



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

DIABETE : LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET LES MOYENS MIS EN ŒUVRE PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE POUR LES PATIENTS

Présenté par
Tenenbaum Victor

Soutenu le 22 Janvier 2024 devant le jury constitué de

Pr Jean Yves Pabst, Président

Pr Bruno Van Overloop, Directeur de thèse

Dr Laurent Blajman, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Liste du personnel enseignant-chercheur



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOURIEL	Chimie thérapeutique
Pascal BIDIER	Biophotonique
Saïd ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Philippe GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABST	Droit Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm., clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève URBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu FOHREB	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa BOMBARDA	Biophysique
Aurélië BOURDERIDUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIPER	Pharmacie biogalénique
Gillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Éliëte HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Céliën JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia LORDEL	Chimie analytique
Clarisse MAECHLING	Chimie physique
Rachef MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa MEHAOJI	Chimie
Nathalie NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Éléonore REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Eudvine RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole RONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Vaouba SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurélië URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENIOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien REITA	Biochimie
--------------	-----------

Serment de Galien



SERMENT DE GALIEN



JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Table des matières

Liste du personnel enseignant-chercheur.....	2
Serment de Galien.....	3
Remerciements.....	6
Liste des Abréviations.....	8
Liste des Figures :.....	9
Introduction générale.....	10
I. La stratégie thérapeutique dans le diabète.....	13
A. Généralité sur le diabète.....	13
1. L'épidémiologie du diabète (type I et II) et les causes environnementales.....	14
2. Les hormones essentielles à l'équilibre glycémique et leurs rôles dans le diabète.....	16
3. La physiopathologie du diabète de type 1.....	18
4. La physiopathologie du diabète de type 2.....	19
5. Les autres types de diabètes.....	20
6. Comparaison des patients diabétique de type 1 et 2.....	21
7. Le diagnostic du diabète et les paramètres importants.....	22
8. Les complications chez les patients atteints de diabète.....	25
B. La stratégie thérapeutique dans le diabète de type I.....	30
C. La stratégie thérapeutique et environnementale dans le diabète de type II.....	32
1. La stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2.....	32
2. L'alimentation et le sport, deux éléments indissociables dans la stratégie environnemental du diabète.....	37
II. L'innovation dans le diabète, un monde de plus en plus connecté ou ressource marketing mise en œuvre dans l'intérêt du patient.....	39
A. Les innovations technologiques et numériques dans le diabète.....	42
1. Le pilulier connecté.....	42
2. Les glucomètres.....	42
3. Les capteurs de glucose en continu.....	44
4. Les pompes à insuline connectées.....	47
5. Les stylos à insuline automatisés ou capuchon connecté.....	50
6. Montre connecté.....	52
7. Les applications mobiles.....	53
8. Analyse du côté des patents.....	58
B. La nouvelle stratégie des laboratoires pharmaceutiques et l'intérêt pour le patient.....	60

1.	Etat des lieux du marché du diabète et du marché de l'insuline	60
2.	L'exemple de Sanofi	63
C.	La stratégie Beyond the pill	64
1.	Définition et généralités :	64
2.	L'impact de la stratégie « Beyond the pill »	68
3.	Analyse d'action menée par l'industrie dans le cadre de la stratégie Beyond the pill... ..	72
	Ma vision pour le futur du diabète	80
	Limites	84
	Conclusion	85
	Bibliographie	88
	Annexes :	95
	Annexe 1 : La stratégie thérapeutique selon la HAS	95
	Annexe 2 : Questionnaire soumis aux visiteurs médicaux de Sanofi.....	96

Remerciements

Cette thèse est l'occasion pour moi de remercier les personnes qui m'ont entouré tout au long de mon parcours.

Je remercie :

Monsieur le Docteur Bruno Van Overloop, directeur de cette thèse et qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté de m'accompagner sur ce sujet.

Monsieur le professeur Jean Yves Pabst, Président du jury

Monsieur le Docteur Laurent Blajman, membre du jury

Je tiens à remercier toutes les équipes de Sanofi avec lesquelles j'ai pu travailler pendant plus d'un an, je pense notamment à toute l'équipe marketing diabète qui m'a accueillie en septembre 2021 en tant qu'alternant et qui m'a apporté une expérience que je n'aurais trouvée nul-part ailleurs. Cette expérience m'a grandement inspiré pour le projet de cette thèse.

Je suis également très reconnaissant envers l'équipe de la pharmacie des Vignes d'Illkirch que j'ai rejoint début octobre 2023, qui me permet d'apprendre chaque jour un peu plus mon métier. Cette formidable équipe m'a accueilli, intégré et m'a donné l'envie de me lever le matin pour servir mes patients au comptoir. Je les remercie pour cette super ambiance de travail et leur gentillesse à mon égard.

Je tiens à remercier le titulaire pour sa bienveillance et la confiance particulière qu'il me porte.

Enfin, je remercie

Mes parents Anne et Daniel Tenenbaum qui ont tout mis en œuvre pour ma réussite.

Ma sœur Sacha Tenenbaum avec qui j'ai une proximité si particulière, qui a toujours été d'un soutien sans faille.

Mon grand-père Dr Georges Salomon Tenenbaum, mon modèle, qui nous a quitté lors de ma 3^{ème} année de mes études, qui était si fier que son petit-fils suive la voie médicale familiale.

Mes deux grands-mères Marguerite Tenenbaum et Jeanine Isaac qui m'entourent de leur bienveillance et affection particulière.

Anaëlle Elbaz, ma fiancée, mon soutien quotidien et plus encore.

Mes fidèles amis Dan Levy et Niel Korsec, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie étudiante.

Arthur Chia, mon cousin (plutôt mon frère) avec qui j'ai passé des moments incroyables tout au long de ma scolarité.

Mes amis, qui m'ont toujours soutenu tout au long de mes études, que je n'oublie pas et que j'aimerais voir le plus longtemps possible (Maeva Laufer, Raphael Ohayon, Yonathan Alon, Eytan Wexler, Léo Schwab, Franky Zelaznik, Raphael Bendavid, Mike Mechaly, Florian Hemmedinger, Zak Adler, Simon Perrin, Benoit Klein, Hugo Servais, Pierre-Thomas Michel, Ora Danan, Liora Benadiba, Salomé Benamron, Chiara Lousqui, Marie Lorrain, Ayoub Trad)

Liste des Abréviations

ADO : Antidiabétiques oraux

ANSM : Agence national de sécurité du médicament

CV : coefficient de variation

DDP4 : dipeptidyl peptidase-4

DG : diabète gestationnel

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

GLP1 : glucagon-like peptide-1

GIP : glucose-dependent insulintropic peptide

HAS : Haute autorité de santé

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

IMC : Indice masse corporel

LEEM : Les entreprises du médicament

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDS : Professionnels de santé

iSGLT2 : Inhibiteur du récepteur SGLT2

TIR : Time in range

VM : visiteurs médicaux

Liste des Figures :

Figure 1 : Pillulier connecté iMedipac

Figure 2 : Le capteur Accu-chek mobile

Figure 3 : Capteur Freestyle Néo-optium

Figure 4 : Différence entre un Freestyle libre et un glucomètre

Figure 5 : Le capteur Freestyle libre 2 ainsi que l'application Freestyle libre Link sur smartphone

Figure 6 : Schema d'un circuit fermé d'une pompe à insuline

Figure 7 : La pompe à insuline minimed 780G

Figure 8 : Les stylos connectés NovoPen6 et NovoPen6 Echo Plus

Figure 9 : La montre connecté Kwatch

Figure 10 : Ecran d'accueil de l'application

Figure 11 : Extrait d'une des histoires où l'injection d'insuline est symbolisé par des abeilles

Figure 12 : Application Mon glucomètre et onglet « mon compte »

Figure 13 : Application MySugr® exemple de courbe glycémique

Figure 14 : Application MySugr® exemple de calcul par la fonction assistant bolus

Figure 15 : Part de marché mondial des acteurs de l'industrie pharmaceutique positionnés dans le diabète en 2018 (en termes de revenus)

Figure 16 : Ventes toutes cibles confondues des différentes insulines basales (en millions d'€) en 2021 en France (source interne IQVIA Sanofi)

Figure 17 : Le dilemme de l'offre de service

Figure 18 : De la croissance à la maturité

Figure 19 : Attrait des PdS selon le thème abordé (selon la force de vente de Sanofi Diabète).

Figure 20 : Satisfaction de la quantité de contenu orienté patient (de la force de vente de Sanofi Diabète).

Figure 21 : Outil existant le plus populaire/apprécié par les patients (selon la force de vente de Sanofi Diabète).

Introduction générale

Le diabète est une affection métabolique chronique provoquée par un trouble du métabolisme des glucides et caractérisée par un taux de glucose anormalement élevé dans le sang. Avant la découverte de l'insuline en 1921 par Charles Herbert Best et Frederik Brant Banting, les patients étaient destinés à mourir de cette affection. Cette pathologie est connue depuis 1675 grâce à Thomas Willis qui fut la démonstration que l'un des signes chez personnes atteintes d'un diabète étaient l'urine sucré. Puis en 1776, Mathew Dobson mis le doigt sur le fait qu'il existe deux types de diabètes, car certaines personnes décédaient rapidement et d'autres avaient des symptômes de manière chronique. Grâce à la découverte du pancréas en 1889 puis à la greffe d'îlots de Langerhans sur des animaux en 1921, la vie de millions de patients changea très rapidement.(1) La production massive d'insuline d'origine animale commença en Amérique du Nord dès 1922 par l'entreprise Eli Lilly. Malheureusement, l'environnement et le niveau faible d'hygiène faisait que ces patients, toujours fragiles décédaient de façon prématurée. Ce n'est qu'à partir de 1957 et la commercialisation du premier antidiabétique orale que l'espérance de vie des patients n'a cessé de croître.(2)

Dans le monde, en 2009 les dépenses imputées au diabète ont été estimées à 325 milliards de dollars quand en 2019 elles sont estimées à 725 milliards(3). En 2021, le marché du diabète coûtait 9.58 milliards d'euros à l'assurance maladie(4) contre 2.41 milliards en 2000 (5), tous soins confondus. Cette pathologie considérée comme une épidémie représente en France 5% en 2019 des dépenses totales de santé. Le diabète se caractérise sous deux types, le diabète de type 1 (anciennement appelé diabète juvénile) d'origine génétique qui est une anomalie de sécrétion de l'insuline et le diabète de type 2 (anciennement appelé diabète gras) qui correspond à une carence relative en insuline due à une insulino-résistance. Cette pathologie chronique, due pour la plupart des patients à des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques fait l'objet d'encore beaucoup de recherches et continue à attirer l'attention des grandes entreprises pharmaceutique ainsi que des entreprises dans le domaine du digital et des solutions connectées.

Le secteur du diabète est très concurrentiel, à la fois en termes de classes thérapeutiques (ADO, GLP1, insulines, iSGLT2...), mais aussi sur le choix de ces

thérapies dans les différentes classes. L'arsenal thérapeutique étant déjà très complet, il convient de remarquer les nouvelles techniques de l'industrie pharmaceutique pour gagner des parts de marché. Le diabète est devenu une priorité pour beaucoup d'industries de santé et mise énormément dessus. En 20 ans, le nombre de patient a été multiplié par 3, du jamais vu dans aucune autre pathologie. Environ 10% des dépenses de santé au niveau mondial sont consacrées au diabète.⁽³⁾ Aux vues de ces chiffres, les industries de santé concentrent une partie de leurs recherches sur cette pathologie et en 20 ans, plusieurs classes thérapeutiques ont pu voir le jour. Malgré les budgets, le nombre de nouvelles pistes et d'innovation en termes de molécule reste limité. Cela est notamment due au fait que des génériques et biosimilaire prenant une place de plus en plus importante sur le marché. De ce fait, les laboratoires sont plus frileux à investir dans la recherche pour cette pathologie et privilégie d'autres marchés qui présente peu/ou pas de traitements et/ou l'innovation thérapeutique est encore faible.

