prévisions, les CTJ ou les taux de mortalité, les différentes études faites suivent aussi ce découpage géographique. Il est à noter que les données des marchés sont nationales ou supranationales en regroupement par région du monde. C'est le sur-découpage en région du monde proposé par l'OMS qui est suivi pour plus de clarté tout en gardant la précision des données par pays.

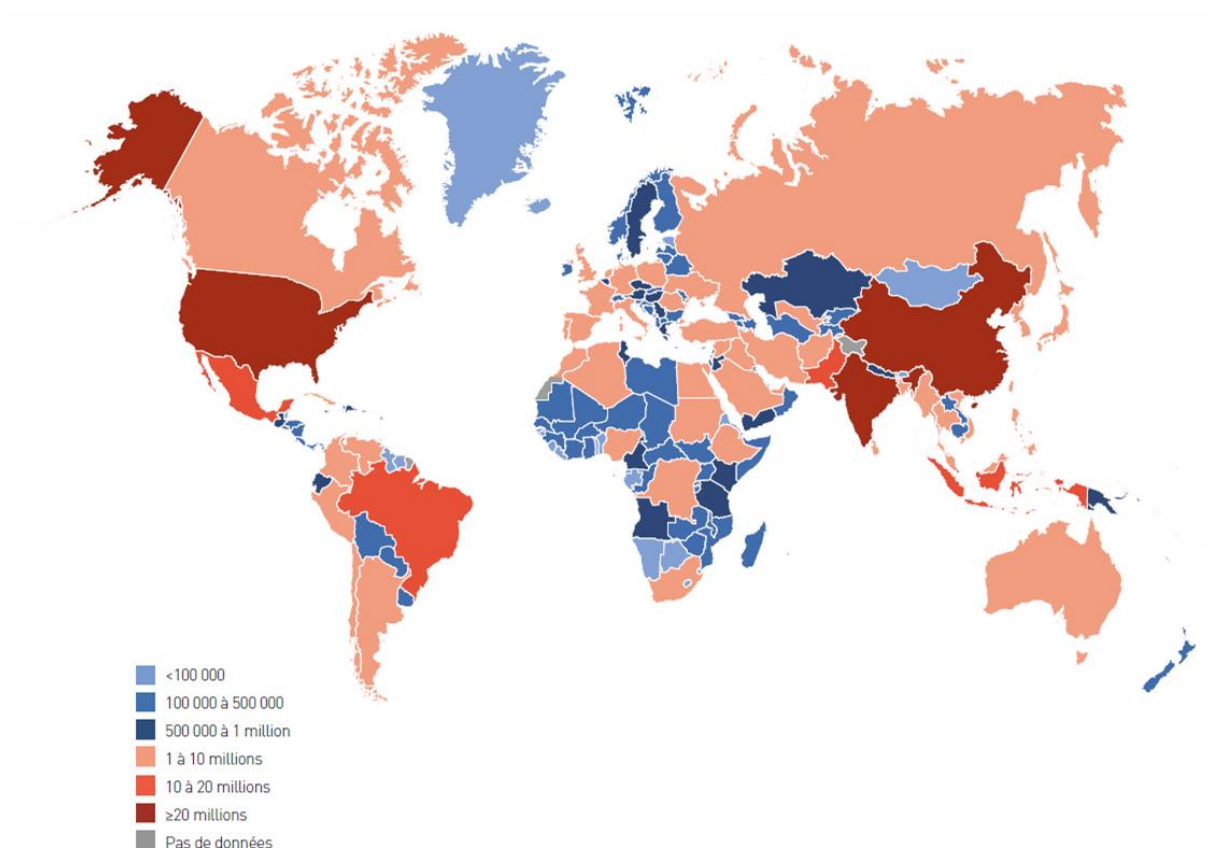


Figure 7 : Estimation du nombre total d'adultes vivant avec le diabète en 2019 (166)

## IV.2.1. Europe

En 2019, la région Europe compte près de 665 millions de personnes adultes, avec une prévalence moyenne du diabète de 8,9 % (Tableau VIII). Le nombre de personnes atteintes de diabète est de 59 millions, avec une proportion de non-diagnostic de 40,7 %, soit 24 millions de personnes atteintes de diabète sans le savoir. Une personne sur onze en Europe est donc actuellement concernée par cette pathologie. Et le nombre de décès dû au diabète est estimé à 465 900 par an soit un taux brut de mortalité de 0,78 %. Il ne s'agit donc pas d'une menace à long terme sur la santé publique mais d'une menace réelle.

*Tableau VIII: Données estimées du diabète dans la région Europe (167)*

<b>Europe</b>	<b>2019</b>	<b>2045</b>
Population adulte (20 à 79 ans)	665 millions	665 millions
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>		
Prévalence régionale	8,9%	10,3%
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	6,3%	7,8%
Nombre de personnes atteintes de diabète	59 millions	68 millions
Nombre de décès dus au diabète	465.900	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	40,7%	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	24 millions	-
<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>		
Total des dépenses de santé, en USD	161 milliards	160 milliards
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>		
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	296500	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	31100	-

De plus, le diabète est un facteur de risque dans la majorité des pathologies graves et dans toutes les interventions chirurgicales. Les dépenses de santé liées au diabète chez l'adulte en Europe sont estimées à 161 milliards de dollars. Le PIB de cette zone étant d'environ 17 933 milliards de dollars (168), le coût du diabète à lui seul représente donc presque 0,9 % de coût annuel (167). L'enjeu sanitaire et économique est donc déjà installé et connu même si la proportion de diabète non diagnostiqué montre que le risque n'est pas bien évalué pour le moment.

Il est difficile de différencier rapidement les différents types de diabète dans la population, le seul indice fiable qui permette une véritable comparaison dans le monde étant le nombre de cas de diabète de type 1 détecté chez l'enfant. Dans la région Europe en 2019, le nombre d'enfants atteints de diabète de type 1 est de 296 500 avec une détection de 31 100 nouveaux cas par an (167). Actuellement, c'est la région Europe qui enregistre le plus grand nombre de cas de diabète de type 1 chez l'enfant. La demande en insuline est donc importante dans cette région et semble assurée sur le long terme. Puisque les dépenses de santé sont importantes et la demande l'est aussi, les conditions sont idéales pour que l'insuline orale se développe.

Toutefois il s'agit d'un marché particulier. L'Agence Européenne du Médicament contrôle l'arrivée sur le marché des nouveaux antidiabétiques pour la majorité des pays de cette région à l'exception notable de la Russie et du Royaume-Uni. Des exigences de sécurité peuvent donc être émises concernant l'insuline orale, des exigences d'études supplémentaires par exemple qui peuvent représenter un coût trop important comme cela a pu être le cas pour la première insuline à administration nasale. La région Europe est donc un marché important pour la réussite commerciale et l'avenir de la commercialisation du médicament. Les différents États en ont conscience et auront une position dominante dans les négociations aux vues de l'opportunité qu'ils représentent. Cette pression est aussi dangereuse pour l'équilibre commerciale du médicament.

L'opportunité de ce marché est aussi une question d'avenir. Les prévisions du nombre de cas de diabète pour l'année 2045 faites par l'OMS, à la condition où les politiques de santé ne

soient pas modifiées, ne suivent pas celles de l'évolution démographique. L'étude prévoit une population adulte de 665 millions en 2045 soit le même nombre qu'en 2019, mais avec 68 millions d'européens adultes diabétiques. En 25 ans, la population adulte atteinte de diabète va donc augmenter de 15 %. Cela peut être dû à une prévalence différente selon l'âge, en effet la prévalence augmente avec l'âge.

L'augmentation de l'espérance de vie, la baisse de la fertilité et un solde migratoire modéré entraînent un trop faible renouvellement démographique, et la population de cette région vieillit par conséquent (169). Ce vieillissement associé à une prévalence plus forte dans les groupes d'âges les plus matures va entraîner une augmentation du nombre de cas de diabètes de type 2 et, puisque la maladie est évolutive, une augmentation du nombre de cas où le diabète de type 2 nécessite la prise d'insuline. Même si les protocoles ne sont pas modifiés par la facilité de l'administration par voie orale, la demande dans l'indication « diabète de type 2 » va être un moteur important de croissance pour l'insuline orale.

La région Europe s'avère donc être un marché important pour les insulines par voie orale. La commercialisation du médicament peut s'avérer facilitée par la demande croissante due à l'augmentation du nombre de diabète de type 1. Par leur âge, les populations sont très demandeuses de médicament à l'usage facilité par la technique et par la plus grande acceptation sociale de la prise orale. Les prescripteurs avec une plus grande connaissance du médicament peuvent donc être plus enclins à le prescrire aux patients les plus âgés, atteints eux en majorité par le diabète de type 2. L'OMS rappelle que 2 décès sur 3 dus au diabète surviennent chez les personnes de plus de 60 ans (167). La transition démographique de cette région crée donc de plus grandes populations à risque. La pression du besoin d'un meilleur contrôle de la glycémie dans ces populations va se faire de plus en plus grande, ce qui pourrait se concrétiser par un appel d'air pour de nouvelles technologies. Le médicament pourrait donc avoir une large demande à l'avenir en Europe.

## IV.2.2. Afrique

En 2019, la population de la région Afrique est estimée à 501 millions d'habitants. Le nombre de personnes atteintes de diabète est estimé à 19 millions, soit une prévalence de cette pathologie de 3,9 % (Tableau IX). Cette prévalence peut paraître faible mais elle cache plusieurs éléments à risque. Tout d'abord, la région Afrique compte la plus forte proportion de personnes diabétiques non diagnostiquées comme telles avec 59,7 % soit 12 millions d'individus (167). Associée à la difficulté d'accès au soin due à des raisons économique, politique ou par l'inaccessibilité géographique, cette proportion de non-diagnostic a un impact fort sur la santé publique où 73,1 % des 366 200 décès dû à la pathologie surviennent chez des personnes de moins de 60 ans (167). Ce taux de mortalité précoce est le plus élevé du monde. Le diabète représente un véritable défi sanitaire actuel pour l'Afrique.

Tableau IX: Données estimées du diabète dans la région Afrique (167)

<b>Afrique</b>	<b>2019</b>	<b>2045</b>
Population adulte (20 à 79 ans)	501 millions	1,1 milliard
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>		
Prévalence régionale	3,9%	4,4%
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	4,7%	5,2%
Nombre de personnes atteintes de diabète	19 millions	47 millions
Nombre de décès dus au diabète	366200	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	0,597	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	12 millions	-
<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>		
Total des dépenses de santé, en USD	10 milliards	17 milliards
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>		
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	25800	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	10300	-

Dans cette région, les données de prévalence du diabète de type 1 chez les enfants se font rares. Les estimations de l'OMS sont extrapolées depuis 4 pays sur les 47 de la région et sont donc à prendre avec prudence. La population d'enfants atteints de diabète de type 1 est actuellement estimée à 25 800 avec une augmentation annuelle estimée à 10 300 cas, mais il est probable qu'il s'agisse de sous-estimations. L'insuline est indispensable à la survie des patients atteints de cette pathologie mais la disponibilité du médicament n'est pas assurée dans les différents strates des systèmes de soin en Afrique (Figure 8). Cette difficulté d'accès au soin entraîne un véritable danger pour ces personnes qui vont donc être demandeuses de solutions plus pratiques et moins onéreuses. Le prix et les capacités de distribution vont donc devoir être négociées par les États qui vont devoir le faire individuellement, contrairement à l'Europe.