Aujourd'hui encore, malgré l'arsenal thérapeutique, de nouvelles solutions naissent comme récemment les insulines de nouvelles générations ainsi que de nouvelles solutions connectées grâce à la démocratisation des smartphones. Ces nouvelles innovations permettent de fortement améliorer l'espérance de vie et les conditions des patients diabétiques.

Le modèle économique des industries pharmaceutique a lui aussi évolué. Dans le passé, le modèle principal était celui des blockbusters, un médicament qui répondait aux besoins identifiés d'une large population et qui était vendu à un prix élevé (l'exemple de l'insuline, et en particulier l'exemple de Lantus®, qui a généré des milliards de dollars pour Sanofi pendant des années). Ce modèle, qui a été décrit par Wendy Van Der Lubbe⁽⁶⁾, semble toucher à sa fin, car le modèle du blockbuster est désormais difficile en raison de la pression des payeurs, des contraintes inhérentes à chaque pays pour la définition du prix et du remboursement, ainsi que de la concurrence importante des génériques et des biosimilaires (ce qui est le cas pour le marché du diabète, qui subit de plein fouet la concurrence des biosimilaires d'insuline, comme l'insuline Abasaglar® commercialisée par la société américaine Eli Lilly).⁽⁷⁾ Aujourd'hui comme le décrit Carroll⁽⁸⁾ dans un article, afin de rechercher la croissance et la rentabilité sur un marché mature (ce qui est le cas du diabète aujourd'hui), il est nécessaire de "trouver un moyen d'associer les produits à des

services à valeur ajoutée et de définir des modèles économiques qui permettent de transformer la valeur en revenus".

Afin d'aider le praticien dans son exercice de tous les jours et de fournir une véritable valeur ajoutée en plus du produit, les industries de santé mettent en place plusieurs stratégies marketing et outils afin notamment de se démarquer de la concurrence. Un des problèmes majeurs rencontrés par les laboratoires pharmaceutiques, notamment sur le marché du diabète, concerne la difficulté de rester compétitif sur ce marché lorsque les produits proposés sont sensiblement les mêmes (malgré les innovations qui peuvent survenir). La crise du Covid a provoqué (voire imposé) une transformation numérique majeure de la relation entre les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé/patients. Cette transformation est une véritable opportunité pour les entreprises pharmaceutiques de ne plus être considérées comme de simples " vendeurs de produits pharmaceutiques " mais plutôt comme des partenaires des professionnels de santé en tant que " fournisseurs de solutions thérapeutiques complètes " .

L'industrie pharmaceutique a longtemps souffert d'une image négative auprès des patients comme des entreprises à but lucratif. Avec la crise du Covid 19, 62% des Français disent faire confiance aux industries de santé mais seulement 41% ont une opinion positive des industries de santé en 2021 contre 28% en 2019. (9)

Les industries de santé sont confrontées à certaines problématiques comme l'interdiction en France d'interaction avec les patients mais aussi l'interdiction de faire de l'éducation thérapeutique auprès du patient. En effet d'après le code de la santé publique L1161-1 « Dans le cadre des programmes ou actions définis à l'article L. 1161-3, tout contact direct entre un malade et son entourage et une entreprise se livrant à l'exploitation d'un médicament ou une personne responsable de la mise sur le marché d'un dispositif médical ou de son accessoire ou d'un dispositif médical de diagnostic in vitro ou de son accessoire est interdit ». Cela rend la problématique d'aide aux professionnels de santé et aux patients très compliquée. Mais depuis un certain temps, comme dans d'autres secteurs, de nouvelles problématiques sont apparues au fil du temps comme le virage de la digitalisation et de la mondialisation interconnectée et la loi Bertrand en 2013 sur la transparence et les lois anti-cadeaux des industries et des professionnels de santé. En effet cette loi réduit les champs de

possibilités sur les professionnels de santé et demande de déclarer tout avantage en nature d'un montant de plus de 10 euros.(10)

Dans ce contexte, on se demandera : Comment des entreprises pharmaceutiques axées sur le diabète réussissent-elles à aider des clients/patients ? Pour répondre à cette question, nous verrons en premier lieu les différents paramètres de la pathologie ainsi la stratégie thérapeutique afin de mieux comprendre l'aire thérapeutique du diabète. Puis dans deuxième temps, dans une première partie nous verrons l'évolution de la prise en charge du patient par l'implication de l'industrie pharmaceutique dans les technologies du diabète. Puis nous nous intéresseront dans la deuxième partie à la nouvelle stratégie des laboratoires pour se différencier et l'impact que cela a sur le patient. Cette partie permettra d'analyser le modèle économique des laboratoires qui est directement relié aux innovations et actions proposés pour les patients. Enfin en troisième lieu, je ferai une partie plus personnelle avec mon avis sur le futur du diabète, les évolutions épidémiologiques attendues et si le modèle actuel peut être amélioré avec un regard objectif de professionnel de santé (pharmacien).

I. La stratégie thérapeutique dans le diabète

A. Généralité sur le diabète

Le diabète se définit comme un désordre métabolique d'origine multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, d'un défaut de son activité (insulinorésistance), ou des deux à la fois. L'apparition du diabète est dû aux interactions étroites entre facteurs environnementaux et prédispositions génétiques. Cette maladie entraîne des complications chroniques à long terme, notamment dans les domaines cardiologiques et neurologiques. Dans le cadre de son diagnostic, la valeur seuil de PI-Glucose est essentiel.

Le diabète se diagnostique grâce aux symptômes cliniques comme la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, l'amaigrissement etc... Ces symptômes sont associés à une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L ($=2g/L$) à n'importe quel moment de la journée ou à une glycémie $\geq 7,0$ mmol ($=1,26g/L$) après 8h de jeûne ou si la glycémie $\geq 11,1$ mmol ($2g/L$) à la deuxième heure d'une hyperglycémie provoqué par voie orale (ingestion de 75g de sucre par voie orale). Le diabète existe sous deux formes, le diabète de

type 1 survenant à un âge jeune et traduisant une insulino-pénie (peu ou pas de production d'insuline) et le diabète de type 2 se caractérisant par une insulino-résistance et pouvant dériver vers une carence relative en insuline. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que certains des anticorps produits par le patient s'attaquent aux cellules Bêta des îlots de Langerhans de ce même patient. Le diabète de type 2 lui est d'origine multiple, il peut y avoir une part de génétique mais l'environnement est responsable en grande partie de l'apparition de cette pathologie chez le patient DT2. Le diabète de type 2 est le plus commun, il est défini par une hypersécrétion d'insuline au départ puis au fil du temps à force d'hypersécrétion d'insuline, une carence apparaît. Il existe d'autres types de diabète comme le diabète gestationnel qui apparaît pendant la grossesse et qui ressemble à un diabète de type 2 ainsi que des diabètes d'origine génétique ou secondaire (maladie du pancréas, dû à des toxiques ou des virus).¹

1. L'épidémiologie du diabète (type I et II) et les causes environnementales

L'évolution extrêmement rapide des modes de vie dans le monde notamment du mode de vie dit « à l'occidentale » va aider des pathologies comme le diabète à se développer. On constate une forte augmentation de patients atteints de diabète notamment de type 2. Dans le monde en 2000, on estime environ 151 millions de personnes atteintes de diabète tout type confondu. En 2019, ce chiffre est passé à 463 millions soit environ un neuvième de la population mondiale. Certaines organisations spécialisées classent cette pathologie comme la première épidémie non transmissible au monde. Dans ces mêmes conditions, si aucun changement n'est effectué, on estime au minimum à 700 millions le nombre de personnes qui seront atteintes de diabète en 2045⁽³⁾. En 2021, le diabète est responsable de 6,4 millions de décès, notamment dû aux complications cardiovasculaires. On estime que toutes les 6 secondes une personne décède du diabète.

En France on estime à 4,1 millions de personnes atteintes de diabète dont 1 million qui ne savent pas qu'elles en sont atteintes. La région de France regroupant le plus

de patient diabétique est la région Grand-est avec 6,6 % de sa population atteinte. Le diabète est la première cause d'amputation avec 8000 cas en France par an mais aussi la première cause de cécité chez l'adulte. En France, environ 10,7% des décès sont imputables au diabète, toutes causes confondues. Le diabète est à la première place des motifs d'exonération du ticket modérateur en France (ALD).(12)

En France le diabète de type 1 représente 8% de tous les patients diabétiques et 80% des diabètes d'enfants ou d'adolescents (environ 70 000). Ces vingt dernières années on constate que le nombre de diabète de type 1 a doublé en 30 ans et se déclare de plus en plus précocement. En effet, chaque année le nombre de cas augmente de 3 à 4%. L'incidence du diabète de type 1 est en forte augmentation ces dernières années avec environ 15 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans contre 8 cas pour 100 000 enfants en 1998 (12). Les raisons de son apparition de plus en plus précocement sont inexplicables, avec une forte augmentation de la prévalence du DT1 à moins de 5 ans. Plusieurs hypothèses comme des modifications de l'environnement ou les interactions de cette pathologie avec le génome sont pointées du doigt comme le fait de l'accroissement de l'âge maternel, le type d'allaitement dans les premiers mois de vie, la modification de la flore intestinale ou encore certains virus (entérovirus comme échovirus) (13).

L'augmentation considérable de cas de diabète est notamment dû à l'environnement et à certaines prédispositions génétiques. Plusieurs facteurs environnementaux peuvent être à l'origine d'insulinorésistance comme la baisse d'exercice physique entraînant une baisse de masse musculaire essentielle pourtant au stockage du glycogène (sucre). L'alimentation est aussi un facteur essentiel qui explique le nombre de patients diabétique en hausse. On observe une augmentation de la charge pondérale chez la population dû notamment à l'excès alimentaire donc les tissus adipeux entraînent que moins de glycogène est stocké. L'Homme de façon général n'était pas habitué à de tel mode de vie sédentaire et développa à la base des gènes capables de stocker les graisses en cas de période de jeun prolongée. Aujourd'hui on remarque que ce facteur génétique à un impact sur la prévalence du diabète.

Prenons l'exemple des Indiens Pimas d'Amérique. Pendant de longues périodes de famine traversées par ces Indiens au cours des 30 000 ans de migration ou des

2000 ans de sécheresse dans l'Arizona, seuls auraient survécu ceux qui avaient des gènes leur permettant de faire des stocks de graisses. Les Indiens vivants aujourd'hui toujours au Mexique et exerçant encore des métiers manuels tout en s'alimentant de façon traditionnelle présente un mode de vie en adéquation avec ces gènes de résistance sélectionnés (phénotype normale). Mais pour une partie de cette population, le génotype économe est devenu mortifère. Une partie de cette population est catapultée dans une société avec une alimentation en abondance, sucrée et grasse. Leurs gènes favorisent la survenue d'obésité et de diabète (phénotype anormal). Bien que génétique, cela montre que l'environnement joue un rôle dans l'apparition du diabète. Aux Etats-Unis, cette population a dix fois plus de chance de développer un diabète qu'un Américain aux origines européennes. Nous savons aussi que les personnes d'origine afro-américaines et hispaniques ont une prévalence plus élevée. En effet, selon la CDC (Center of Disease Control and Prevention) les taux de prévalence varient de 8,2 % chez les personnes d'origine cubaine, à 25,0 % chez les personnes d'origine mexicaine et concernant les personnes d'origine afro-américaines, la prévalence est de 12.7% contre 7.4% pour une personne d'origine caucasienne.(14)

Le tabac en plus d'être un facteur de risque cardiovasculaire favorise aussi l'augmentation de la graisse abdominale et augmente le taux de cortisol dans le corps. Cela a pour effet de baisser l'insulinosécrétion qui peut entraîner dans un nombre considérable de cas un diabète de type 2 (15).

2. Les hormones essentielles à l'équilibre glycémique et leurs rôles dans le diabète

Le glucose provient de l'alimentation (exogène) ainsi que du foie (endogène). Le glucose est absorbé, entre dans la circulation générale (le sang) puis est stocké dans le foie sous forme de glycogène. Par contre s'il y a une absorption massive de glucose dans le sang, celui-ci sera stocké de façon massive dans les adipocytes (graisse) sous forme de triglycérides. Rappelons que le glucose sert à la formation de l'énergie pour nos muscles ainsi que pour les différents organes du corps.

Plusieurs hormones servent à la régulation du taux de glucose dans le sang, nous avons deux types d'hormones :

-Les hormones hyperglycémiques servant à augmenter le taux de glucose sanguin comme : le Glucagon, l'Adrénaline, le Cortisol et l'hormone de croissance.

Le glucagon est la principale hormone hyperglycémisante. En effet au niveau des cellules hépatiques, le glucagon permet d'augmenter la néoglucogenèse, donc l'augmentation de la synthèse du glucose ainsi que son taux dans le sang. Le glucagon entraîne aussi une augmentation de la glycogénolyse ce qui équivaut à une libération de glucose par catabolisme du glycogène.

-L'hormone hypoglycémisante servant à faire baisser le taux de sucre sanguin, il n'en existe qu'une : l'Insuline.

L'insuline est une hormone hypoglycémisante sécrétée par le pancréas servant à réguler le taux de sucre dans le sang. Cette hormone constituée de 51 acides aminés (21 sur la chaîne A et relié à 30 sur la chaîne β) est synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Lors de la formation de l'insuline, celle-ci est synthétisée dans les mêmes quantités qu'une molécule : le Peptide C qui est plus facile à doser lors de test et qui est le reflet de la formation d'insuline. Donc lorsqu'un patient est suspecté de diabète, un des facteurs mesurés est la quantité de peptide C produite pour déterminer notamment la production d'insuline.

La sécrétion de l'insuline est biphasique et le seul stimulus physiologique nécessaire à cette sécrétion est le glucose. En premier lieu, les vésicules contenant l'insuline déjà formée et en réserve se vident de leurs contenus en fusionnant avec la paroi pancréatique. Cela représente un premier pic d'insuline mais qui est faible comparativement au deuxième qui est plus étalé sur la durée et qui persiste tant que le taux de glucose dans le sang est trop élevé. Cette deuxième phase est plus tardive car elle nécessite que les vésicules d'abord se forment puis fusionnent avec la paroi pancréatique. (3)

Plusieurs facteurs vont moduler la sécrétion d'insuline, pour augmenter cette sécrétion, il y a certains nutriments comme le fructose, des acides aminés ou des acides gras. Deux peptides intestinaux : le GIP (glucose dependent insulintropic polypeptide) et le GLP1 (glucagon like peptide 1) permettent aussi d'augmenter cette insulinosécrétion. En effet, lorsqu'on absorbe des glucides pendant un repas, les cellules au niveau de l'estomac et du duodénum (première partie de l'intestin) détecte la charge glucidique et sécrètent les hormones GLP1 et GIP. Ces deux

peptides sont relargués dans l'estomac et seront pour le pancréas des indicateurs dans la production ainsi que la sécrétion d'insuline. Ces hormones ne sont relargués qu'en cas d'une glycémie élevée et augmente la sensibilité des cellules à l'insuline. Ces hormones inhibent le glucagon, responsable de l'augmentation de la glycémie. Le GLP1 est détruit très rapidement par l'hormone DDP4 (dipeptidyl-peptidase 4). Nous verrons dans une autre partie que la stratégie thérapeutique notamment chez le DT2 est d'augmenter le taux de GLP1 et de baisser le taux de DDP4. (16)

Un facteur de diminution de la sécrétion de l'insuline est la somatostatine, produite dans le pancréas, cette hormone inhibe l'insuline et le glucagon ainsi que l'absorption des aliments par l'intestin.

3. La physiopathologie du diabète de type 1 (17)

Le diabète de type 1 est caractériser par une carence absolue en insuline due à la destruction des cellules β pancréatiques dont le mécanisme le plus plausible est un mécanisme auto-immun (production d'anticorps). Il s'agit du DT1A, de type auto immun qui représente 90% des cas en Europe et qui inclus le diabète de type LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Les patients atteints par ce type de diabète possèdent des anticorps anti-îlots. En l'absence d'anticorps, le diabète de type 1 est classé DT1B ou DT1 idiopathique dont la cause est inconnue. Dans le DT1, nous avons plusieurs facteurs qui peuvent intervenir :

-Une prédisposition génétique (Les principaux gènes incriminés sont HLA-DR3 et HLA-DR4, ce sont des gènes qui appartiennent au complexe majeur d'Histocompatibilité humain au niveau du bras court du chromosome 6.)

-Des facteurs environnementaux (plusieurs virus sont incriminés comme des cytomégalovirus ou des entérovirus (13). L'introduction trop précoce de protéines de lait de vache peut aussi être une théorie on suspecte un rôle du microbiote intestinal. Il y a aussi la théorie hygiéniste qui dit que notre environnement trop propre et protégé par des mesures d'hygiène empêche le développement « normal » du système immunitaire.

-Des processus auto-immuns avec productions d'auto-anticorps (ces anticorps (Anti-Islet Cell Anti-body, anti-GAD, anti-ZNT8) induisent des processus immunologiques qui vont détruire les cellules β . Ces anticorps sont présents dans 97% des cas. En

effet lors d'analyse histologique, quand on diagnostique le diabète de type 1, on observe une infiltration de macrophages et de lymphocytes T (CD8) dans les îlots de Langerhans. On appelle cela l'insulite. Quand ces cellules sont détruites, elles sont remplacées par un tissu cicatriciel (fibrose) et perdent leurs fonctions de sécrétion d'insuline. Lorsqu'environ 80 à 90% des îlots sont détruit, le DT1 se déclare. Dans 10% des cas, le DT1 est associé à une autre maladie auto-immune comme la maladie de Basedow, maladie coéliqua ou la maladie de Biermer.

Le diabète de type 1 se présente de manière brutale. Les signes cliniques initiaux du DT1 sont : polyurie, polydipsie, perte de poids, polyphagie. Si on observe une analyse d'urine, les principaux facteurs de diagnostic seront une glycosurie et une cétonurie très élevée. Enfin on observera normalement une glycémie supérieure à 2g/L qui posera le diagnostic de diabète.

4. La physiopathologie du diabète de type 2 (18)

Le diabète de type 2 est toujours lié à une déficience de l'insuline. La physiopathologie de ce type de diabète est associée à 2 mécanismes intriqués : des anomalies de l'insulinosécrétion et des anomalies de l'action de l'insuline ou insulino-résistance.

L'altération de la sécrétion de l'insuline chez le patient DT2 est due à un dysfonctionnement de la cellule β . Cela survient chez les individus génétiquement prédisposés. Il est caractérisé par une diminution progressive de la sécrétion d'insuline, qui devient alors insuffisante pour normaliser la glycémie.

L'insulino-résistance est certainement d'origine génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants non diabétiques mais ayant deux parents diabétiques de type 2 ainsi que dans certaines ethnies. Mais elle est surtout liée à l'obésité et au mode de vie sédentaire. L'insulino-résistance se caractérise par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles. De plus l'insulino-résistance des organes cibles va être entretenue et aggravée par l'excès d'acides gras (lipotoxicité) dû à l'obésité ainsi que l'excès de glucose (glucotoxicité) dû au défaut de sécrétion d'insuline. La résistance à l'insuline se développe sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques. Aujourd'hui il est établi que la résistance à l'insuline augmente avec l'obésité abdominale, la sédentarité et l'âge. Notons que

l'obésité abdominale est le principal déterminant de l'insulinorésistance. Ce facteur a des conséquences cardiovasculaires car les adipocytes insulinorésistants auront une tendance à effectuer plus de lipolyse et donc des acides gras circuleront en grand nombre dans la circulation augmentant les plaques d'athéromes. Au niveau hépatique, l'insuline inhibera moins la production de glucose hépatique. Le pancréas devra créer davantage d'insulines arrivant au bout d'un moment à un épuisement. Le patient passera au bout d'un moment de la phase d'insulinorésistance à la phase d'insulinopénie.

5. Les autres types de diabètes

a) Le diabète gestationnel (19)

Selon l'OMS, le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. La prévalence du diabète gestationnel est estimée entre 2 et 6% en France sur l'ensemble des grossesses. Lors du premier trimestre, l'insulinosensibilité des tissus est accru mais au cours du deuxième et troisième trimestre, afin d'assurer les besoins du fœtus. Ainsi, une insulinorésistance physiologique s'installe associée à un hyperinsulinisme.

Il existe différents facteurs de risques pour le diabète gestationnel : une surcharge pondérale, l'âge, l'origine ethnique, antécédents familiaux au premier degré de DT2, antécédents obstétricaux de DG ou de macrosomie, syndrome des ovaires polykystiques (grade B).

Pour permettre le diagnostic de ce diabète, les recommandations de la Société Francophone du Diabète pour le diagnostic du diabète gestationnel sont, en présence de facteurs de risque de demander :

- une glycémie à jeun au premier trimestre avec un seuil fixé à 0,92g/L, permettant d'éliminer un diabète de type 2 pré-existant (glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L) ;
- une HGPO avec 75g de glucose entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée avec 3 valeurs, dont une seule pathologique permet de retenir le diagnostic de diabète

gestationnel : à T0, glycémie inférieure à 0,92g/L, à T1h, glycémie inférieure à 1,80g/L et à T2h, glycémie inférieure à 1,53g/L.

Les complications pour les patientes atteintes de diabète gestationnel sont à court terme une augmentation du risque de prééclampsies et de césariennes et à long terme un risque d'être atteinte de diabète de type 2 (de 20 à 50% des cas selon l'IMC avant grossesse).

Les complications pour le fœtus sont un poids trop élevé à la naissance (+4kg) et un risque d'obésité sur le long terme.

b) Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)^{(20) (21)}

Ce type de diabète est d'origine génétique, du à une transmission autosomale dominante. La mutation qui cause cette affection se trouve sur un gène qui code pour une protéine jouant un rôle dans l'homéostasie glucidique. Les patients sont diagnostiqués en général avant 25 ans. Une partie des patients atteint par ce type de diabète sont insulino-dépendants (30%). Différentes mutations sont à l'origine de ces différents types de diabètes (13 gènes connus), parmi les plus courant :

- MODY 2 : Le plus courant, il s'agit d'une mutation de la glucokinase qui permet de faire entrer le glucose dans la cellule bêta des ilots de Langerhans. La régulation de la glycémie devient insuffisante mais reste assez modéré. Ce type de diabète est plutôt bien contrôlé par un bon régime alimentaire.
- MODY 3 : Ce type de diabète apparait un peu plus tardivement et plus soudainement que le diabète MODY 2. Il résulte d'une mutation du gène HNF4A qui code la protéine HNF4A présente dans les cellules pancréatiques et qui régule leurs expressions géniques. Cela entraine donc une baisse de production d'insuline et une augmentation assez forte de la glycémie exposant les patients à des complication similaire au DT1 et DT2.