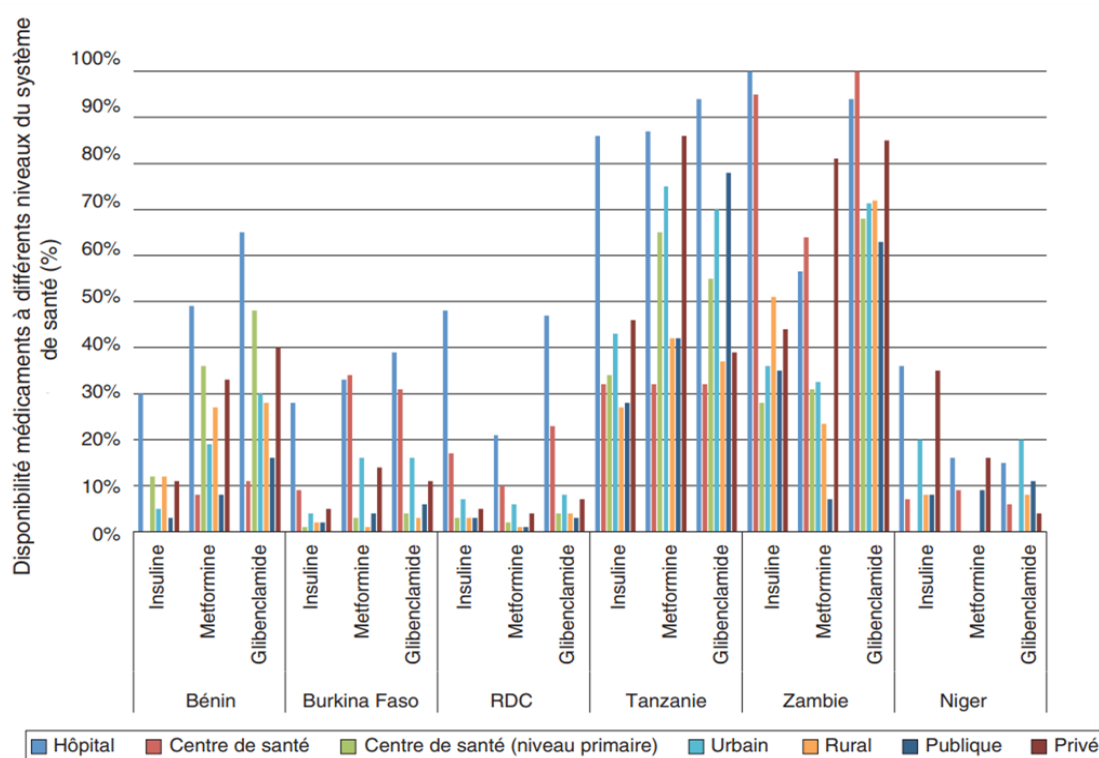


Figure 8 : Disponibilité des médicaments antidiabétiques dans six pays de la région Afrique selon différents niveaux du système de soin en 2018 (167)

Pourtant en 2019, les dépenses de soin liées au diabète sont seulement de 9,5 milliards de dollars soit 1 % des dépenses mondiales pour 6,5 % de la population mondiale. De plus, la différence des dépenses entre pays est extrême, certains pays comme le Gabon ont une moyenne de dépenses de santé de 1015 dollars par patient tandis qu'un pays voisin comme le Congo a une moyenne de dépense de santé 343 dollars par patient (167). Les capacités économiques sont donc différentes entre chaque pays mais le facteur de décision politique compte aussi dans cette capacité de soin. Ainsi les dépenses de santé du Gabon représentent 17,5 % du budget national annuel total. Les négociations de prix vont donc être très différentes selon les volontés politiques et économiques de chaque pays.

Ces décisions politiques vont avoir un impact sur le long terme puisque l'évolution démographique est forte mais l'urbanisation, la sédentarisation croissante et le vieillissement de la population vont être responsables d'un accroissement des cas de diabète de type 2. Si aucun changement n'est fait, il est estimé qu'en 2045 la population de la région Afrique va s'accroître jusqu'à 1,1 milliard d'individus avec une prévalence du diabète prévue à 4,4 %. En 25 ans, le nombre de personnes atteintes de diabète pourrait passer de 19,4 millions à 47,1 millions soit une augmentation de 143 %, ce qui serait la plus grande augmentation prévue (167). Pourtant, si les pays ne modifient pas leur budget alloué à la lutte contre le diabète, les dépenses annuelles liées à cette pathologie ne vont augmenter que de 70 % pour atteindre 17 milliards de dollars. Les dépenses ne vont pas suivre l'augmentation du nombre de cas, ce qui va entraîner une plus grande disparité d'accès au soin et l'accroissement de la mortalité due aux difficultés à cet accès. La prévention et le renfort de la distribution des médicaments devront s'accroître pour éviter le débordement des systèmes de soin annoncé.

L'arrivée de l'insuline orale est donc une opportunité pour améliorer l'accès au soin à une plus large population. Le marché est ouvert et demandeur de médicament, qu'il soit innovant ou non. L'innovation doit permettre de prendre l'avantage sur les médicaments déjà installés grâce à la facilité de son utilisation et de sa distribution (pas de DM ni de coûts supplémentaires). Cette opportunité n'en sera une que si les coûts de production permettent un prix plus faible que dans les autres régions. Deux phénomènes vont mener à un prix plus

bas et accessible pour les populations. Tout d'abord, le pouvoir économique de ces dernières ne va pas permettre l'accès continu à un prix élevé. De plus, les médicaments concurrents connaissant les canaux de distribution pourraient se voir menacer par la plus grande accessibilité de la forme comprimé ou gélule, entraînant une renégociation à la baisse des marges pour sécuriser les prescriptions déjà acquises.

Grâce aux qualités intrinsèques de l'insuline orale, le marché de la région Afrique est très intéressé par ce médicament. Une demande forte existe donc à court et moyen terme, et le pari d'une bonne installation du médicament liée à la croissance démographique et économique de la région doit être envisagé dès aujourd'hui. Toutefois, ce marché sera difficile à conquérir à court terme si un aucun effort particulier n'est fait sur le coût du médicament et sur les capacités de distribution.

### IV.2.3. Moyen-Orient et Afrique du Nord

La région Moyen-Orient et Afrique du Nord (MOAN) regroupe 21 pays à la jonction entre l'Europe, l'Afrique et l'Asie du Sud-Est. Ces pays ont connu et connaissent actuellement des changements socio-économiques majeurs. Les enfants atteints de diabète de type 1 sont estimés à 149 400 en 2019, avec 20 800 nouveaux cas de diagnostics en 2019 (Tableau X). Cette prévalence est proche de la moyenne mondiale. Cependant trois pays sont sur-représentés dans ces données, il s'agit de l'Algérie, du Maroc et de l'Arabie Saoudite avec respectivement 22 %, 20 % et 18 % du nombre de cas total estimé en MOAN. De même pour l'incidence où la part est très importante avec respectivement 20 %, 17 % et 18% des nouveaux cas enregistrés dans cette région. Même si les études ont été menées sur plus de la moitié des pays, il est possible que les estimations des autres pays soient sous-évaluées. Ce manque de données pourrait être associé à une mauvaise détection des cas. Il pourrait donc y avoir un risque de mauvaise prise en charge des patients atteints de diabète de type 1 dans la région Moyen-Orient et Afrique du Nord.

Tableau X: Données estimées du diabète dans la région Moyen-Orient et Afrique du Nord (167)

<b>Moyen-Orient et Afrique du Nord</b>	<b>2019</b>	<b>2045</b>
Population adulte (20 à 79 ans)	426 millions	687 millions
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>		
Prévalence régionale	12,8%	15,7%
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	12,2%	13,9%
Nombre de personnes atteintes de diabète	55 millions	108 millions
Nombre de décès dus au diabète	418900	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	44,7%	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	24 millions	-
<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>		
Total des dépenses de santé, en USD	25 milliards	39 milliards
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>		
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	149400	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	20800	-

La population adulte est estimée à 426,3 millions de personnes, avec une prévalence du diabète dans cette population estimée à 12,8 % soit 54,8 millions de personnes. Pourtant si 1 personne adulte sur 8 est atteinte de diabète dans cette région, près de 45 % de cette population vit sans le savoir. Les conséquences sanitaires sont importantes puisque les personnes présentent un risque plus important de complications. Ce phénomène participe aussi au fait qu'un enfant sur neuf est affecté par l'hyperglycémie pendant la grossesse. L'enjeu sanitaire du diabète en MOAN semble donc être le dépistage et la prise en charge de l'hyperglycémie et des diabètes pour réduire l'impact sanitaire et économique.

La population est en pleine transition démographique, après une forte augmentation de la fécondité et un rajeunissement de la population, à partir de 2010 cette région semble avoir réduit son taux de natalité tout en continuant d'augmenter son espérance de vie (169). La prévalence du diabète augmentant avec l'âge, cette région risque d'avoir une forte augmentation future. En 2045, les études prévoient 108 millions de personnes atteintes de diabète pour 687 millions d'habitants, soit une prévalence de 15,7 % (167). En 25 ans, la population va augmenter de 61 % tandis que le nombre de cas de diabète va augmenter de 96 %. L'enjeu sanitaire est réel puisque si la mortalité augmente avec l'âge, plus de la moitié des décès dus à cette pathologie se font tout de même chez les personnes de moins de 60 ans. Malgré le vieillissement de la population, en 2045 plus de 80 % des habitants sera âgé de moins de 60 ans (Figure 8). Il va donc falloir renforcer l'accès au soin pour la population de cette région pour réduire le taux de mortalité qui touche et continuera de toucher la majorité de la population.

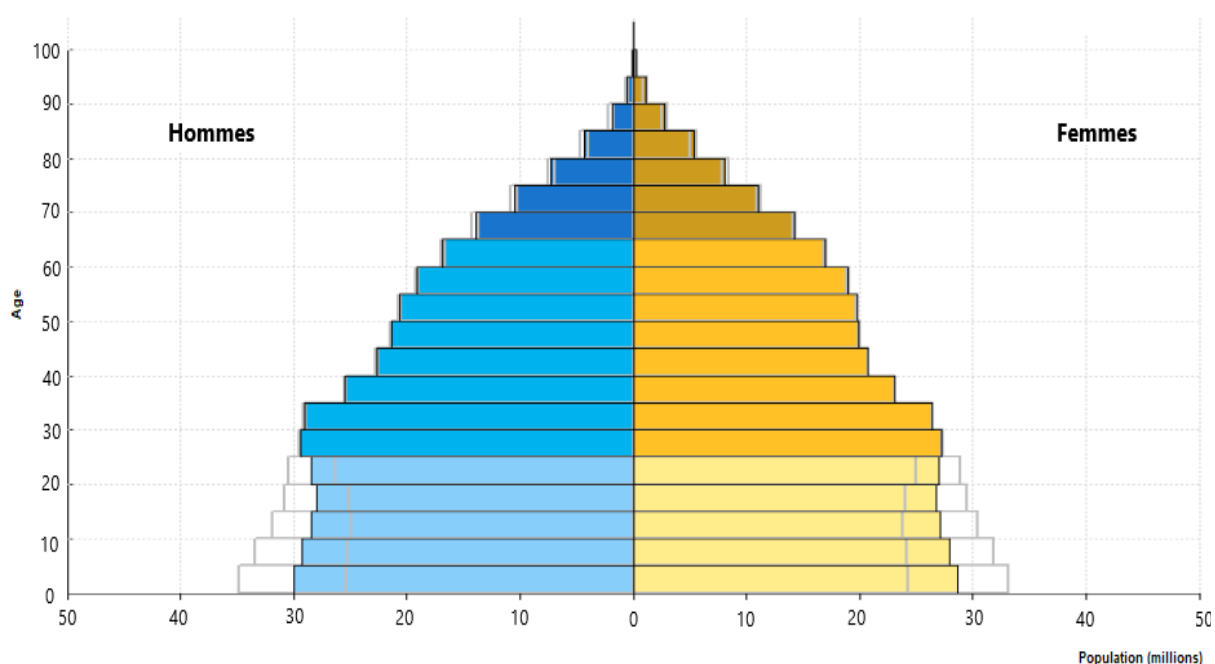


Figure 9 : Répartition démographique provisionnelle par tranche d'âge en 2045 dans la région MOAN (170)

L'enjeu économique semble très important puisque les dépenses de santé liées au diabète chez l'adulte sont estimées à 24,9 milliards de dollars. En créant des complications tôt dans la population, un mauvais accès au soin crée un fardeau économique sur le long terme. L'OMS prévoit en 2045 un montant annuel de dépenses de santé lié à cette pathologie de 38,6 milliards de dollars, soit une augmentation de 55 % en 25 ans. Ces dépenses représentent actuellement une grande part des dépenses de santé dans cette région soit 15,2 % en moyenne. Toutefois, cette priorité n'est pas partagée par tous les pays. Au Liban par exemple, ce sont 20,4 % des dépenses de santé qui y sont consacrées contre 6,8 % au Sultanat d'Oman. Les enjeux économiques sont donc différents selon les pays de cette région (167).

Ainsi, si la demande en médicaments antidiabétiques est déjà forte dans certains pays de la région, celle-ci va se renforcer dans les prochaines années avec la croissance démographique et la forte prévalence du diabète. La demande va aussi se déplacer géographiquement avec le temps. Une commercialisation de l'insuline orale est donc fortement attendue dans les pays où, aujourd'hui, le taux de diagnostic est important. Un ciblage avec un renforcement de la distribution dans les pays associant des dépenses élevées et une forte prévalence du diabète de type 1, comme l'Algérie ou l'Arabie Saoudite, doit permettre une implantation plus aisée dans cette région. Si le coût d'accès au médicament et la sécurisation des chaînes d'approvisionnement le permettent, on peut alors espérer une plus large diffusion dans les pays aux plus faibles revenus dans un futur à moyen terme.

## IV.2.4. Asie du Sud-Est

La région Asie du Sud-Est (ASE) s'étend de l'Inde jusqu'au Sri Lanka. Cette région ne comprend que 7 pays mais elle représente à elle-seule en 2019 près de 17 % de la population mondiale avec 997,4 millions d'habitants adultes notamment grâce à l'Inde, le second pays le plus peuplé au monde (171). La prévalence régionale du diabète chez l'adulte est de 8,8 % soit une estimation de 87,6 millions de personnes adultes vivants avec un diabète (Tableau XI). L'Inde représente 88 % des cas avec 77,0 millions d'adultes atteints de diabète. C'est aussi le second pays avec le plus de diabétiques dans le monde. Ce marché semble donc une cible majeure pour tous nouveaux médicaments antidiabétiques.

*Tableau XI: Données estimées du diabète dans la région Asie du Sud-Est (167)*

<b>Asie du Sud-Est</b>	<b>2019</b>	<b>2045</b>
Population adulte (20 à 79 ans)	997 millions	1,3 milliard
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>		
Prévalence régionale	8,8%	11,3%
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	11,3%	12,6%
Nombre de personnes atteintes de diabète	88 millions	153 millions
Nombre de décès dus au diabète	1150300	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	56,7%	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	50 millions	-
<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>		
Total des dépenses de santé, en USD	8 milliards	12 milliards
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>		
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	184100	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	21300	-

Pourtant, plus de la moitié (57%) de la population de l'ASE ne saurait pas qu'elle ait atteinte par le diabète et n'est donc pas traitée en conséquence. Étant donné la forte population, la prévalence de la maladie et le manque de diagnostic et de prise en charge, la mortalité dans cette région est la seconde plus élevée dans le monde. En 2019, 1,2 millions de décès dû au diabète chez l'adulte ont été estimés, ce qui représente 14,1 % de la mortalité toutes causes confondues. La transition économique et l'urbanisation des modes de vie semblent avoir un impact sur cette problématique de santé publique puisque 98,2 % des personnes adultes atteintes de diabète résident dans un pays aux revenus intermédiaires et la moitié de ces personnes sont en ville alors qu'ils ne représentent qu'un tiers de la population. Le diabète est lié aux modifications du mode de vie des populations et l'Inde est en pleine croissance économique depuis une vingtaine d'année (172). La lutte contre le diabète n'a pas encore pris sa pleine mesure.

Concernant le diabète de type 1, seuls 184 000 enfants sont diagnostiqués. Ce chiffre est comparable à celui de la région MOAN qui ne représente pourtant que 40 % de la totalité de la population de l'ASE. Alors que le taux de diagnostic dans cette région est estimé trop faible. Cette donnée montre donc l'importance d'une plus grande politique de diagnostic, c'est à dire le stade le plus précoce de la lutte contre le diabète dans cette région.

Cette faible importance apportée à la maladie est confirmée par les plus faibles dépenses de santé liées au diabète de toutes les régions. Ce sont près de 8,1 milliards de dollars par an qui sont dépensées actuellement, soit en moyenne 342 dollars par habitant adulte atteint de diabète. Cette moyenne de dépenses par personnes adultes atteintes de diabète est même trois fois inférieure aux dépenses moyennes en Afrique. Le retard pris par l'ASE est important (Figure 10).

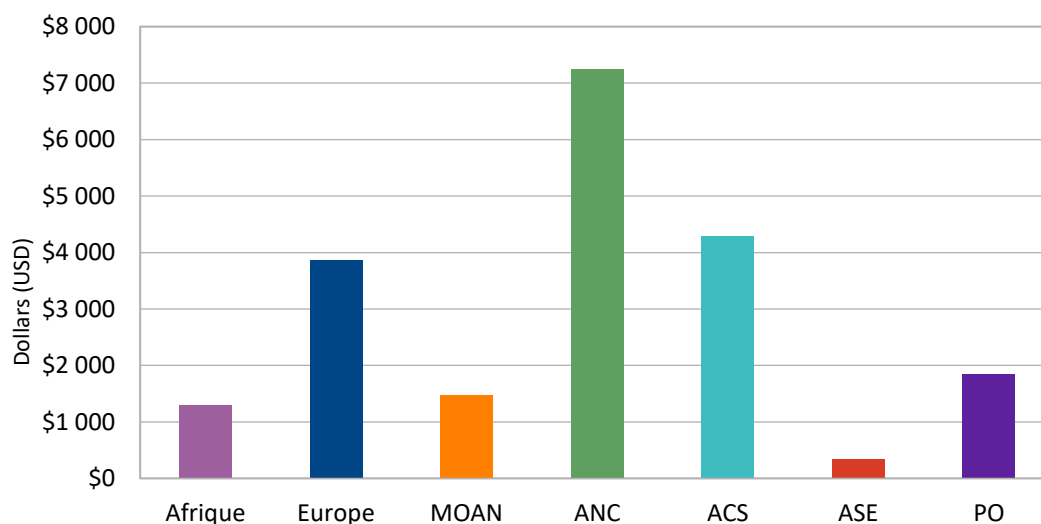


Figure 10 : Dépenses moyennes liées au diabète par personne adulte atteinte de diabète (167)

Malgré sa forte croissance, cette région ne va pas pouvoir compter sur des dépenses individuelles pour combler ce retard. En effet, les prévisions estiment à 152,8 millions le nombre d'adultes atteints du diabète en 2045, soit une augmentation de près de 75 % (167). Sans changement majeur, les dépenses liées au diabète vont être de 12,3 milliards de dollars par an, soit une augmentation de 51 %. Déjà trop faibles, les dépenses de santé futures ne pourront pas répondre aux défis sanitaires causés par l'avancée du diabète. La décision doit donc être une politique de revalorisation de la santé publique.

L'insuline orale peut se présenter comme un acteur de ce renouveau si les entreprises poursuivent une politique de prix le permettant. Le marché est trop conséquent pour ne pas faire un effort à court et moyen terme. Des promesses d'achat peuvent être cédées par le gouvernement de l'Inde, pour assurer la commercialisation de ce médicament sur son territoire et permettre dans un premier temps une introduction sûre avant d'être totalement implanté dans les pratiques et les protocoles de prescription.

## IV.2.5. Pacifique Occidental

La région Pacifique Occidental (PO) comprend 36 pays et s'étend de la Mongolie à la Nouvelle-Zélande en comprenant tous les pays asiatiques du Pacifique et de la Mer de Chine. La Chine est comprise dans cette région et va avoir un impact majeur sur les tendances de cette dernière. En effet en 2019, la population adulte du PO est estimée à 1,7 milliard, soit 34,2 % de la population adulte mondiale, et la Chine compte pour plus de 60 % dans cette estimation (Tableau XII). La prévalence moyenne du diabète chez l'adulte dans le PO est de 9,6 %, cependant celle de la Chine est supérieure avec 10,9 %. Ce pays compte 116,4 millions de personnes adultes atteintes de diabète, ce qui place cette région au premier rang du nombre de personnes adultes atteintes de diabète dans le monde avec 162,6 millions personnes. Des sept régions du monde, le Pacifique Occidental recense donc 35,1 % des cas de diabète chez l'adulte. Cette proportion fait de ce marché le plus important demandeur en médicaments antidiabétiques en termes de quantité (167).

*Tableau XII: Données estimées du diabète dans la région Pacifique Occidental (167)*

<b>Pacifique Occidental</b>	<b>2019</b>	<b>2045</b>
Population adulte (20 à 79 ans)	1,7 milliard	1,8 milliard
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>		
Prévalence régionale	9,6%	11,8%
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	11,4%	12,8%
Nombre de personnes atteintes de diabète	163 millions	212 millions
Nombre de décès dus au diabète	1265100	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	55,8%	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	91 millions	-
<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>		

Total des dépenses de santé, en USD	162 milliards	185 milliards
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>		
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	102200	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	11200	-

Avec 1,3 million de décès chez les adultes atteints de diabète, le Pacifique Occidental est aussi la première région en mortalité. Ce sont les personnes entre 50 et 59 ans qui y sont le plus durement touchées par cette mortalité (14,3%) et les moins de 60 ans représentent 37,7% des cas de décès imputables au diabète. Cependant malgré la fin de la politique de l'enfant unique en Chine, la population commence à vieillir (173).

Pourtant, seulement 44,2 % de personnes atteintes de diabète sont diagnostiquées. Il y a donc un besoin prégnant d'augmentation du nombre de diagnostic. Il semble que l'effort demandé a été identifié au moins en Chine où une première phase de test d'une politique de détection vient de se conclure en 2020 et devrait voir son application généralisée dans le futur proche (174). Une meilleure détection des cas devrait donc avoir lieu dans le pays le plus touché par la maladie.

Mais la détection suffira-t-elle seule à permettre un accès des soins à tous ?

En 2019, les dépenses de santé sont de 162,2 milliards de dollars dans cette région, soit 1814 dollars par an et par patient diagnostiqué. Les prévisions indiquent une augmentation de 31 % de la population affectée par le diabète en 2045 soit 212,2 millions de personnes de plus (167). Cependant, les dépenses de santé prévues ne vont augmenter que de 14 %, et donc pas assez pour combler la demande. Il va y avoir un appel d'air du marché concernant l'accès à des médicaments aux coûts accessibles.