6. Comparaison des patients diabétique de type 1 et 2 ⁽³⁾

Les patients atteints de diabète de type 1 ont en général moins de 25 ans lors du diagnostic et la prévalence est de 0,5% en France. La survenue de cette maladie est rapide et explosive, le diagnostic est souvent posé par la survenue de lourds symptômes comme un coma. A l'inverse, les patients atteint de diabète de type 2 ont

pas ou peu de symptômes. Les débuts sont donc lents et insidieux et le diagnostic se fait de façon très tardive car 50% des patients diagnostiqués ont déjà des complications dégénératives. Les patients DT2 ont pour la plupart plus de 45 ans et très souvent cette maladie est associée à une surcharge adipeuse abdominale ou à une obésité contrairement aux patients DT1 maigres ou normopondéraux (peu de graisse). En effet un patient DT1 possède des anticorps anti-îlots de Langerhans (cellules qui produisent l'insuline), une glycémie très forte et effectue une large lipolyse pour la consommation d'énergie cellulaire contrairement à un patient DT2 dont la maladie est déclenchée par une composante génétique mais surtout environnementale. Les patients DT2 ont leurs diabètes souvent associés à d'autres pathologies ou paramètres élevés comme de l'hypertension artérielle, dyslipidémie et de forts dépôts d'athéromes. Un patient DT1 aura lui une cétonurie élevée du fait de la forte lipolyse et une insulinémie très faible voire inexistante contrairement à un patient DT2 qui produit encore de l'insuline mais dont les tissus sont insulino-resistant. La cause de mortalité la plus élevée chez un DT1 est l'insuffisance rénale, corrélée à la lipolyse extrême, aux corps cétoniques ainsi qu'aux acidoses qu'il en découle. Pour un patient DT2, la première cause de mortalité est un accident cardiovasculaire.

7. Le diagnostic du diabète et les paramètres importants

a) Les signes d'alertes chez le DT1

La découverte d'un diabète de type 1 chez un patient souvent jeune se fait quelques semaines en général après l'apparition des premiers symptômes (soif intense, fatigue assez sévère, perte de poids malgré une alimentation normale). En cas de diagnostic tardif, le patient risque une acidocétose menant vers un coma comme nous le verrons lors de la prochaine partie (8. Complication).

b) Les signes d'alertes chez le DT2

Le diagnostic du diabète est souvent détecté pour un patient diabétique de type 2 lors d'une analyse sanguine de routine ou dans bien des cas à cause d'une consultation pour complication dégénératives (plaie du pied, baisse de l'acuité visuelle, accident vasculaire). Il est indiqué de prescrire une analyse de sang incluant

la glycémie sur plasma veineux tout les 3 ans pour les adultes de plus de 45 ans sans facteurs de risques et tous les ans lorsque :

- Le patient à un IMC supérieur à 25
- Antécédents familiaux de diabète de type 2
- Alcool ou Tabac
- Mode de vie sédentaire : -30 min de sport par jour et travail peu physique
- Antécédent de diabète gestationnel
- Hypertension
- Dyslipidémie

c) La glycémie, premier élément de diagnostic du diabète (22)

Le premier facteur de mesure pour diagnostiquer un diabète que cela soit de type 1 ou 2 sera la glycémie ou taux de glucose sanguin par une prise de sang. Il s'agira du premier facteur qui alertera le médecin. Si la glycémie est supérieure à 2g/L à n'importe quel moment de la journée avec ou sans symptômes ou supérieur à 1,26g/L à jeun alors le praticien devra poser le diabète comme diagnostic. Une glycémie à jeun se trouvant entre 1.10g/L et 1.26g/L est considérée comme une glycémie modérée et doit être surveillée avant que cela ne dégénère en diabète. Si le patient, notamment chez une personne déjà âgée prend des médicaments hyperglycémiant (Furosémide ® ou corticoïdes) ou s'il est alcoolique, cela devra être pris en compte. La glycémie doit être mesuré deux fois chez un sujet à jeun notamment depuis 8-10 heures pour confirmer le diabète. Le diagnostic peut être confirmé par une glucosurie qui est une recherche du taux de glucose dans les urines. Si le taux de glucose dépasse 10mmol/L c'est que le patient présente un déficit de réabsorption du glucose.

Remarque : il existe deux types de glycémie :

-La glycémie sur plasma veineux (celle dont nous venons de parler) qui comporte les globules rouges, les plaquettes et les globules blanc en moins

-La glycémie capillaire notamment utilisé pour l'automesure, le sang prélevé est artériolaire et comporte tous les éléments sanguins. Une glycémie artériolaire est

environ 15% inférieur à une glycémie veineuse, les appareils d'automesure sont donc calibrés pour faciliter la comparaison avec le laboratoire.

d) L'hyperglycémie provoqué par voie orale

Le test de l'hyperglycémie per os consiste à donner 75 grammes de glucose au patient après une période de 10 heures de jeûne et de déterminé après 120 minutes la valeur de la glycémie. Si la glycémie est entre 1,26g/L et 2g/L le patient a une intolérance au glucose et au-dessus 2g/L le patient a un diabète glucosé. Ce test est de moins en moins pratiqué, il est notamment utilisé pour le diagnostic du diabète gestationnel. Aujourd'hui chez les DT2 notamment, deux glycémies au-dessus de 1.26g/L suffisent à faire le diagnostic de diabète.²

e) Autres paramètres importants : l'HbA1c et la variabilité glycémique (23) (24)

Le paramètre le plus important est l'HbA1c glyquée. L'hémoglobine permet le transport de l'oxygène à travers les globules rouges et est responsable de la couleur rouge du sang. Ce marqueur est le reflet de la glycémie sur les 6 semaines écoulées. En effet, un globule rouge à une durée de 120 jours avant d'être éliminé et renouveler. Il s'agit d'un marqueur rétrospectif des niveaux de glycémie globaux. L'HbA1c est le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique. La valeur normale de ce paramètre doit se situer entre 4 et 6%. Si l'hémoglobine glyquée est supérieure à 6,5% alors le risque de complications chronique dû au diabète sera augmenté. Ce paramètre soit être surveiller tout les 3 à 4 mois et doit être maintenu autour de 6%. La stratégie thérapeutique s'axe sur ce paramètre notamment. Un patient ayant un taux d'HbA1c supérieur à 8 par exemple aura en moyenne une glycémie supérieure à 1,80g/L. L'HbA1c est le paramètre de référence pour un médecin.

La variabilité glycémique est un paramètre de la mesure continu du glucose comprenant le temps passe dans la cible « *Time-in-Range* » (TIR), qui offre une image instantanée des excursions glycémiques quotidiennes d'un patient, incluant

les épisodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie. Le CV est le coefficient de variation glycémique et permet de déterminer pour un médecin la variation de l'amplitude glycémique et le TIR est le pourcentage de temps, sur une période de 24 heures, pendant lequel la glycémie est dans la cible : habituellement 70-180 mg/dL (3,9–10,0 mmol/L). Tous ces paramètres permettent de déterminer le paramètre de variabilité glycémique et de voir combien de temps dans une journée un patient est dans la cible glycémique. D'importantes variations lors d'une journée peuvent avoir de graves complications micro et macrovasculaires sur les patients. Grâce à la santé connectée et aux appareils de mesures en continu que nous verrons que ce paramètre peut être géré de manière plus simple qu'auparavant.

8. Les complications chez les patients atteints de diabète

a) Les complications à court terme

○ L'hypoglycémie (25)

L'hypoglycémie survient lorsque la concentration de glucose dans le sang est inférieure à 0,6 g/L (3,33 mmol/L). Cela arrive en général en cas d'apport insuffisant en glucides, mais peut également être causé par une erreur médicamenteuse, comme un surdosage de médicaments "insulino-sécréteurs" ou d'insuline. Les symptômes de l'hypoglycémie varient, mais les plus courants sont des sueurs froides, des palpitations, des tremblements et une sensation de faim. Dans les cas graves, une hypoglycémie entraîne des troubles de la conscience, de la coordination et de la parole, mais aussi des troubles de la vision similaires à ceux de l'ivresse. En cas d'hypoglycémie, la personne devra réagir rapidement, en arrêtant toute activité physique et en consommant rapidement 15 à 20 g (sucre, jus de fruit). En cas de perte connaissance et donc d'incapacité à consommer des glucides par voie orale, il est recommandé d'administrer du glucagon par voie sous-cutanée (recommandé pour les patients sous insulino-thérapie d'en avoir chez soi, notamment les DT1).

○ L'acidocétose (26)

L'acidocétose est dû à une carence profonde voire totale en insuline et doit être traité le plus rapidement possible. Cette complication métabolique aiguë survient chez des patients de type DT1 qui prennent conscience de leur pathologie ou chez des patients ayant arrêté leurs insuline (oublie, problème de pompe à insuline). En effet,

à défaut de pouvoir utiliser le glucose qui n'est pas stocké dans les cellules sans insuline, une lipolyse (d'où l'amaigrissement des patients DT1) va entraîner la production importante d'acides cétoniques et d'acétones. Le pH sanguin va baisser en dessous de la valeur 7.3 par la présence des corps cétoniques sanguins et on parlera d'une acidose métabolique. En premier lieu, les signes définissant un diabète sont majorés. Sans injection rapide d'insuline, des complications dangereuses peuvent survenir. Cela se traduit par un coma calme associé à une hypothermie, des vomissements, une déshydratation importante et une respiration de Kussmaul (respiration ample et profonde). Ce coma se reconnaît facilement à cause de l'haleine du patient qui est caractéristique (haleine pomme reinette). Cet état est une urgence médicale, le médecin devra demander à mesurer la cétonémie sanguine. On peut aussi défaut utiliser une bandelette urinaire qui permet de mesurer la concentration de corps cétonique dans les urines. Une injection d'insuline rapide sera nécessaire ainsi qu'une absorption de glucose et une surveillance des paramètres cétonique toutes les quatre heures.

- **Etat hyperosmolaire** (27)

Cet état métabolique touche plus les patients DT2 notamment âgés que les patients DT1. Le patient présente une hyperglycémie sans cétose avec une déshydratation intense (intra et extra cellulaire). Ce qui différencie cet état du coma acidocétosique est la présence d'insuline même en faible quantité qui empêche la lipolyse et donc la production de corps cétoniques. L'hyperglycémie est associée à une concentration trop élevée en sodium, entraîne une hyperosmolarité extracellulaire (osmolarité > 350 mOsm/L) et donc un passage d'eau des cellules vers le compartiment extracellulaire. La déshydratation du patient entraîne une baisse de la filtration glomérulaire et peut mener jusqu'à une insuffisance rénale fonctionnelle. Cet état se caractérise par différents syndromes comme une asthénie, une perte de poids, un syndrome polyuropolydipsique et dans les cas les plus graves un coma. Le traitement consistera à corriger la déshydratation et l'hyperglycémie.

- **Acidose lactique** (28)

Cette complication atteint les patients DT2 et ayant comme traitement un biguanide comme la metformine. Cette famille de molécule bloque la néoglucogénèse à partir des lactates, entraînant leurs accumulations surtout en cas d'insuffisance rénale ou

hépatique chez le patient. On parle d'acidose lactique lorsque le taux de lactates est supérieur à 5 mM. Les symptômes d'alerte d'une acidose lactique sont : des crampes musculaires, des douleurs abdominales associées à des nausées et des vomissements. L'évolution de cet état peut également mener à un coma. Le traitement consiste à l'arrêt du biguanide, la diurèse forcée et une alcalinisation.

b) Les complications à long terme (29)

○ Complications dégénératives microvasculaire

▪ La rétinopathie diabétique

Cette complication est l'une des plus courantes chez les patients diabétiques et représente la première cause de cécité chez les personnes de 20 à 60 ans dans les pays développés. On estime après 20 ans de diabète, que 90% des patients atteints de diabète de type 1 et 60% des patients atteints de diabète de type 2 sont touchés par cette complication. La rétinopathie diabétique est le résultat d'une hyperglycémie chronique qui à force, fragilise les vaisseaux sanguins de la rétine ce qui provoque une dilatation des capillaires entraînant une hyperperméabilité vasculaire. Elle évolue selon deux modes : ischémique ou œdémateux.

-L'ischémie : qui se traduit par des hémorragies intra-rétiniennes, de zones non perfusées, de néovaisseaux intrarétiniens responsables d'hémorragies intravitréennes menant à terme à une fibrose tirant sur la rétine et finissant par la décoller.

-L'œdème : responsable d'exsudats durs prédominants au pôle postérieur, mais surtout responsable d'une perte de l'acuité visuelle. Un patient diabétique devra faire au minimum un fond d'œil tous les ans et en fonction des résultats une angiographie rétinienne. Si des lésions sont déjà présentes, un traitement par laser pourra être proposé pour préserver l'acuité visuelle maculaire. Pour éviter le plus possible cette complication, le patient doit conserver un équilibre glycémique et faire en sorte que la variabilité soit la plus faible possible.

▪ La néphropathie diabétique

Cette complication touche plus les DT1 que les DT2. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale et représente près d'un cas de dialyse sur deux

aux États-Unis. Ceci peut être évité grâce à un bon équilibre glycémique et une faible variabilité. Le premier stade est la néphropathie patente (albuminurie > 30 mg/24h). L'utilisation concomitante d'un traitement antihypertenseur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (inhibiteur de l'IEC) ou éventuellement d'un sartan (en cas d'intolérance aux IEC) permet de préserver la fonction rénale et donc de ralentir la progression de cette complication et, donc, d'éviter l'évolution vers le stade rénal terminal. Dans un premier temps, la filtration glomérulaire est supérieure à la normale mais progressivement la qualité de la filtration se détériore, laissant passer de plus en plus d'albumine, les glomérules se sclérosent et la filtration va diminuer. La détection de cette complication est réalisée par des mesures répétées de la microalbuminurie. Le dépistage se fait souvent tardivement, lorsque les premiers signes cliniques conduisant à une insuffisance rénale apparaissent.

- **La neuropathie diabétique** (30)

Le diabète est la cause la plus fréquente de neuropathie dans le monde. On estime qu'après 20 ans de développement, environ 50 % des diabétiques sont concernés par cette complication. La neuropathie est due au mauvais équilibre glycémique du patient, mais d'autres facteurs favorisent son apparition comme l'âge (plus fréquent chez les personnes de plus de 50 ans), le sexe (plus fréquent chez les hommes que chez les femmes), l'alcool et l'ischémie par artérite des membres inférieurs.

Il existe différentes formes de neuropathie :

-Les polyneuropathies diabétiques (31) : il s'agit de la neuropathie la plus fréquente, l'hyperglycémie chronique entraîne une toxicité nerveuse qui aura pour effet des paresthésies et dysesthésies des membres inférieurs. Les douleurs qu'entraîne ces complications peuvent être forte et une prise d'antidépresseur tricyclique, d'inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine ainsi que d'antiépileptique peut être nécessaire. En effet, les antidépresseurs tricycliques ont montré leur efficacité dans la douleur en inhibant la recapture de sérotonine et de noradrénaline et en ayant une action antagoniste sur les récepteurs NMDA.

-Les mononeuropathies diabétiques représente environ 10% des neuropathies sensorimotrice. Elle se manifeste de façon aiguë, n'épargne aucun nerf et touche le plus souvent les membres inférieurs. Ces neuropathies font suspecter une pathologie ischémique qui se traduit par des pertes moteurs et d'intenses douleurs nocturnes.

- **Complications dégénératives macro-vasculaire**

Les atteintes macrovasculaires affectent les artères d'un calibre supérieur à 200 µm. On appelle cela une macroangiopathie et se distingue dans le diabète par sa tendance précoce (athérosclérose accélérée), sa fréquence élevée, son étendu (sténoses longues et diffuses) et sa gravité (par exemple, infarctus du myocarde). Par ailleurs, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec une calcification diffuse de la média (médiachalcoses). On estime que les trois quarts des diabétiques mourront d'une complication cardiovasculaire. On estime que le risque coronarien est doublé de 2 à 3 ; Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a augmenté de 1,5 à 2 et le risque d'oblitération des artères des membres inférieurs a augmenté de 5 à 10.

- **L'accident vasculaire cérébral**

Le risque de survenu d'un AVC chez un patient diabétique est 2 à 3 fois plus élevé chez un patient diabétique que chez un patient non atteint de diabète, selon le Professeur Bonnet (32). Il existe deux types d'AVC : ischémique et hémorragique. Selon cette même étude, le diabète influence également l'évolution de l'infarctus cérébral (multiplier par 2.2). Le profil évolutif est marqué par un pronostic défavorable, avec une augmentation des AVC fatals et de la mortalité globale.

- **Ischémie myocardique**

Les sténoses artérielles, comme l'infarctus, fait partie des risques pour un patient dont les paramètres glycémiques sont mal contrôlés. Ces infarctus peuvent être « silencieux » par le fait que les diabétiques sont également touchés par des neuropathies et ne ressentent donc aucune douleur. Il faut considérer certains signes comme une douleur épigastrique inexplicable, une asthénie de fatigue et des douleurs.

- **Artérite des membres inférieurs**

En raison du rétrécissement de l'artère fémorale superficielle, celle-ci ne peut plus répondre aux besoins en oxygène des membres inférieurs. Se manifestant parfois par une claudication intermittente, la douleur est habituellement absente chez les diabétiques car elle est liée à une neuropathie diabétique dans cinq cas sur six. La

combinaison de ces deux complications ralentit généralement leur détection et en fait la première cause d'amputation chez les diabétiques.

- **Le pied du diabétique**

On estime qu'environ un patient sur dix diabétique risque de subir au moins une amputation d'un orteil. En 2013, on estime que 7749 patients atteints de diabète en France ont subi une amputation d'un membre inférieur, soit sept fois plus qu'un autre type de population. Un patient diabétique qui allie déjà les complications d'artériopathie ainsi que de neuropathie à un risque très élevé de développer des plaies d'origine mécanique au niveau du pied. Les plaies peuvent être un mal perforant plantaire (dû à une neuropathie) à une ischémie plantaire (dû à une artériopathie). Une plaie neuropathique se forme lorsqu'une neuropathie entraîne une déformation ostéoarticulaire et une altération des glandes sébacées ainsi que sudoripares. Des hyperkératoses se forment (durillons), qui entraînent des points de pressions anormaux et forment des plaies. Les patients ne ressentent pas la douleur du fait des neuropathies. Les durillons vont dilacérer les tissus mous et au bout d'un moment ces derniers se fissurent en laissant une porte d'entrée aux infections. Chez les patients atteints d'artériopathie, il suffit qu'une petite plaie se forme et celle-ci ne cicatrisera pas car les besoins en oxygène pour la cicatrisation ne pourront être atteints. Le risque d'infection et de nécrose des tissus est exacerbé. Ces deux types de plaies sont très souvent liés et doivent être traités précocement par antibiothérapie pour aider à la cicatrisation et à la revascularisation des tissus sous peine de leur nécrose

B. La stratégie thérapeutique dans le diabète de type I

(33) (34)

Comme vu précédemment, ce type de diabète touche essentiellement les jeunes individus. Le nombre de DT1 est en augmentation mais aussi se déclare de plus en plus tôt. La survenue de la maladie se décale à des âges de plus en plus jeunes alors que les pratiques de diagnostic ou le dépistage n'ont pas changé car la latence de la pathologie est courte et la symptomatologie bruyante. Ce phénomène impacte la stratégie thérapeutique et les moyens mis en œuvre par le personnel de santé. En effet, la classe de patient demande plus de soin, plus de personnels et l'éducation thérapeutique est plus compliquée.

Comme vu dans la partie de la physiopathologie, le patient DT1 nécessite une supplémentation en insuline. Les médicaments par voie orale que nous verrons pour la stratégie thérapeutique pour les DT2 n'est d'aucune utilité. Les insulines utilisées aujourd'hui sont soit des insulines humaines, soit des analogues d'insulines humaines. Ce sont les analogues qui sont le plus souvent choisis car les insulines humaines n'agissent pas assez rapidement et exposent à des risques d'hypoglycémies entre les repas. La stratégie thérapeutique chez le DT1 consiste à utiliser le schéma thérapeutique d'insuline Basale-Bolus. En effet, le patient devra s'injecter une dose d'insuline basale une fois par jour et des doses d'insuline rapide en bolus selon les repas. Les insulines sont dans presque tous les cas sous forme de stylos injectable. Mais il existe aussi des formes flacons notamment pour les pompes à insulines.

Concernant les insulines rapides, les plus utilisés sont les analogues d'insulines humaines rapides comme Apidra® (insuline glusidine) et Asparte® commercialisé par Sanofi, Humalog® (insuline lispro) vendu par Lilly et Novorapid® (insuline aspart) fabriqué par le laboratoire NovoNordisk. Ces insulines ont un délai d'action court, un pic d'action précoce et une durée d'action courte. Ces analogues doivent s'injecter en sous cutanée juste avant le repas (contrairement aux insulines humaines où le patient devait attendre 30min minimum). Elles sont destinées à faire baisser la glycémie post prandiale (après manger) et peuvent aussi servir à corriger une petite hyperglycémie par l'injection de peu d'unités (2 en général). Environ 1 unité d'insuline rapide va faire baisser la glycémie de 0,4g/L. Notons qu'il existe également des insulines ultra-rapides comme Lyumjev® (insuline lispro) qui peut être pris jusqu'à 20min après un repas.

Les différents types d'insulines basales utilisés en France sont Lantus® et Toujeo® (insuline glargine) vendu par Sanofi, Abasaglar® (insuline glargine) commercialisé par Lilly et Levemir® (insuline détemir) ainsi que Tresiba® (insuline dégludec) pour NovoNordisk. Ces insulines ont pour rôle de mimer la sécrétion physiologique d'insuline basale. Le patient s'injectera une fois par jour environ cette insuline. Toujeo® et Tresiba® sont les insulines basales de nouvelle génération. Elles ont un profil d'action plus prolongé et plus plat limitant le risque d'hypoglycémie notamment nocturne et une flexibilité d'administration contrairement à l'ancienne génération. Ces deux insulines ont aussi un volume d'injection diminué par rapport à Lantus® ou

Abasaglar® : -33% pour Tresiba® et -66% pour Toujeo®. La dose d'insuline basale varie entre 0,6 et 1 unité par kg et selon les besoins du patient en fonction de l'hémoglobine glyquée et de la variabilité glycémique. L'insuline injectée en sous cutanée va se libérer progressivement. Ces insulines permettent en plus d'améliorer l'objectif glycémique de baisser la charge du traitement médicamenteux par voie orale.