Certains pays qui composent cette région ne semblent pas concernées de la même façon par l'impact économique des dépenses à venir. L'Australie ou la Nouvelle-Zélande par exemple

dépensent déjà actuellement respectivement plus de 5000 et 4032 dollars par patient par an directement pour le traitement du diabète. La prévalence ajustée par âge permettant de comparer les différents pays est d'environ 6 % mais 9,2 % pour la Chine (167). L'arrivée d'un médicament sur ce marché aurait des conditions proches de celles évoquées pour l'Europe, que de celles de la Chine.

Toutefois, les pays aux faibles revenus comme les pays insulaires sont particulièrement touchés par la maladie et l'augmentation des dépenses de santé s'avère difficile. Actuellement, leurs dépenses par patient ne dépassent pas 1000 dollars par an, et certains pays comme les îles Fiji ou Vanuatu ne dépassent pas les 500 dollars par an alors que les prévalences ajustées sont de 14,7 % et 11,9 % respectivement (167). Leur profil se rapproche donc plutôt du marché de l'Afrique. Le marché du Pacifique Occidental est fait de sous-catégories économiques et sanitaires à prendre en compte.

La Chine qui est le marché principal et le moteur principal de la demande dans cette région grâce à sa forte population, la forte prévalence du diabète et sa politique de santé ayant pris conscience de l'enjeu. L'opportunité est donc intéressante seulement si l'entreprise accepte de vouloir fabriquer le produit sur le territoire chinois comme l'exige la politique de ce pays.

Sans la Chine, ce marché représente tout de même 50 millions de personnes adultes atteintes de diabète et 55 000 enfants atteints de diabète de type 1. La commercialisation de l'insuline orale dans les pays aux revenus élevés comme l'Australie, le Japon ou la Corée du Sud sera facilitée. Ces marchés sont ouverts et, grâce au vieillissement de la population, sont enclin à l'arrivée de nouveaux médicaments dont l'usage est facilité dans les protocoles de diabète de type 2. La pression sur le coût du médicament va être probablement faible au vu des dépenses actuelles, contrairement aux pays à faibles revenus dont la prévalence risque d'augmenter rapidement sans qu'ils aient les moyens de contrer les répercussions sanitaires (167). Dans ces pays, le marché va être difficile à pénétrer sans qu'un effort soit concédé sur le coût du médicament.

## IV.2.6. Amérique du Nord et Caraïbes

Habitée par 357,1 millions de personnes, réparties dans 24 pays du Canada au Suriname et les différentes îles caribéennes, la région Amérique du Nord et les Caraïbes (ANC) compte 47,6 millions de personnes adultes atteintes du diabète (167). Cette région a une prévalence globale de 13,3 % de diabète chez l'adulte (Tableau XIII). La presque totalité de ces personnes (96,7 %) vivent dans les trois plus grands pays de la région : le Canada, les USA et le Mexique qui avaient respectivement 2,8 millions, 31,0 millions et 12,8 millions de personnes adultes atteintes de diabète en 2019 (167). Les USA semblent donc être la cible privilégiée du marché.

Plus d'une personne sur trois vivent avec un diabète non-diagnostiqué (37,8%). C'est le plus fort taux de diagnostic dans le monde (167). Au premier rang, c'est le Canada avec 69,1 % de diagnostic mais les USA et le Mexique avec 61,9 % et 61,4 % sont plutôt de bons exemples. Ces pays semblent être conscients de l'enjeu sanitaire que représente cette maladie et favorisent sa bonne détection.

*Tableau XIII: Données estimées du diabète dans la région Amérique du Nord et Caraïbes (167)*

<b>Amérique du Nord et Caraïbes</b>	<b>2019</b>	<b>2045</b>
Population adulte (20 à 79 ans)	357 millions	423 millions
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>		
Prévalence régionale	13,3%	15,0%
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	11,1%	13,0%
Nombre de personnes atteintes de diabète	48 millions	63 millions
Nombre de décès dus au diabète	301700	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	37,8%	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	18 millions	-

<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>		
Total des dépenses de santé, en USD	324 milliards	347 milliards
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>		
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	224900	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	21900	-

Le diabète de type 1 touche près de 225 000 enfants avec 21 900 nouveaux cas par an. À eux-seuls, les USA comptent 175 900 de ces cas. C'est le pays qui en compte le plus au monde. Cette région est quant à elle au second rang en termes de nombre d'enfants vivants avec un diabète de type 1 après l'Europe. C'est donc une opportunité majeure pour l'insuline orale (167).

Les prévisions faites par l'OMS semblent confirmer cette opportunité puisque le nombre de diabétiques devrait augmenter de 32 % en 2045, soit 63,2 millions de personnes diabétiques. Le vieillissement de la population aux États-Unis et au Canada va augmenter le nombre de personnes diabétiques du fait des prévalences plus élevées avec l'âge. Par ailleurs, la transition démographique va continuer à se faire au Mexique et sa population va donc s'accroître, entraînant mécaniquement une augmentation du nombre de personnes atteintes de diabète (175). La commercialisation d'un médicament novateur doit profiter de la demande grandissante dans le futur. Le seul risque de ce médicament se situe dans la concurrence déjà installée et préparée à l'augmentation de la demande (41).

En effet, ce marché est le premier marché mondial en termes de dépenses de santé liées au diabète. La Figure 11 montre l'importance de ce marché représentant 42,2 % des dépenses de santé mondiales. Les USA représentent 294,6 milliards d'euros de dépenses annuelles liées directement au traitement du diabète soit 38,2 % des dépenses de santé mondiales annuelles. Ce dernier fait explique l'intérêt et la forte concurrence de ce marché. Sans arguments forts, il semble difficile de commercialiser de nouveaux médicaments sur le marché américain. Les

dépenses de santé du Canada et du Mexique, respectivement de 4397 et 1328 dollars par habitant et par an, se rapprochent de celles d'autres régions. Celles du Canada se rapprochent de celles de l'Europe et celles du Mexique se rapprochent des dépenses moyennes des pays moteurs du MOAN. Ces marchés sont donc moins convoités mais leur intérêt n'est pas négligeable, surtout au vu des dynamiques démographiques.

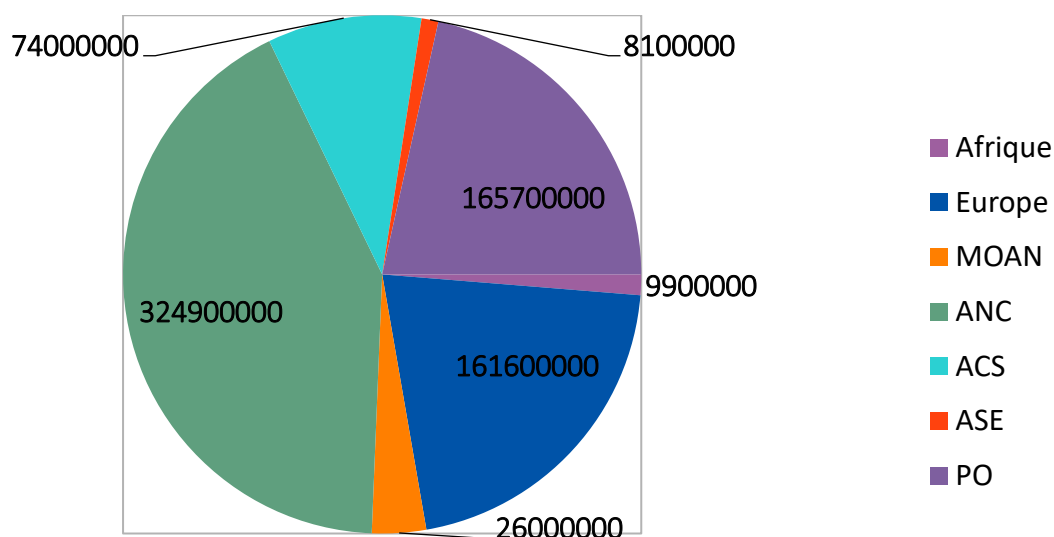


Figure 10 : Répartition des dépenses liées au diabète des adultes par région du monde (167)

Dans cette région, le taux de mortalité dû au diabète chez l'adulte est le plus faible au monde, 301 700 décès en 2019, soit environ 7 personnes décédées pour 1 000 patients. Pourtant si les dépenses de santé sont élevées aux USA et le taux de mortalité faible dans cette région, le pays a enregistré 189 000 décès dus au diabète en 2019, soit l'une des statistiques les plus élevées dans le monde.

La raison est multifactorielle mais peut se résumer au manque de moyen des populations pour se soigner. En effet, la paupérisation d'une partie de la population rend difficile l'accès aux médicaments de soin (176). Cet accès est peu sécurisé du fait d'une couverture sociale publique trop faible pour assurer un traitement pour tous, et des assurances privées trop limitées pour couvrir les frais de soin pour les plus pauvres. Les législations permettent la libre fixation du prix des médicaments de santé par les entreprises.

Si certaines populations voient se réduire leur revenus, le coût moyen d'un traitement insulinaire a augmenté (Figure 11). La Figure 11 ne couvre que les variations de prix de 2012 à 2016, pourtant depuis 2009 les différentes insulines ont vu leur prix multiplier de 3 à 5 fois (162). Les prix de l'insuline aux États-Unis sont désormais 3 à 10 fois plus élevés qu'en France. Il existe donc une crise de l'accès au soin sur le marché le plus convoité dans le monde. Ainsi, le marché de l'Amérique du Nord est particulier tant dans ses statistiques que dans les opportunités qu'il offre. Si les USA sont le plus gros marché en termes de chiffre d'affaire, c'est aussi le plus compétitif. Toutefois, la demande d'un médicament efficace et peu coûteux est très grande. Le médicament peut s'implanter rapidement dans les pratiques de prescription grâce au très grand nombre de patients enfants. Les deux plus gros marchés suivants, le Canada et le Mexique, se rapprochent respectivement des modèles de l'Europe et du MOAN. Les stratégies pour l'arrivée de nouveaux médicaments sont donc différentes mais elles peuvent être aussi des portes d'entrée pour les pays voisins. Si l'installation est réussie dans ces deux pays, cela peut être même être conjugué à une hausse de la demande aux États-Unis.

#### IV.2.7. Amérique Centrale et du Sud

Située au sud de la région Amérique du Nord et Caraïbes, la région Amérique Centrale et du Sud (ACS) est composée de 21 pays avec une population estimée à 335 millions en 2019. La prévalence moyenne de la maladie est de 9,4 % soit 32 millions de personnes adultes touchés par le diabète. Plus de la moitié de ces personnes sont situées au Brésil puisqu'il est estimé que 16,8 millions de personnes adultes y sont diabétiques (167). Le Brésil est aussi le pays le plus peuplé, mais la prévalence de 11,4 % est tout de même élevée. Les pays ayant le plus de personnes diabétiques sont aussi les plus peuplés, respectivement la Colombie (2,8 millions de malades), l'Argentine (1,8 millions) et le Venezuela (1,4 millions). Le Brésil est donc le marché le plus important de la région ACS (167).

C'est aussi au Brésil que l'on retrouve le plus d'enfants et adolescents atteints de diabète de type 1 avec 98 800 cas en 2019 (Tableau XIV). Cela représente plus de trois quarts des 127 200 cas estimés dans cette région, et c'est ce qui en fait le troisième pays au monde enregistrant le plus grand nombre de cas chez les enfants. Le marché brésilien est donc un marché d'opportunité pour un nouveau médicament d'insuline.