Mais s'injecter de l'insuline est assez contraignant : le patient doit s'injecter son insuline lui-même ou avec l'aide d'une tierce personne, ne doit pas oublier son observance de plus l'insuline est conservée au frais ce qui implique de respecter la chaîne du froid. De plus, le patient doit mesurer sa glycémie 3 fois par jour minimum grâce à des lecteurs de glycémie capillaire ou grâce à des capteurs de glucose (Nous verrons ces appareils lors d'une prochaine partie). En fonction du taux de glucose, le patient devra réévaluer sa dose d'insuline journalière et noter sur des carnets sa glycémie pour que le praticien puisse réévaluer le traitement. Il est d'une importance capitale que le patient sache en fonction du protocole délivré par le médecin ajuster sa dose d'insuline basale et d'insuline rapide. Le protocole est personnalisé en fonction des paramètres du patient comme l'ancienneté du diabète, l'environnement, le mode de vie... (3)

C. La stratégie thérapeutique et environnementale dans le diabète de type II (35) (36)

1. La stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (37) (38)

Comme nous l'avons vu précédemment, le patient diabétique de type 2 est insulino-résistant mais aussi à un défaut de sécrétion d'insuline qui s'aggrave progressivement. Chez ce type de patient, d'autres anomalies contribuent aussi à l'élévation de la glycémie. Ces autres paramètres sont une hyperglucagonémie, l'augmentation de la production de glucose par les hépatocytes, la diminution de l'effet incrétine et l'augmentation de la résorption tubulaire. Les classes thérapeutiques découvertes au fil du temps viennent limiter l'impact de ces paramètres afin de rétablir un équilibre métabolique et de baisser les paramètres du diabète et de ses complications. Les antidiabétiques oraux sont placés en première ligne dans la stratégie thérapeutique avant de mettre le patient sous insuline

(dernière ligne dans la stratégie). Ils sont notamment prescrits lorsque le patient est en surcharge pondérale et lorsqu'un régime ainsi que de l'exercice physique ne suffisent plus à rétablir l'équilibre glycémique. Les classes thérapeutiques peuvent être associées, en effet nous verrons que les mécanismes d'action ne sont pas les mêmes et que le risque de surdosage est faible. Par contre il est interdit de prescrire deux molécules de la même classe thérapeutique pouvant entraîner des effets secondaires et des surdosages.

La classe thérapeutique de première ligne en France est la classe des biguanides. Il s'agit de la plus vieille classe thérapeutique d'antidiabétiques oraux. Aujourd'hui seule la metformine est encore commercialisée sous les noms de marques Glucophage® et Stagid®. Cette classe thérapeutique à long terme était limitée voire interdite dans certains pays comme les Etats-Unis pour cause d'acidose lactique et de surmortalité cardiaque. La metformine peut être prescrite seule ou en association à d'autres antidiabétiques oraux et dans les cas où cela ne suffit pas avec de l'insuline en stylo. La metformine agit de trois manières :

-Au niveau hépatique, la metformine diminue la production de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse. Cela permet notamment de baisser la glycémie à jeun. (39)

-Au niveau musculaire en augmentant la sensibilité des tissus à l'insuline en favorisant la captation et l'utilisation du glucose. Cela entraîne aussi notamment une légère diminution de la glycémie post-prandiale. Cela nécessite donc une sécrétion endogène d'insuline pour que la metformine puisse avoir cet effet.

-Au niveau intestinal en retardant l'absorption du glucose. De ce fait le pic de glycémie sera plus faible et plus étalé sur le temps.

En plus des effets cités, la metformine permet de stimuler la synthèse de glycogène ce qui réduit le taux de glucose dans le sang. Cette molécule permet d'augmenter la capacité de transport du glucose de tous les transporteurs membranaires du glucose (GLUT) ce qui aura pour effet de stocker le glucose dans les cellules et de réduire la glycémie. Un point extrêmement important avec cette classe thérapeutique est le fait qu'une biguanide ne stimule pas la sécrétion d'insuline par le pancréas et donc n'entraîne pas d'hypoglycémie. Cette classe est qualifiée de normoglycémiant. La metformine est aussi associée à une diminution du risque cardiovasculaire et de

survenue de cancer sans augmentation de poids car elle ne stimule pas la faim. En effet, cette molécule est aussi normolipémiante ce qui permet de baisser le LDL cholestérol par diminution de la sécrétion d'acide biliaire et diminution de la libération d'acide gras. Cela a pour conséquence de baisser le risque de progression de plaques d'athérosclérose.

Cette classe thérapeutique possède peu d'effets secondaires mais pour les citer il y a notamment des troubles intestinaux (associés à des diarrhées ou des douleurs abdominales) et des acidoses lactiques sévères pouvant être mortel (30 à 40% des cas d'acidoses). Ce dernier effet est à vérifier fréquemment chez les patients une insuffisance rénale, hépatique ou lors de surdosage fort. Il est à noter aussi que les personnes alcooliques ne peuvent pas prendre ce traitement en raison du risque d'acidose lactique. (40)

Une deuxième classe thérapeutique est moins utilisée de nos jours du fait de la non-protection cardiovasculaire est la classe des sulfamides hypoglycémisants. Cette classe est prescrite en première ligne chez les patients intolérant ou présentant une contre-indication à la metformine, en seconde ligne en association avec d'autres antidiabétiques oraux et en tri-thérapie. Il existe deux types de sulfamides hypoglycémisants : ceux de courte durée d'action avec les molécules Glibenclamide (Daonil®) et Glipizide et ceux de longue durée d'action avec les molécules Glimépiride (Amarel®) et Gliclazide (Diamicon®). Les molécules de longue durée d'action ont l'avantage de la prise unique quotidienne. Le mécanisme d'action de cette classe thérapeutique touche au pancréas donc le risque de faire des hypoglycémies est bien plus fort que la classe précédente. En effet ces molécules augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules Béta des îlots de Langerhans en se fixant sur un récepteur (SUR). Les cellules vont libérer des granules d'insulines mais ces molécules n'influencent en rien la synthèse de l'insuline. Les sulfamides permettent une potentialisation de l'insulinosécrétion lors des périodes de repas induit par le glucose.

Une troisième classe thérapeutique dites « d'ancienne génération » est la classe des inhibiteurs d' α -gluconidases intestinales. Dans une journée moyenne, le sucre représente environ 50% des calories totales ingérées. Les glucides absorbés sont dégradés par des amylases salivaires et pancréatiques en disaccharides (saccharose,

maltose, lactose) puis ils seront hydrolysés par les α -glucosidases au niveau intestinale (cellules en bordure en brosses) en monosaccharides (glucose et fructose) qui eux sont absorbables. Les inhibiteurs d' α -glucosidases vont bloquer la formation de monosaccharides et donc l'entrée de glucose dans la circulation sanguine. Deux molécules de cette classe sont commercialisées en France : L'acarbose (Glucor®) et le mitigol (Diastabol®). Ces deux molécules sont des inhibiteurs compétitifs des α -glucosidases. Elles se fixent sur de nombreuses enzymes responsables aussi de la dégradation des sucres (glucoamylase, saccharase, maltase) et retardent l'hydrolyse des glucides alimentaires. Ces molécules sont la plupart du temps associés à la metformine car elles sont un peu moins efficaces sur la baisse d'Hba1c que les molécules vues précédemment. Pour cette classe de molécule, le risque d'hypoglycémie existe et doit être traité par du glucose directement et non un autre sucre. L'insuffisance rénale est une contre-indication absolue.

La première classe thérapeutique d'antidiabétique oraux dite « nouvelle génération » se nomme la classe des glinides. Une seule molécule est disponible en France, il s'agit de la Répaglinide (Novonorm®). Le mode de fonctionnement de cette molécule est assez similaire aux sulfamides hypoglycémisants. En effet, la molécule va stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques en se liant sur le récepteur SUR mais au niveau d'un site du récepteur différent que les sulfamides. Malgré un risque de surdosage faible, on n'associe pas la catégorie des glinides avec les sulfamides car le mode de fonctionnement reste le même. Cette classe est en deuxième ligne de la stratégie thérapeutique et est à associer avec la metformine.

Les analogues du GLP1 ont été découverts il y a peu de temps et sont de plus en plus utilisés chez les patients atteints de diabète de type 2. Cette classe thérapeutique est liée à l'effet incrétine que nous avons vu lors d'une partie précédente. En effet les GLP1 stimulent la sécrétion d'insuline lors d'hyperglycémies. Cette hormone glucose dépendante est sécrétée par les cellules stomacales et intestinales c'est-à-dire seulement lorsque l'absorption se fait par voie orale. Le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé pour cette hormone, mais nous savons qu'elle est glucose-dépendante, ce qui veut dire que plus la glycémie est élevée, plus il y aura de GLP1 mais cela limite donc le risque d'hypoglycémie sévère. Chez le patient DT2, la production de GLP1 est diminuée mais les récepteurs permettant sa fixation sont

en général intacts et en nombre suffisant. La stratégie thérapeutique consiste donc à compléter ce manque en utilisant des analogues du GLP1 comme : L'exénatide (Byetta®), la Liraglutide (Victoza®), la Dulaglutide (Trulicity®) ou la Semaglutide (Ozempic®). Ces molécules sont à injecter en sous cutané, ce qui est assez contraignant. Il existe maintenant des formes permettant une seule injection par semaine. Notons que ces molécules ont aussi l'avantage par rapport à ses concurrents de baisser du poids corporel du patient en diminuant les apports énergétiques et la masse grasse ce qui est intéressant chez les patients DT2 atteints d'obésité. Ces molécules permettent toute d'augmenter la sécrétion d'insuline et son expression dans les cellules Béta ainsi qu'une baisse de sécrétion de glucagon (entraîne l'augmentation de la glycémie). Le handicap de ces molécules est leurs dégradations par l'enzyme DDP4. (41)

Ces molécules présentent également une protection cardiovasculaire rendant cette classe extrêmement intéressante. La libération de GLP1 permet une libération de monoxyde d'azote qui induit au niveau de l'endothélium des vaisseaux une vasodilatation, diminue le risque de formation de plaques d'athérosclérose et protège les cellules cardiaques de la nécrose. De plus, les analogues du GLP1 entraînent une baisse de l'inflammation au niveau des plaques d'athéroscléroses. En plus de tous ces effets bénéfiques, cela entraîne une baisse de la pression artérielle donc une baisse des complication cardiovasculaires lié au diabète. En effet d'après l'étude LEADER (42) qui a duré plus de 3 ans, la Liraglutide permet une réduction de 13% du risque de mortalité par infarctus ou par AVC ce qui est très significatif. L'étude SUSTAIN-6 (43) qui teste la Sémaglutide démontre une diminution de 26% du risque de décès par trouble cardiovasculaire et une diminution de 40% des AVC.

Les inhibiteurs de l'enzyme DDP4 sont une troisième classe thérapeutique d'antidiabétique oraux et permettent une prolongation de l'effet incrétine en empêchant la dégradation du GLP1. Cette classe est lié à la catégorie de molécules vu précédemment. Le chef de file de cette classe thérapeutique est la Sitagliptine (Januvia® ou Xelevia®). On pourrait citer d'autres molécule de cette classe comme la Vidagliptine (Galvus®) ou la Saxagliptine (Onglyza®). Ces molécules réduisent l'activité de la DDP4 de plus de 80%. Notons que cette classe thérapeutique n'apporte aucune protection cardiovasculaire démontré et est considéré comme moins efficace que les analogues de GLP1 par exemple.

La dernière classe d'antidiabétique oraux existante sont les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose, les SGLT2 appelé aussi les glifozines. Les molécules Dapagliflozine (Forxiga®) et Empagliflozine (Jardiance®) sont commercialisés en France. Cette famille de molécule inhibe le co-transporteur SGLT2 au niveau rénal. Ce co-transporteur permet la réabsorption du glucose et du sodium. Cela permet donc d'éliminer plus de glucose dans les urines et de baisser la glycémie chez le patient. De plus, un sujet DT2 exprime bien plus de co-transporteur SGLT2 qu'un sujet normal. Notons en plus que cette classe thérapeutique a démontré une baisse du risque de complications cardiovasculaires qui s'explique par l'élimination du sodium en plus du glucose. Il y a environ 14% de chance en moins pour un sujet traité par cette classe de subir la survenue d'un évènement cardiovasculaire.

Les traitements que nous venons de voir nécessitent pour fonctionner que le patient sécrète de l'insuline ou que des doses basales et/ou bolus lui soit injecté afin que les mécanismes d'action de ces médicaments puissent fonctionner. Ces traitements peuvent être combinés mais dans une partie des cas, quand le diabète est trop installé, le patient devra être placé sous insuline le plus souvent basale.

Pour la commercialisation de nouvelles classes thérapeutiques ou molécules, il est désormais obligatoire selon les critères de la FDA aux États-Unis de démontrer une innocuité cardiovasculaire pour les antidiabétiques oraux. Pour cela les industriels doivent effectuer des méta-analyses d'essais cliniques de phase II et III ou effectuer un essai clinique contrôlé prospectif spécifiquement conçu pour étudier cet aspect. Dans l'union européenne, toute nouvelle molécule provenant des classes thérapeutiques suivantes : Idpp4, analogue du GLP1 et SGLT2 doivent faire l'objet d'études de tolérance cardiovasculaire.

2. L'alimentation et le sport, deux éléments indissociables dans la stratégie environnemental du diabète

○ L'alimentation (44)

Le traitement du diabète est un tout et un traitement médicamenteux à lui seul ne suffit pas. Pour que la stratégie thérapeutique soit pleinement efficace, il faut qu'il y est une stratégie environnementale incluant l'alimentation et le sport. En effet, si on prend l'exemple de l'étude SOS (45), cela a montré que les patients qui ont subi une

chirurgie de l'obésité ont connu une perte de poids significative et une amélioration de la régulation de la glycémie, avec une réduction significative du risque de développer un diabète. Les patients ayant subi une chirurgie bariatrique (46) ont également montré une amélioration significative des facteurs de risque de diabète, tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et la sensibilité à l'insuline. A noter que dans cette étude, certains patients ayant subi ce genre d'opérations et ayant désormais leurs glycémies maintenues à un niveau normal et constant soit en dessous de 1.26g/L à jeun ont vu leurs diabètes disparaître. On constate donc que la perte de poids est utile pour améliorer l'équilibre glycémique du patient.

Si on regarde plus précisément ce que devrait être le régime d'un diabétique, on observe qu'il n'existe pas de régime spécial diabète. Un patient diabétique n'a aucun produit qui lui soit interdit mais certains doivent être strictement limités et occasionnels.

Le régime alimentaire idéal d'un patient diabétique serait de répartir son alimentation en 3 repas par jour, de consommer 2 à 3 portions de fruits par jour, la consommation de légumes serait à volonté notamment les légumes verts, de manger 1 à 2 portions de viandes, œufs ou poissons par jour, de consommer 1 à 2 produits laitiers et de manger un féculent à chaque repas. Évidemment certains produits sont plus adaptés que d'autres selon les catégories.

Le patient doit notamment tenir compte de l'apport glucidique de chacun des aliments ingérés et notamment de celui des fruits qui peut être trompeur. En effet, certains aliments sont très hyperglycémisants selon le type de sucres qu'ils contiennent comme les aliments contenant du glucose à l'inverse de ceux contenant du fructose. L'index glycémique est un bon indicateur sur le pouvoir hyperglycémisant des aliments glucidiques par rapport au glucose. En plus de cet index, il faut tenir compte de la dose apportée par l'aliment. La charge glycémique est une bonne donnée chiffrée pour connaître si l'aliment est trop chargé en glucose

Charge glycémique = Index glycémique (pourcentage) x quantité de glucide dans la portion.

Si cette charge glycémique est inférieure à 10g cela est considéré comme faible et au-dessus de 20g cela sera considéré comme intermédiaire voire élevé.

Il est indispensable pour un patient diabétique de manger des glucides qui certes augmentent la glycémie mais apportent l'énergie principale nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Le patient doit tenir compte de l'index glycémique de ces féculents et en fonction bien les choisir. Par exemple du pain baguette «78 » a un index glycémique plus élevé que du riz « 55 ».

Les produits laitiers sont indispensables au régime du patient car ils apportent du calcium, des protéines et des graisses. Les fromages sont donc à limiter mais les boissons lactées et les yahourts sont très intéressants car contiennent des probiotiques bon pour la flore digestive.

- **Le Sport**

Une activité physique régulière ainsi qu'un régime équilibré sont deux éléments indispensables pour stabiliser un diabète. Le métabolisme de repos additionné à une activité physique permettent d'augmenter les dépenses énergétiques sans modifier les apports en énergie. Lorsqu'un patient va faire du sport, il va obliger ses cellules à consommer plus d'AMP (Activated protein kinase) ce qui aura pour conséquence un passage plus important de glucose du sang vers les tissus. De plus, maintenir une activité sportive est cardio-protectrice, L'activité sportive va permettre d'augmenter la masse musculaire et si cette activité est associée à un régime équilibré, cela va permettre de baisser la masse grasse. Nous avons vu précédemment que la cellule musculaire est responsable de la captation du glucose grâce au transporteur GLUT-4 même si cela nécessite de l'insuline. Cette activité sportive permet donc d'aider à un équilibre glycémique.

Il est recommandé à un patient de faire une activité sportive 30 minutes par jour comme de la marche rapide (environ 10 000 pas/j), de la natation ou une autre activité de la sorte. Si l'intensité de l'effort est plutôt lent, on conseillera d'augmenter la durée. Cela peut aussi se traduire par des activités du quotidien comme prendre les escaliers, faire du jardinage etc...

II. L'innovation dans le diabète, un monde de plus en plus connecté ou ressource marketing mise en œuvre dans l'intérêt du patient

Depuis les années 1920 et la découverte de l'insuline, la recherche et les innovations n'ont cessé d'améliorer le quotidien des patients. La prévention et l'accompagnement

du patient sont désormais deux thématiques au centre de la pathologie du diabète. La santé numérique et les outils connectés visent notamment à optimiser l'utilisation des traitements pharmacologiques et à minimiser les conséquences de facteurs externes tels que la non-observance, la nutrition et autres. Ils offrent également la possibilité d'accéder à des données plus pertinentes pour les patients ou d'optimiser l'expérience utilisateur, permettant ainsi de gagner du temps dans le suivi avant, pendant et après d'éventuelles consultations médicales. Pour le PdS, la santé numérique et les outils connectés représentent une opportunité d'améliorer la qualité des soins en leur permettant de suivre les données de santé de leurs patients, de communiquer avec eux à distance et de partager des informations médicales. De plus, la santé numérique et les outils connectés peuvent contribuer à améliorer l'efficacité des soins en aidant les systèmes de santé à mieux gérer les flux de patients, à optimiser l'utilisation des ressources et à améliorer la coordination entre les différents interlocuteurs. On observe ces dernières années que l'industrie pharmaceutique ne propose non plus seulement des solutions médicamenteuses mais aussi des solutions techniques, des objets innovants dans l'air du temps. Les technologies et évolutions proposées dans le diabète n'échappent pas à la révolution numérique vécue actuellement par nos sociétés. Certaines technologies proposées par l'industrie sont complémentaires du traitement médicamenteux et font parties intégrantes du plan thérapeutique proposé au patient. Ainsi, ces technologies permettent une émancipation du patient du monde hospitalier et des salles d'attente des médecins. L'émergence des outils connectés présente un double avantage : faciliter le quotidien du patient et permettre un suivi complet et fiable. Les médecins doivent alors s'appropriier et maîtriser ces outils pour assurer un suivi optimal, et les patients ont besoin d'outils pour faciliter leur quotidien et réduire leur charge mentale.

La prise en charge du diabète doit évoluer. On estime à environ 50% de plus le nombre de patient sous ALD en 2030. En effet, les maladies chroniques comme le diabète deviendront de plus en plus fréquentes et la moyenne d'âge de la population de plus en plus élevée, augmentant également le nombre de patients qui auront besoin d'une prise en charge (3). Cela aura de réels impacts sur le système de santé français déjà fragilisé par le manque actuel de moyens et de personnels. Le succès de la prise en charge thérapeutique du diabète, afin que celle-ci soit similaire aux résultats obtenus en études cliniques, est dépendant de l'observance du patient.

Selon l'organisation du Leem (47), environ un patient sur deux atteint de maladie chronique ne suit pas correctement son traitement. Pour les patients atteints de diabète de type 2, on considère que seulement 37% des patients observent correctement leurs traitements. Ce pourcentage montre de réelles pertes de chances en termes de survie ou d'espérance de vie pour ces patients au vu des conséquences qu'entraîne cette pathologie. Le manque d'observance selon l'OMS peut être dû à des facteurs sociaux économiques, des facteurs dépendants du système de soin ou bien du fait des différents traitements. Cette observance a un coût conséquent et des répercussions économiques et médicales : 9 milliards d'euros toutes pathologies confondues dont 1.4 milliard juste pour le DT2 pourraient être ainsi économisés annuellement en France selon les estimations réalisées par IMS Health (48) en 2014. Ce chiffre s'élève à 100 milliards de dollars toutes pathologies confondues aux USA (49). L'OMS (50) a d'ailleurs déclaré qu'il était préférable d'améliorer l'efficacité des techniques visant à améliorer l'observance des traitements dans les maladies chroniques car cela représenterait une avancée bien plus grande qu'une quelconque autre avancée biomédicale. Cette observance ne se limite pas seulement à la bonne prise du traitement mais s'étend à tous les gestes que l'on demande d'accomplir au patient diabétique (l'autosurveillance glycémique, l'autoexamen...). Leur mobilisation dans leur prise en charge est donc un objectif difficile à atteindre du fait notamment de :

- La complexité technique de cette maladie silencieuse (indicateurs, glycémie, calculs de doses, autosurveillance...);
- L'objectif de la prise en charge qui vise non pas la guérison mais la recherche d'un équilibre chiffré, abstrait et théorique ;
- La lassitude qui s'installe avec les années.

Dans ce contexte, les outils connectés apparaissent ainsi comme les marqueurs d'une nouvelle ère dans les maladies chroniques et notamment dans le diabète, soutenus par le gouvernement français en particulier depuis la crise du Covid-19 qui a été révélateur d'un manque de souplesse et d'ouverture au numérique. D'ici 2030, plusieurs lois seront ainsi publiées afin de poser un cadre réglementaire précis sur la santé numérique mais aussi sur l'utilisation des outils connectés. Cependant,

certains doutes subsistent chez les patients et les PdS concernant ces outils d'un nouveau genre.