Tableau XIV: Données estimées du diabète dans la région Amérique centrale et du Sud

<b>Amérique Centrale et du Sud</b>	<b>2019</b>	<b>2045</b>
Population adulte (20 à 79 ans)	335 millions	417 millions
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>		
Prévalence régionale	9,4%	11,8%
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	8,5%	9,9%
Nombre de personnes atteintes de diabète	32 millions	49 millions
Nombre de décès dus au diabète	243200	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	41,9%	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	13 millions	-
<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>		
Total des dépenses de santé, en USD	70 milliards	86 milliards
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>		
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	127200	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	12300	-

Si la transition démographique globale a ralenti dès 1990, les prévisions semblent estimer un accroissement des populations jusqu'en 2058 (178). Cet accroissement s'accompagne d'un vieillissement des populations. Sur la période 2020-2025 on pourra observer une augmentation du nombre d'enfants et de personnes âgées de plus de 65 ans, les deux

populations-cibles des médicaments insuliniques à usage facilité. Quant aux prévisions de l'OMS, elles estiment que le nombre de personnes adultes atteintes de diabète devrait augmenter jusqu'à 49,1 millions en 2045, soit une augmentation de 55,3 % contre une augmentation de 24,5 % de la population générale. Le diabète semble donc prendre une place importante dans la population dans cette région.

La proportion de non-diagnostic est globalement homogène et aux alentours de 42 %. Cette valeur est plus faible que celle observée en Europe, il semble donc y avoir un bon accès aux systèmes de soin. On peut aussi observer des dépenses de santé liées au diabète qui prennent une place importante dans les dépenses de santé des pays de cette région. Ainsi, les dépenses de santé liées au diabète représentent en moyenne 19,4 % du budget des dépenses de santé de la région, le Brésil et Cuba y consacrant plus de 24 % de leur budget de santé. Le Brésil confirme son statut de marché important, puisqu'en plus d'avoir le plus grand nombre de cas de diabète, le pays dépense plus de 3 116 dollars par personne atteinte et par an. Seuls Cuba et le Costa Rica sont au-dessus des 2 000 dollars par personne et par an. Une majorité de pays de cette région vont donc probablement demander un effort sur le prix pour pouvoir envisager l'intégration d'une insuline orale dans leurs protocoles de soin du diabète de type 2 (167).

Ce marché est donc encore en évolution et la demande va augmenter dans le futur. Les dépenses liées au diabète sont estimées en 2019 à 69,7 milliards de dollars. Elles devraient atteindre 85,7 milliards de dollars en 2045, ce qui ne corrèle pas avec la croissance du nombre de cas de diabète (22,9 % contre 55,3%) (167). Il y a donc bien une demande d'un médicament peu coûteux pour maximiser l'accès au soin pour tous.

Le Brésil est donc le pays idéal pour implanter le médicament dans cette région. Les conditions épidémiologiques, économiques et démographiques semblent toutes aller dans ce sens, et la demande va être importante rapidement. Le reste du marché de la région ACS a aussi une demande en médicament qui va augmenter avec le temps. Cependant il est nécessaire de fixer un prix plus faible pour pouvoir modifier les habitudes de prescription.

## IV.2.8. Une demande régionalisée aux dynamiques similaires

La population mondiale ne cesse de s'accroître. C'est particulièrement vrai dans les régions en voie de développement économique. Cet accroissement s'accompagne d'une augmentation du nombre de personnes atteintes de diabète car les prévalences ne semblent pas se réduire. Pire, les populations vieillissent et les prévalences sont plus fortes avec l'âge. Malgré des situations démographiques et économiques différentes, l'insuline orale a une demande plus ou moins forte actuellement mais cette dernière n'a de cesse de grandir avec le temps.

Dès aujourd'hui, certains marchés se distinguent avec une demande forte et des conditions adéquates mais aussi certains défis spécifiques à chacun. Il semble difficile pour une entreprise de s'implanter parfaitement dans toutes les régions à court terme. Néanmoins, la présence de pays-cible dans certains marchés difficiles doivent permettre une meilleure implantation dans le futur. Grâce au développement de partenaires locaux, la communication peut alors être concentrée dans les premiers pays où la commercialisation est faite. La diffusion dans les autres pays peut alors se faire plus facilement avec le temps et, avec une demande plus forte lorsque le médicament est déjà installé sur le territoire.

Les prévisions du développement du diabète dans le monde et la présence de pays à forte demande dans chaque région semblent créer toutes les conditions pour qu'une nouvelle forme d'insuline, à l'administration simplifiée, connaisse le succès commercial à l'avenir.

## V. Conclusion

Le diabète est une maladie chronique qui prend de l'ampleur mondialement. L'accroissement de la population et l'incidence fixe du diabète de type 1 vont aussi augmenter le nombre de personnes ayant besoin d'un traitement. Associé aux conditions de vie offertes par une économie plus prospère, ainsi qu'au facteur de l'âge quand le monde voit sa population vieillir, le diabète de type 2 semble progresser inexorablement tant que les moyens ne seront pas donnés à la prévention. Si seule une partie des patients atteints de diabète de type 2 a besoin d'insuline, la totalité des patients atteints de diabète de type 1 en est dépendante.

La découverte et l'exploitation de l'insuline ont une histoire d'une centaine d'années. Les médicaments sur le marché sont historiquement à administration sous-cutanée malgré une tentative initiale d'un médicament oral. Pourtant, malgré de très nombreux échecs, ce rêve semble vouloir se concrétiser. Des essais de phase III sont actuellement en cours et des engagements ont été faits avec des gouvernements. Le rêve d'une insuline orale efficace serait sur le point d'être réalisé.

L'accès à l'insuline pourrait être amélioré par l'arrivée d'une forme d'insuline à l'administration orale efficace. Cette forme est plus acceptée socialement et plus confortable. Si le profil d'action, l'efficacité et une faible toxicité le permettent alors la demande peut être forte. Le coût du traitement est un autre obstacle qui va être plutôt dépendant de la région de commercialisation.

L'arrivée d'un nouveau médicament semble donc possible et, si les propriétés du produit conviennent, son potentiel commercial théorique est grand. La condition restante est la rencontre des volontés des pouvoirs publics et des entreprises pour permettre une amélioration nécessaire de l'accès à un tel médicament essentiel.

# Bibliographie

1. Ramonet, I. (2001). Fléaux du XXI<sup>e</sup> siècle. Le Monde Diplomatique. Disponible : <https://www.monde-diplomatique.fr/mav/59/RAMONET/55809> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
2. Brindisi, M.-C., I. Hammana, J.-L. Chiasson, et R. Rabasa-Lhoret. (2007). Glycémie postprandiale : physiologie et physiopathologie, du sujet normal au patient diabétique. Médecine Des Maladies Métaboliques 1 (4): 28-31. doi:10.1016/s1957-2557(07)74138-x.
3. Bell, G.I. and al. (1990). Molecular biology of mammalian glucose transporters. Diabetes Care. 13:198-208. Disponible : doi:10.2337/diacare.13.3.198. (Consulté le 10 septembre 2020)
4. OMS (2020). Diabète – Vue d’ensemble. Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
5. FMPMC-PS (2020). Diabétologie - Questions D’Internat. Chups.Jussieu.Fr. Disponible : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html>. (Consulté le : 10 Septembre 2020)
6. Dali-Youcef, N. (2015). Inflammation métabolique et insulino-résistance : les connaissances actuelles. Médecine des maladies métaboliques 9 (3): 279-291. doi:10.1016/s1957-2557(15)30075-4.
7. Gilly, O. et al. (2010). PO20 syndrome d’insulino-résistance par mutation de PPAR gamma et grossesse d’évolution défavorable. Diabetes & Metabolism 36: A33. doi:10.1016/s1262-3636(10)70126-9.
8. Zhang X. et al. (2010). Prevalence of diabetic retinopathy in the United States. 2005-2008 JAMA, 304(6), 649. doi : 10.1001/jama.2010.1111.
9. Sinclair S. et Schwartz. S. (2019). Diabetic retinopathy - an underdiagnosed and undertreated inflammatory. Neuro-vascular complication of diabetes. Frontiers in endocrinology. 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00843.
10. Dillon M., Quigley. M. et Fatone S. (2017). A systematic review describing incidence rate and prevalence of dysvascular partial foot amputation; how both have changed over time and compare to transtibial amputation. 6(1). doi: 10.1186/s13643-017-0626-0.
11. McAllister. D. et al. (2018). Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. 138(24). 2774-2786. doi: 10.1161/circulationaha.118.034986.

12. Singh. G. et al. (2013). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. 8(7). 65174. doi: 10.1371/journal.pone.0065174.
13. Fédération Française Des Diabétiques. (2020). La rétinopathie diabétique et les maladies. Disponible : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/retinopathie>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).
14. Nadja, B. et al. (2012). Facteurs de risque cardiovasculaire chez le diabétique de Type 2 récemment diagnostiqué. Diabetes & Metabolism 38: A119-A120. doi:10.1016/s1262-3636(12)71481-7.
15. Cavagnoli G., Comerlato J., Comerlato C. et al. (2011). HbA1c measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? Diabet Med ;28:31-5.
16. OMS (2020). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Disponible : [https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
17. Beran. D. et Yudkin. J. (2010). Looking beyond the issue of access to insulin: What is needed for proper diabetes care in resource poor settings. Diabetes Research and Clinical Practice. 88(3). 217-221. doi: 10.1016/j.diabres.2010.03.029.
18. Beran. D., Yudkin. J. et de Courten. M. (2005). Access to care for patients with insulin-requiring diabetes in developing countries : case studies of Mozambique and Zambia. Diabetes Care. 28(9). 2136-2140. doi: 10.2337/diacare.28.9.2136.
19. Herman. W. et al. (2015). Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality : a simulation of the results of the anglo-danish-dutch study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care. Diabetes Care. 38(8). 1449-1455. doi: 10.2337/dc14-2459.
20. OMS (2020). Screening for type 2 diabetes report of a WHO and IDF meeting. Disponible : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68614/WHO\\_NMH\\_MNC\\_03.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68614/WHO_NMH_MNC_03.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
21. Stewart-Brown. S. et al. (1997). Screening could seriously damage youth health Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2126029/pdf/9055702.pdf> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
22. Nathan. D.M. et Al. (2020). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in Insulin-dependent diabetes mellitus. Disponible : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199309303291401> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

23. UK Prospective Diabetes Study (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (9131). 837-853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6.
24. Craig. M. et al. (2007). Diabetes care, glycemic control and complications in children with type 1 diabetes from Asia and the Western Pacific Region. *Journal of Diabetes and its Complications*. 21(5). 280-287. doi: 10.1016/j.jdiacompage2006.04.005.
25. Reutrakul. S. et Deerochanawong. C. (2016). Diabetes in Thailand : status and policy. *Current Diabetes Reports*. 16(3). doi: 10.1007/s11892-016-0725-7.
26. Worth. R. et al. (1982). Intensive attention improves glycaemic control in insulin-dependent diabetes without further advantage from home blood glucose monitoring: results of a controlled trial., *BMJ*. 285(6350). 1233-1240. doi: 10.1136/bmj.285.6350.1233.
27. Diabetes Technology & Therapeutics. (2020). Volatile metabolic monitoring of glycemic status in diabetes using electronic olfaction. Disponible : <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/1520915041705992> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
28. Brateanu. A., Russo-Alvarez. G. et Nielsen. C. (2015). Starting insulin in patients with type 2 diabetes : An individualized approach. 82(8). page 513-519. doi: 10.3949/ccjm.82a.14069.
29. Battu, V. (2013). Les insulines. *Actualités pharmaceutiques* 52 (530): 55-59. doi:10.1016/j.actpha.2013.09.013.
30. Tylee. T. et Hirsch. I. (2015). Costs associated with using different insulin preparations. *JAMA*. 314(7). 665. doi: 10.1001/jama.2015.7032.
31. Jehle. P. et al. (1999). Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *The Lancet*. 354(9190). 1604-1607. doi: 10.1016/s0140-6736(98)12459-5.
32. Association Américaine du Diabète (2020). Changing cost insulin. Disponible : [https://professional.diabetes.org/files/media/Changing\\_Cost\\_Insulin.pdf](https://professional.diabetes.org/files/media/Changing_Cost_Insulin.pdf) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
33. Beran, D. (2011). Improving access to insulin: what can be done ? Disponible : <https://www.semanticscholar.org/paper/Improving-access-to-insulin%3A-what-can-be-done-Beran/04857f3d6b46ccc2b5ffe0ec2d51014adbe5f05d> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
34. Delpech R. (2015). État des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution (Thèse) Disponible : <http://thesesante.ups-tlse.fr/1159/1/2015TOU32103.pdf> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

35. Sinding C. (2016). Découverte de l'insuline. Encyclopædia Universalis. Disponible : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-de-l-insuline/#:~:text=L'histoire%20de%20l'insuline,Josef%20von%20Mering%2C%20en%201889> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
36. Diabetes: examining insulin and blood sugar. (2015). Disponible : <https://www.worldcat.org/title/diabetes-examining-insulin-and-blood-sugar/oclc/880122427> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
37. Lestradet H. (1993). Historique de la découverte de l'insuline. Disponible : <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1993x027x001/HSMx1993x027x001x0061.pdf> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
38. Minkowski O. (2015). Diabetes : examing insulin and blood sugar. Disponible : <https://books.google.fr/books?id=3almDwAAQBAJ&pg=PA28&lpg=PA28&dq=Oskar+Minkowski+et+Josef+Von+Mering+brunner&source=bl&ots=i0XPkfvMOT&sig=ACfU3U3MiSE62qJRuqaDIXhtV464u3ALjA&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwis4e2Q0crqAhXr0eAKHVq5BugQ6AEwD3oECAYQAQ#v=onepage&q=Oskar%20Minkowski%20et%20Josef%20Von%20Mering%20brunner&f=false> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
39. Bliss M. (1984). The discovery of insulin. Disponible : [https://books.google.fr/books/about/The\\_Discovery\\_of\\_Insulin.html?id=7uhtHQAACAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.fr/books/about/The_Discovery_of_Insulin.html?id=7uhtHQAACAAJ&redir_esc=y) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
40. Vecchio. I. et al. (2018). The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. *Frontiers in Endocrinology*. 9. doi: 10.3389/fendo.2018.00613.
41. IQVIA (2020). Welcome to IQVIA - a new path to your success via human data science. Disponible : <https://www.iqvia.com/> (Consulté le : 20 Septembre 2020).
42. Robé médical (2020). Seringues insuline BD Plastipak. Disponible : <https://www.robe-materiel-medical.com/Seringues-insuline-BD-Plastipak-0-5ml-aiguille-sertie-29G-ou-30G-Boite-de-200-SINBD05-materiel-medical.htm> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
43. Bridgid N. (2019). One Modesto family's moving quest to keep daughters alive Disponible : <https://www.modbee.com/opinion/opn-columns-blogs/community-columns/article236320253.html> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
44. BD (2020). Seringues sécuritaires. Disponible : <https://www.bd.com/fr-ca/products/diabetes-care/safety-syringes> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
45. Alphadiab (2020). Capuchon minuteur pour stylo à insuline - Timesulin. Alphadiab.Fr. <https://www.alphadiab.fr/capuchon-minuteur-stylos-injecteur-c2x23857617>.

46. BD (2020). Stylo-injecteur. Disponible : <https://www.bd.com/fr-ca/products/diabetes-care/diabetes-learning-center/managing-diabetes-with-insulin/syringes-and-pens/insulin-pens?cat=16751&id=17004> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
47. World Diabetes Tour. (2020). Pompe à insuline 640g de Medtronic - Mesure du glucose en continu. Disponible : <https://worlddiabetestour.org/fr/diabete/la-pompe-a-insuline-640g-de-medtronic>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).
48. Diabète Québec (2020). La pompe à insuline. Disponible : <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/medicaments-et-insuline/la-pompe-a-insuline/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
49. Masson. E. (2020). Les freins et les résistances des soignants et des patients à la mise sous pompe à insuline. EM-Consulte. Disponible : <https://www.em-consulte.com/article/939573> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
50. White. H. et al. (2013). The UK service level audit of insulin pump therapy in adults. *Diabetic Medicine*. 31(4). 412-418. doi: 10.1111/dme.12325.
51. Herring. R., Jones. R. et Russell-Jones. D. (2013). Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes. Obesity and Metabolism*. 16(1). 1-8. doi: 10.1111/dom.12117.
52. Gänsslen. M. (1925). Über Inhalation von Insulin. *Klinische Wochenschrift*. 4(2). 71-71. doi: 10.1007/bf01748135.
53. Wigley. F. et al. (1971). Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. 20(8). page 552-556. doi: 10.2337/diab.20.8.552.
54. Flood. T. (2006). Advances in insulin delivery systems et devices : Beyond the vial and syringe. *Insulin*. 1(3). 99-108. doi: 10.1016/s1557-0843(06)80019-9.
55. Halimi. S. et al. (2014). Les insulines, ultra-rapides et techniques pour accélérer l'action des insulines rapides. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 8(2). 125-132. doi: 10.1016/s1957-2557(14)70724-2.
56. Fortuna. A. et al. (2014). Intranasal delivery of systemic-acting drugs : small-molecules and biomacromolecules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 88(1). page 8-27. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.03.004.
57. Diabète Québec (2020). L'insuline chez la personne diabétique de Type 2. Diabète Québec. Disponible : <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/medicaments-et-insuline/le-passage-a-linsuline-chez-la-personne-diabetique-de-type-2/>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).

58. VIDAL (2020). Prise en charge initiale. Recommandations Diabète De Type 2 : Prise En Charge Initiale. Disponible : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html#prise-en-charge>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).
59. Statista (2020). Évolution De La Population Mondiale 2015-2100 Disponible : <https://fr.statista.com/statistiques/564908/population-mondiale---prevision-du-developpement/>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).
60. NEJM (2020). Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes : comparison of an artificial endocrine pancreas. continuous subcutaneous insulin infusion. and intensified conventional insulin therapy. Disponible : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198012043032301> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
61. Khafagy. E. et al. (2007). Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: A comparative review. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 59(15). 1521-1546. doi: 10.1016/j.addr.2007.08.019.
62. Phillips. T. (1992). Both crypt and villus intestinal goblet cells secrete mucin in response to cholinergic stimulation. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*. 262(2). 327-331. doi: 10.1152/ajpgi.1992.262.2.g327.
63. Gedawy. A. et al. (2017). Oral insulin delivery : existing barriers and current counter-strategies. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 70(2). 197-213. doi: 10.1111/jphpage12852.
64. Takeuchi. H. et al. (2003). Mucoadhesive properties of carbopol or chitosan-coated liposomes and their effectiveness in the oral administration of calcitonin to rats. *Journal of Controlled Release*. 86(2-3). 235-242. doi: 10.1016/s0168-3659(02)00411-x.
65. Li. J. et al. (2002). In vitro evaluation of dissolution behavior for a colon-specific drug delivery system (CODES™) in multi-pH media using United States Pharmacopeia apparatus II and III. *AAPS PharmSciTech*. 3(4). doi: 10.1208/pt030433.
66. Suzuka. T. et al. (1987). Effect of diethyl maleate and sodium salicylate on cefmetazole transport in the in vitro rat everted intestinal sac: Influence of Ca<sup>2+</sup> and vanadate in the media. 35(4). 1619-1623. doi: 10.1248/cpb.35.1619.
67. Hosny. E., Al-Shora. H. et Elmazar. M. (2002). Oral delivery of insulin from enteric-coated capsules containing sodium salicylate : effect on relative hypoglycemia of diabetic beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics*. 237(1-2). 71-76. doi: 10.1016/s0378-5173(02)00024-8.

68. Whitehead. K., Shen. Z. et Mitragotri. S. (2004). Oral delivery of macromolecules using intestinal patches: applications for insulin delivery. *Journal of Controlled Release*. 98(1). 37-45. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.04.013.
69. Yang, J., H. Sun, et C. Song. (2012). Preparation, characterization and in vivo evaluation of pH-sensitive oral insulin-loaded poly(lactic-co-glycolicacid) nanoparticles. *Diabetes, obesity and metabolism* 14 (4): 358-364. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01546.x.,
70. Cui, Fu-de, An-jin Tao, Dong-mei Cun, Li-qiang Zhang, et Kai Shi. (2007). Preparation of insulin loaded PLGA-HP55 nanoparticles for oral delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (2): 421-427. doi:10.1002/jps.20750.
71. Morçöl, T et al. (2004). Calcium phosphate-PEG-insulin-casein (CAPIC) Particles as oral delivery systems for insulin. *International Journal of Pharmaceutics* 277 (1-2): 91-97. doi:10.1016/j.ijpharm.2003.07.015.
72. Su, F. et al. (2012). Protease inhibition and absorption enhancement by functional nanoparticles for effective oral insulin delivery. *Biomaterials* 33 (9): 2801-2811. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.12.038.
73. García-Fuentes. M., Torres. D. et Alonso. M. (2003). Design of lipid nanoparticles for the oral delivery of hydrophilic macromolecules. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 27(2-3). 159-168. doi: 10.1016/s0927-7765(02)00053-x.
74. Lowe P. et Temple C. (1994). Calcitonin and insulin in isobutylcyanoacrylate nanocapsules: protection against proteases and effect on intestinal absorption in rats. *journal of pharmacy and pharmacology*. 46(7). 547-552. doi: 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03854.x.
75. Damgé, C. et al. (2007). Oral delivery of insulin associated to polymeric nanoparticles in diabetic rats. *Journal of controlled release* 117 (2): 163-170. doi:10.1016/j.jconrel.2006.10.023.
76. Zhang, Y. et al. (2012). Thiolated eudragit nanoparticles for oral insulin delivery : preparation, characterization and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 436 (1-2): 341-350. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.06.054.
77. Hejazi. R. et Amiji. M. (2003). Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 89(2). 151-165. doi: 10.1016/s0168-3659(03)00126-3.
78. Jian, Z. (2014). Mechanism study of cellular uptake and tight junction opening mediated by goblet cell-specific trimethyl chitosan nanoparticles 1520-1532 DOI: 10.1021/mp400685v
79. Hui-Xia L. et al. (2012). Solid lipid nanoparticles modified with stearic acid octaarginine for oral administration of insulin. *International Journal of Nanomedicine*, 3333. doi:10.2147/ijn.s31711.

80. Cornes, J. S. (1965). Number, size and distribution of Peyer's patches in the human small intestine: Part I the development of Peyer's patches. *Gut* 6 (3): 225-229. doi:10.1136/gut.6.3.225.
81. Prego. C. et al. (2006). Efficacy and mechanism of action of chitosan nanocapsules for oral peptide delivery. *Pharmaceutical Research*. 23(3). 549-556. doi: 10.1007/s11095-006-9570-8.
82. Muller. R. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 50(1). 161-177. doi: 10.1016/s0939-6411(00)00087-4.
83. Zhang. N. et al. (2006). Lectin-modified solid lipid nanoparticles as carriers for oral administration of insulin. *International Journal of Pharmaceutics*. 327(1-2). 153-159. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.07.026.
84. Yu-Hsin L. et al. (2007). Preparation and characterization of nanoparticles shelled with chitosan for oral insulin delivery. Disponible : <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm0607776> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
85. Tzyy-Harn, Y. et al. (2011). Mechanism and consequence of chitosan-mediated reversible epithelial tight junction opening. *Biomaterials* 32 (26): 6164-6173. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.03.056.
86. Ma. Z., Lim. T. et Lim. L. (2005). Pharmacological activity of peroral chitosan–insulin nanoparticles in diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 293(1-2). 271-280. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.12.025.
87. Makhlof. A., Tozuka. Y. et Takeuchi. H. (2011). Design and evaluation of novel pH-sensitive chitosan nanoparticles for oral insulin delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 42(5). 445-451. doi: 10.1016/j.ejps.2010.12.007.
88. van der Merwe. S. et al. (2004). Trimethylated chitosan as polymeric absorption enhancer for improved peroral delivery of peptide drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 58(2). 225-235. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.03.023.
89. Quian, Q. (2006). Chitosan graft copolymer nanoparticles for oral protein drug delivery: preparation and characterization. 10, 2722-2727. doi: 10.1021/bm060065f
90. Kotzé. A. et al. (1997). N-trimethyl chitosan chloride as a potential absorption enhancer across mucosal surfaces: in vitro evaluation in intestinal epithelial cells (Caco-2) 14(9). 1197-1202. doi: 10.1023/a:1012106907708.

91. Rekha. M. et Sharma. C. (2009). Synthesis and evaluation of lauryl succinyl chitosan particles towards oral insulin delivery and absorption. *Journal of Controlled Release*. 135(2). 144-151. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.01.011.
92. Valentini, S. (2015). Insulin complexation with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: spectroscopic evaluation of molecular inclusion and use of the complex in gel for healing of pressure ulcers. *International Journal of Pharmaceutics* 490 (1-2): 229-239. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.037.
93. Omid, N. et al. (2014). Preparation and characterization of novel derivatives of chitosan and trimethyl chitosan conjugated with dipeptides and vitamin B12 as candidates for oral delivery of insulin. *Journal of Polymer Research* 21 (8). doi:10.1007/s10965-014-0510-8.
94. Martins J. et al. (2018). Microfluidic nanoassembly of bioengineered chitosan-modified Fc $\alpha$ 1b-targeted porous silicon nanoparticles - Hypromellose acetate succinate for oral delivery of antidiabetic peptides. *ACS Applied Materials & Interfaces*. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b20821>
95. ZQ. H. et al. (2005). The stability of insulin-loaded polybutylcyanoacrylate nanoparticles in an oily medium and the hypoglycemic effect in diabetic rats. *Acta pharmaceutica Sinica*. 40(1). page Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15881329/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
96. Lassalle. V. et Ferreira. M. (2010). PLGA based drug delivery systems (DDS) for the sustained release of insulin: insight into the protein/polyester interactions and the insulin release behavior. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. 85(12). 1588-1596. doi: 10.1002/jctb.2470.
97. Zhang. X. et al. (2012). Preparation and characterization of insulin-loaded bioadhesive PLGA nanoparticles for oral administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(5). 632-638. doi: 10.1016/j.ejps.2012.01.002.
98. Damgé C., Maincent. P. et Ubrich. N. (2007). Oral delivery of insulin associated to polymeric nanoparticles in diabetic rats. *Journal of Controlled Release*. 117(2). 163-170. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.10.023.
99. Shaoping S. et al. (2010). Insulin-sodium oleate complex-loaded PLGA nanoparticles : formulation, characterization and in vivo evaluation. Disponible : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02652040903515490> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

100. Xiong. X. et al. (2007). Vesicles from Pluronic/poly(lactic acid) block copolymers as new carriers for oral insulin delivery. *Journal of Controlled Release*. 120(1-2). 11-17. doi: 10.1016/j.jconrel.2007.04.004.

101. Jain S. et al. (2020). Folate-decorated PLGA nanoparticles as a rationally designed vehicle for the oral delivery of insulin. Disponible : <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nnm.12.31> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
102. Mohanraj. V. et Chen. Y. (2007). Nanoparticles - A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 5(1). doi: 10.4314/tjpr.v5i1.14634.
103. Li. C. et Deng. Y. (2004). Oil-based formulations for oral delivery of insulin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 56(9). 1101-1107. doi: 10.1211/0022357044175.
104. Liu. G. et al. (2013). A glucose-responsive complex polymeric micelle enabling repeated on-off release and insulin protection. *Soft Matter*. 9(5).1636-1644. doi: 10.1039/c2sm26690c.
105. Quanghai, Z. et al. (2014). Smarter glucose-sensitivity of polymeric micelles formed from phenylborate ester-co-pyrenylboronic ester for insulin delivery at physiological pH - *RSC Adv. - X-MOL*. doi: 10.1039/c4ra08593k
106. Simões. S. et al. (2014). Polymeric micelles for oral drug administration enabling locoregional and systemic treatments. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 12(2). 297-318. doi: 10.1517/17425247.2015.960841.
107. Bajpai. A. et al. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*. 33(11). 1088-1118. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2008.07.005.
108. Qiu. Y. et Park. K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 53(3). 321-339. doi: 10.1016/s0169-409x(01)00203-4.
109. Peppas. N., Wood. K. et Blanchette J. (2004). Hydrogels for oral delivery of therapeutic proteins. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 4(6). 881-887. doi: 10.1517/14712598.4.6.881.
110. BioSpace (2020). Merrion Pharmaceuticals. Inc. et Novo Nordisk A/S sign eur 1.5m deal for oral formulation technology. Disponible : <https://www.biospace.com/article/releases/merrion-pharmaceuticals-inc-and-novo-nordisk-a-s-sign-eur-1-5m-deal-for-oral-formulation-technology/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
111. Clinicaltrials.Gov (2020). Trial to compare NNC0123-0000-0338 in a tablet formulation and insulin glargine in subjects with Type 2 diabetes currently treated with oral antidiabetic therapy. *Clinicaltrials.Gov*. Disponible : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02470039>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).

112. Emisphere Technologies Inc. (2020). Emisphere amends license agreement with Novo Nordisk Disponible : <http://ir.emisphere.com/news-releases/news-release-details/emisphere-amends-license-agreement-novo-nordisk> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
113. Haute Autorité De Santé (2020). Rybelsus (Sémaglutide). Disponible : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225389/fr/rybelsus](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225389/fr/rybelsus). (Consulté le : 10 Septembre 2020).
114. Bourse, Zone. 2018. Novo Nordisk Fourbit Ses Futures Armes Contre Le Diabète. Zonebourse.com. Disponible : <https://www.zonebourse.com/cours/action/NOVO-NORDISK-A-S-13835/actualite/Novo-Nordisk-fourbit-ses-futures-armes-contre-le-diabete-26609982/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
115. Tarsa Therapeutics (2012). Tarsa Therapeutics completes \$28 million series B financing to advance Ostora™ oral calcitonin. Disponible : <http://tarsatherapeutics.com/tarsa-therapeutics-completes-28-million-series-b-financing-to-advance-ostora-oral-calcitonin/>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).
116. Binkley, N. et al. (2012). A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the oral calcitonin in postmenopausal osteoporosis (ORACAL) Trial. Journal of Bone And Mineral Research 27 (8): 1821-1829. doi:10.1002/jbmr.1602.
117. Luzio, S. D., G. Dunseath, A. Lockett, T. P. Broke-Smith, R. R. New, and D. R. Owens. 2010. The glucose lowering effect of an oral insulin (Capsulin) during an isoglycaemic clamp study in persons with Type 2 diabetes. Diabetes, Obesity And Metabolism 12 (1): 82-87. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01146.x.
118. Diabetology Ltd. (2020). Capsulin™ OAD (oral anti-diabetic). Disponible : <https://www.diabetology.co.uk/projects/capsulin/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
119. ICH GCP (2020). Essais cliniques sur diabète sucré de Type 1: IN-105, injection d'insuline Lispro - Registre Des Essais Cliniques. Ichgcp.Net. Disponible : <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT01035801> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
120. Uryanarayan S., Khedkar A. Vedala A. et al. (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of the insulin analog IN-105. in tablet form. in normal healthy volunteers. in the presence of food. Diabetologia. 50(suppl 1):S95-S96
121. Adams, B. (2016) Bristol-Myers Squibb pulls out of Biocon oral insulin pact. Fiercebiotech. Disponible : <https://www.fiercebiotech.com/biotech/bristol-myers-squibb-pulls-out-biocon-oral-insulin-pact>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).
122. Mclelland, I. (2010). Access Pharmaceuticals' cobalamin oral platform could offer new way to administer insulin. Proactiveinvestors UK. Disponible : <http://www.proactiveinvestors.co.uk/companies/news/72427/access-pharmaceuticals->

cobalamin-oral-platform-could-offer-new-way-to-administer-insulin-4825.html. (Consulté le : 10 Septembre 2020).

123. Google Patent (1994). JP4157969B2 - Emulsified Drug Delivery System. Patents.Google.Com. Disponible : <https://patents.google.com/patent/JP4157969B2/en>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).

124. Tamarisk Technologies Group (2020). Independent rat study finds 54% oral insulin relative bioavailability using Tamarisk's Mxba™ platform technology. Disponible : <https://www.prnewswire.com/news-releases/independent-rat-study-finds-54-oral-insulin-relative-bioavailability-using-tamarisks-mxba-platform-technology-300257018.html> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

125. Google Patent (2005). US20080233200A1 - Nanoparticles For Protein Drug Delivery. Patents.Google.Com. Disponible : <https://patents.google.com/patent/US20080233200>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).

126. Chuang, E.Y. et al. (2013). Combination therapy via oral co-administration of insulin- and exendin-4-loaded nanoparticles to treat type 2 diabetic rats undergoing OGTT., *Biomaterials*. 34. 7994–8001. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.07.021.

127. Aphios (2020). APH-0907. Aphios.com. Disponible : <https://aphios.com/products/therapeutic-products-pipeline/diabetes/aph-0907/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

128. Transgene Biotek Limited (2020). Disponible : <http://www.transgenebiotek.com/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

129. Elsayed. A. et al. (2010). Insulin-chitosan polyelectrolyte nanocomplexes : preparation, characterization and stabilization of insulin. *Sudan Journal of Medical Sciences*. 5(2). doi: 10.4314/sjms.v5i2.57799.

130. JPM (2020). Disponible : <http://www.jpmp.com.jo/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

131. Li. J. et al. (2012). Time–action profile of an oral enteric insulin formulation in healthy chinese volunteers. *Clinical Therapeutics*. 34(12). 2333-2338. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.11.004.

132. Rachmiel. M. et al. (2019). OR14-1 pharmacodynamics, safety, tolerability, and efficacy of oral insulin formulation (Oshadi lcp) among young adults with type 1 diabetes: a summary of clinical studies phases I. Ib. and II. *Journal of the Endocrine Society*. 3(Supplement\_1). doi: 10.1210/js.2019-or14-1.

133. Geho, W. (2009). Hepatic-directed vesicle insulin: a review of formulation development and preclinical evaluation. *Journal of Diabetes Science and Technology* 3 (6): 1451-1459. doi:10.1177/193229680900300627.
134. Oramed Pharmaceuticals. (2020). Disponible : <https://www.oramed.com/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
135. Clinical Trials (2020). A study to evaluate the efficacy and safety of ORMD-0801 (oral insulin) in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Clinicaltrials.Gov*. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467932>. (Consulté le : 10 Septembre 2020).
136. Prnewswire (2020). Oramed initiates phase I oral GLP-1 study under IND. *Prnewswire.Com*. Disponible : <https://www.prnewswire.com/il/news-releases/oramed-initiates-phase-i-oral-glp-1-study-under-ind-300781904.html> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
137. Reach. G. (2015). Une analyse nouvelle de l'insulinorésistance psychologique des patients et des médecins: à la recherche de mécanismes communs. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 9(3). 3518-3524. doi: 10.1016/s1957-2557(15)30063-8.
138. Peyrot. M. et al. (2005). Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers: Results of the cross-national Diabetes Attitudes. Wishes. and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 28(11). 2673-2679. doi: 10.2337/diacare.28.11.2673.
139. Reach. G. (2014). Insuline et vécu du patient : barrière ou levier ?. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 8(4). 423-429. doi: 10.1016/s1957-2557(14)70841-7.
140. Hanas. R., Lytzen. L. et Ludvigsson. J. (2000). Thinner needles do not influence injection pain, insulin leakage or bleeding in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 1(3). 142-149. doi: 10.1034/j.1399-5448.2000.010305.x.
141. Denham S., Wood L. et Remsberg K. (2010). Diabetes care: provider disparities in the US Appalachian region. *Rural and remote health*. 10(2). Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20509722/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
142. Baker. D. et al. (1998). Health literacy and the risk of hospital admission. *Journal of General Internal Medicine*. 13(12). page 791-798. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00242.x.
143. Burdick. P. et al. (2009). Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 10(2). page 116-119. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00449.x.
144. Polonsky. W. et al. (2005). Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. 28(10). 2543-2545. doi: 10.2337/diacare.28.10.2543.

145. Heinemann. L. et Krisiunas. E. (2019). Diabetes technology and waste: a complex problem piling up! *Journal of Diabetes Science and Technology*. 13(5). 815-816. doi: 10.1177/1932296819836395.
146. Szaky, T. (2019) The Future of Packaging. Disponible : [https://books.google.fr/books/about/The\\_Future\\_of\\_Packaging.html?id=rEmCDwAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.fr/books/about/The_Future_of_Packaging.html?id=rEmCDwAAQBAJ&redir_esc=y) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
147. Montoya. J. et al. (2019). Patterns of sharps handling and disposal among insulin-using patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 193229681988292. doi: 10.1177/1932296819882926.
148. Kantner. D. (2018). Study quantifies needlestick injury rates for materials recovery facility workers. *Waste360*. Disponible : <https://www.waste360.com/safety/study-quantifies-needlestick-injury-rates-materials-recovery-facility-workers> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
149. Del Prato. S. et al. (1994). Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 37(10). 1025-1035. doi: 10.1007/bf00400466.
150. Marangou. A. et al. (1986). Metabolic consequences of prolonged hyperinsulinemia in humans: evidence for induction of insulin insensitivity. *Diabetes*. 35(12). 1383-1389. doi: 10.2337/diab.35.12.1383.
151. Rizza. R. et al. (1985). Production of insulin resistance by hyperinsulinaemia in man. *Diabetologia*. 28(2). 70-75. Disponible : <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00279918> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
152. Freeman. A. et Pennings. N. (2020). Insulin resistance. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
153. Carpentier. A. et al. (2001). The effect of systemic versus portal insulin delivery in pancreas transplantation on insulin action and vldl metabolism. *Diabetes*. 50(6). 1402-1413. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1402.
154. Shishko. P. et al. (1992). Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in iddm patients. *Diabetes*. 41(9). 1042-1049. doi: 10.2337/diab.41.9.1042.
155. Baruh. S. (1975). The physiologic significance of portal vs. peripheral injection of insulin in man. *The American Journal of the Medical Sciences*. 269(1). page 25-35. doi: 10.1097/00000441-197501000-00004.

156. Steil. G. et al. (1998). Role of portal insulin delivery in the disappearance of intravenous glucose and assessment of insulin sensitivity. *Diabetes*. 47(5). 714-720. doi: 10.2337/diabetes.47.5.714.
157. Lewis. G. et al. (1999). Counterregulatory response to hypoglycemia differs according to the insulin delivery route. But does not affect glucose production in normal humans<sup>1</sup>. *the journal of clinical endocrinology & metabolism*. 84(3). page 1037-1046. doi: 10.1210/jcem.84.3.5539.
158. Joshua J. et Neumiller. W. (2007). Inhaled dry powder insulin. *Uspharmacist.com*. Disponible : <https://www.uspharmacist.com/article/inhaled-dry-powder-insulin> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
159. Gatto. N. et al. (2019). Lung cancer–related mortality with inhaled insulin or a comparator: follow-up study of patients previously enrolled in exubera controlled clinical trials (fuse) final results. *Diabetes Care*. 42(9). 1708-1715. doi: 10.2337/dc18-2529.
160. Al-Tabakha. M. (2015). Future prospect of insulin inhalation for diabetic patients: The case of Afrezza versus Exubera. *Journal of Controlled Release*. 215. 25-38. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.07.025.
161. Fierce Pharma (2010). Exubera - Pharma's Biggest Flops Disponible : <https://www.fiercepharma.com/special-report/exubera-pharma-s-biggest-flops> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
162. International medical products price guide (2020). Disponible : <https://mshpriceguide.org/en/home/> (Consulté le : 20 Septembre 2020).
163. OMS (2007). WHO Regional Office for South-East Asia. Disponible : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205544> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
164. Cabut, S. (2019) Les hépatites B et C pourraient être éliminées d'ici à 2030. *Le Monde*. Disponible : [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/07/29/les-hepatites-b-et-c-pourraient-etre-eliminees-d-ici-a-2030\\_5494641\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/07/29/les-hepatites-b-et-c-pourraient-etre-eliminees-d-ici-a-2030_5494641_1650684.html) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
165. Mendis. S. (2007). The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 85(4). 279-288. doi: 10.2471/blt.06.033647.
166. PopulationData.net (2020). Palmarès - PIB d'Europe. Disponible : <https://www.populationdata.net/palmares/pib/europe/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

167. Diabetes Atlas (2020). Atlas du diabète de la FID - 9ème édition 2019. Disponible : <https://diabetesatlas.org/fr/> (Consulté le : 20 Septembre 2020).
168. Insee (2020). Principaux indicateurs économiques et sociaux de l'Union européenne – La France dans l'Union européenne. Disponible : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3901943?sommaire=3902446> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
169. Population Reference Bureau (2021). Évolution démographiques des pays musulmans. Disponible : <https://www.prb.org/demographics-muslims-fr/#:~:text=La%20r%C3%A9gion%20a%20connu%20une.les%20grandes%20r%C3%A9gions%20du%20monde.> (Consulté le : 20 Septembre 2020).
170. World Population Prospects (2020). Population Division - United Nations. Disponible : <https://population.un.org/wpp/Graphs/DemographicProfiles/Pyramid/1833> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
171. PopulationData.net (2019). Asie - Fiche continent Disponible : <https://www.populationdata.net/continents/asie/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
172. Country Economy (2020). Inde - PIB - Produit intérieur brut 2020. [countryeconomy.com](https://fr.countryeconomy.com/gouvernement/pib/inde). Disponible : <https://fr.countryeconomy.com/gouvernement/pib/inde> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
173. Institut national d'études démographiques (2020). La Chine. un géant démographique aux pieds d'argile - Focus - Les mémos de la démo. Disponible : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/chine/> (Consulté le : 10 Septembre 2020).
174. Bureau général du Conseil d'État chargé de la promotion des consortiums médicaux (2017). Opinions directrices sur la construction et le développement. Disponible : [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-04/26/content\\_5189071.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-04/26/content_5189071.htm) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
175. De Montbarial T. et David D. (2020). Rapport annuel mondial sur le système économique et les stratégies. Disponible : [https://www.ifri.org/sites/default/files/atoms/files/ramses2019\\_bat\\_dumont.pdf](https://www.ifri.org/sites/default/files/atoms/files/ramses2019_bat_dumont.pdf) (Consulté le : 10 Septembre 2020).
176. Charrel, M. (2020). La paupérisation des classes moyennes gonfle la dette des ménages. Le Monde. Disponible : [https://www.lemonde.fr/economie/article/2017/09/02/la-pauperisation-des-classes-moyennes-gonfle-la-dette-des-menages\\_5180043\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2017/09/02/la-pauperisation-des-classes-moyennes-gonfle-la-dette-des-menages_5180043_3234.html) (Consulté le : 10 Septembre 2020).

177. Jean Fuglesten Biniek. W. (2019). Spending on individuals with type 1 diabetes and the role of rapidly increasing insulin prices. Disponible : <https://healthcostinstitute.org/diabetes-and-insulin/spending-on-individuals-with-type-1-diabetes-and-the-role-of-rapidly-increasing-insulin-prices> (Consulté le : 10 Septembre 2020).

178. AFP (2019). La population d'Amérique latine au plus haut en 2058. Le Point. Disponible : [https://www.lepoint.fr/monde/la-population-d-amerique-latine-au-plus-haut-en-2058--12-07-2019-2324198\\_24.php](https://www.lepoint.fr/monde/la-population-d-amerique-latine-au-plus-haut-en-2058--12-07-2019-2324198_24.php) (Consulté le : 10 Septembre 2020).

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Victor LECOMTE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21101639 .....

N° Thèse : .....

Nom et Prénom : Lecomte Victor .....

Sujet : Le potentiel du marché de l'insuline à forme d'administration orale .....

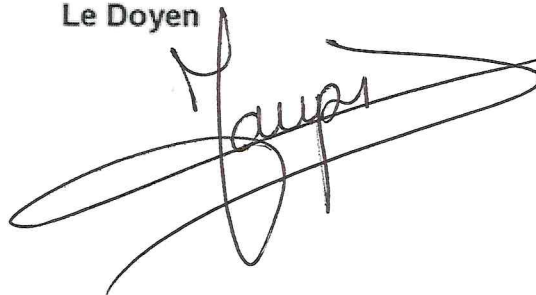
Tours, le : 23 juin 2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Hervé MARCHAIS**  
Pharmacie galénique  
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques  
31, rue Monge  
37200 TOURS

Vu et Transmis :  
Le Doyen



TITRE DE LA THÈSE

Le potentiel du marché de l'insuline à forme d'administration orale

RÉSUMÉ

Considéré par beaucoup comme « le fléau du XXI  siècle », le diabète semble croître dans le monde et dans le temps. Si l'insuline est le seul produit indiqué dans le traitement du diabète de type 1, certaines personnes atteintes de diabète de type 2 sont aussi concernées par cette hormone. Son accès est donc primordial dans le bon traitement des diabètes. La difficulté de l'administration, presque exclusivement, sous-cutanée rend difficile l'accès à cette hormone essentielle. Un hypothétique produit d'insuline à administration par voie orale pourrait-il arriver prochainement ? Dans quelles conditions et environnements un tel produit arriverait-il ? En s'appuyant sur la physiologie du diabète et l'histoire de ce traitement hormonal, cette thèse étudie les pistes actuelles et les facteurs entourant la demande actuelle et future dans le monde.

MOTS-CLÉS

SANTÉ, DIABÈTE, INSULINE ORALE, PHARMACIE, MARCHÉ, GALÉNIQUE, ADMINISTRATION, INNOVATION, ANALYSE

JURY

PRÉSIDENT : Mme Cécile Enguehard-Gueiffier, pharmacien, professeur Faculté de pharmacie de Tours

MEMBRES : M. Hervé Marchais, pharmacien, professeur Faculté de pharmacie de Tours  
M. Philippe Bissay, Fondateur et PDG de H.A.C. Pharma   Caen

Le 18 Juin 2021   TOURS