A. Les innovations technologiques et numériques dans le diabète

1. Le pilulier connecté ⁽⁵¹⁾ ⁽⁴⁷⁾

Comme vu précédemment, un patient diabétique avec un traitement par comprimé a une observance qui souvent sera faible. En plus de cela, il a été remarqué que plus le nombre de traitement est grand, plus l'observance des patients diminue. Si le médecin ou le pharmacien informe mal les patients, ces derniers prennent leurs médicaments au mauvais moment de la journée ce qui entraîne des pertes d'efficacité ainsi que des complications de leurs pathologies. De plus, avec les pénuries actuelles, les pharmacies se fournissent en médicaments comme elles le peuvent, notamment pour les génériques (changement de marque et couleur de comprimés) ce qui bouleverse les habitudes des patients qui ne reconnaissent pas leurs boîtes ou leurs comprimés. Il existe des piluliers connectés remplis soit par le patient ou par un pharmacien pour éviter des erreurs médicamenteuses. Ces piluliers vont sonner ou envoyé un sms lorsque le patient doit prendre un comprimé, la case va s'ouvrir avec souvent une alerte lumineuse ou sonore. Ces piluliers ne garantissent pas la prise du comprimé mais sont une aide pour le patient. Il est possible aussi de paramétrer l'appareil pour envoyer une alerte sur un smartphone afin aussi de prévenir le patient ou ses proches.⁽⁵²⁾



Figure 1 : Pillulier connecté iMedipac

2. Les glucomètres

Ce type d'appareil est apparu en 1974 mais pesait plus d'un kilo et était destiné aux laboratoires ainsi qu'aux médecins. Aujourd'hui, ces appareils ne sont plus aussi imposants, tiennent dans la poche d'un patient et sont destinés à une large population de patients diabétiques. En 2019, ce marché représentait 58.6 millions d'euros en France ⁽⁵³⁾. Un lecteur de glycémie est remboursé à 100% par la sécurité

sociale tous les 4 ans pour un patient de plus de 18 ans et à hauteur de 2 lecteurs pour un patient de moins de 18 ans. Les patients autorisés à se faire prescrire ces appareils doivent être diabétiques, sous insulinothérapie ou sous insulino-sécreteurs. Pour les consommables tels que les bandelettes ou les lancettes, le patient peut avec une ordonnance en chercher à la pharmacie et être pris en charge par la sécurité sociale. (54)

Les glucomètres disponibles aujourd'hui ne nécessitent plus qu'une goutte de sang et sont donc accompagnés de stylos auto-piqueur avec lancettes et de bandelettes à insérer dans le lecteur quand on y a déposé la goutte de sang. En général, un patient sous insuline devra mesurer sa glycémie 4 à 6 fois par jour. Nous verrons dans une prochaine partie que beaucoup de laboratoires pharmaceutiques donnent des carnets de suivi de glycémie aux PDS pour leurs patients. Le but de cette autosurveillance glycémique est d'aider le patient à respecter ses objectifs glycémiques, de comprendre sa maladie, d'en être acteur et pour les insulino-dépendants de pouvoir ajuster sa dose d'insuline au besoin. Ces carnets de glycémies sont vérifiés par le médecin qui déterminera si le traitement prescrit est efficace. De plus, cet appareil largement prescrit chez les patients insulino-traités. Il aide à limiter les hypoglycémies prolongées ainsi que les hyperglycémies ayant des conséquences graves à long terme. Chez les patients atteints d'un diabète de type 2 dont la glycémie reste dans des valeurs acceptables sous traitement de première et deuxième ligne, la prise de glycémie est instaurée afin d'anticiper au plus vite une dégradation et pour faire prendre conscience aux patients l'importance de l'hygiène de vie.

Nous avons comme exemple l'appareil Accu Chek Guide qui est composé d'un lecteur, de bandelettes (flacon anti-renversement de bandelettes pour éviter ensuite de fausser la lecture), d'un stylo autopiqueur et de lancettes. L'appareil est comme la plupart des appareils équipé d'une fonction Bluetooth pour communiquer la valeur à une application mobile ou à un ordinateur (application Gluci chek). Dans la même gamme, il existe des appareils tels que l'Accu Chek mobile qui nécessite une cassette au lieu de bandelettes. La cassette est insérée dans le lecteur et permet jusqu'à 50 lectures avec une cassette. Ce lecteur permet une utilisation plus simple et nécessite moins de matériel notamment pour mesurer sa glycémie en dehors du domicile. L'utilisation de ces appareils est extrêmement simple. Le patient allume l'appareil, se

pique avec une lancette, prend une bandelette ou dépose sur la cassette une goutte de sang. L'appareil donne la valeur, le patient la reporte sur son carnet ou si l'appareil est connecté à une application, alors il n'y a plus rien à faire. (55)



Figure 2 : Le capteur Accu-chek mobile

Un autre exemple d'appareil est le Freestyle Optium Neo. Cet appareil est un dispositif médical permettant la mesure de la glycémie (appareil utilisant des bandelettes) mais aussi la mesure de la cétonémie (taux de cétone sanguin). Cet appareil est indiqué chez les patients DT1 porteurs de pompes à insuline ainsi que chez les DT2 ayant un iSGLT2 comme traitement.



Figure 3 : Capteur Freestyle Néo-optium

3. Les capteurs de glucose en continu (56)

Les capteurs de glucose connectés sont des dispositifs de surveillance du glucose qui peuvent être connectés à un smartphone ou à un ordinateur pour une visualisation en temps réel des niveaux de glucose dans le sang. Ils sont conçus pour aider les personnes atteintes de diabète à gérer leur maladie en surveillant en continu leur glycémie. Les capteurs de glucose connectés fonctionnent en utilisant une petite aiguille qui est insérée sous la peau pour mesurer les niveaux de glucose dans le fluide interstitiel. Le capteur est à changer tous les 6 à 14 jours. Les lectures de glucose sont transmises à un appareil mobile ou un ordinateur via une connexion Bluetooth ou sans fil. Le système est automatisé et le capteur prend des mesures toutes les minutes. Les utilisateurs peuvent visualiser les lectures de glucose sur un

graphique ou une courbe pour surveiller les tendances à long terme et les variations à court terme. Ce type d'appareil de surveillance du glucose est disponible en pharmacie sur prescription initiale d'un diabétologue à partir de l'âge de 4 ans et est pris à 100% en charge par la sécurité sociale. Ce dispositif médical est réservé aux patients ayant une insulinothérapie et permet de libérer les patients de la prise de glycémie. Trois modèles sont commercialisés en France : Le freestyle libre 1 et 2 de Abbott (la première version n'est plus remboursée à partir de 31 mars 2023), Le minimed 640G de Medtronic qui est couplé à une pompe à insuline et le Dexcom G4 de Dexcom. Les deux derniers modèles nécessitent un capteur sur le ventre et non sur le bras. Les capteurs se changent tous les 14 jours et sont à aller chercher en pharmacie tous les mois avec une prescription du médecin.(54)

Alors qu'un glucomètre mesure le taux de sucre dans le sang, le capteur de glucose en continu se base sur le glucose contenu dans le liquide interstitiel. Cette mesure est probablement plus juste pour connaître le taux de glucose dans les cellules par rapport à la mesure de glucose sanguin. Dans son principe, le glucose passe sur une membrane semi-perméable et subit une réaction d'oxydoréduction sous l'effet d'une glucose-oxydase, et libère de l'acide 73 gluconique et du peroxyde d'hydrogène. En passant sur une électrode de platine, le peroxyde d'hydrogène libère deux électrons, ce qui permet d'extrapoler à partir du courant électrique émis, la valeur du glucose interstitiel par calibration sur la glycémie capillaire.

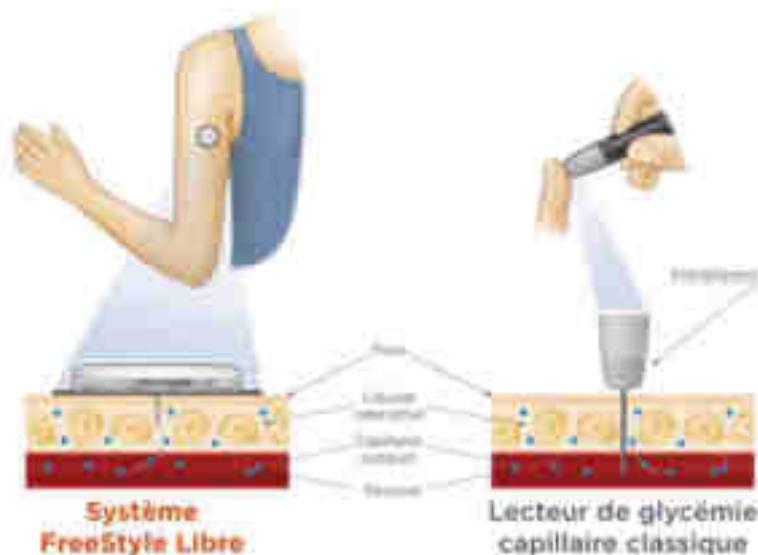


Figure 4 : Différence entre un Freestyle libre et un glucomètre

Le capteur de glucose en continu permet de prendre des mesures très rapprochées, alerte en cas de mesure anormal (hypoglycémie, hyperglycémie) et enregistre les données afin de pouvoir les lire sur un appareil tel qu'un ordinateur ou smartphone. Ce type d'appareil permet de corriger au plus vite la variation glycémique. Certains capteurs nécessitent un lecteur qui scanne sans fil le capteur et qui affiche les valeurs et les enregistre environ 90 jours. Cela permet d'avoir une vision à plus long terme sur la variabilité glycémique du patient et de pouvoir réadapter le traitement en cas de mauvaise stabilisation du taux de glucose.



Figure 5 : Le capteur Freestyle libre 2 ainsi que l'application Freestyle libre Link sur smartphone

L'utilisation de ce type de capteur à deux buts : une visée de diagnostic et une visée thérapeutique. La visée diagnostic permet après un certain temps (environ une semaine d'enregistrement) une adaptation du traitement, des habitudes et des comportements (alimentation, sport et horaire d'injection). Ce type d'enregistrement permet d'évaluer le risque d'hypoglycémie notamment ainsi qu'une aide à l'éducation thérapeutique du patient. La visée thérapeutique est sur du long terme (3 mois minimum) et permet d'observer la variabilité glycémique du patient. La variabilité a comme vu précédemment des conséquences néfastes (complications micro et macro vasculaire) pour le patient. En plus de cela, il a été observé que ce type de capteur aide à la baisse d'HbA1c sur du long terme, donc baisse de la glycémie ainsi que de ses conséquences. Sur les patients porteurs de pompes connectés, le capteur permet de détecter les hypoglycémies et d'arrêter la pompe pendant un certain temps afin d'éviter des hypoglycémies nocturnes et prolongées.

Selon l'étude DIAMOND, réalisée aux Etats-Unis sur 158 patients présentant un diabète de type 1, les patients ayant utilisé un dispositif de mesure de glucose en continue (Dexcom G4) montrent une baisse importante du taux d'hémoglobine glyquée (- 1 %) ainsi qu'une réduction du temps passé en hypoglycémie (57). Une étude publiée par l'American diabetes association a démontré les bénéfices du capteur Freestyle libre 2 par rapport aux glucomètres classique. Sur des patients DT2 sous insulinothérapie, il a été démontré que les variations de glycémie sont plus faibles sous capteur, la glycémie moyenne des patients plus faible et que les épisodes d'hypoglycémie sont détectés plus précocement (notamment les épisodes d'hypoglycémie nocturne).(58) Pour un patient, le capteur de glucose en continu en terme de charge mentale mais aussi en terme métabolique présente bien plus d'avantage qu'un glucomètre classique.

4. Les pompes à insuline connectées (59)

Le traitement par pompes à insuline est un traitement par insulinothérapie permettant à l'usager d'éviter les multiples injections dans la journée. La pompe délivre de petites quantités d'insuline rapide en continu et à intervalle régulier (dose basale) tout au long de la journée mais aussi des doses bolus que le patient contrôle qui sont adaptés selon les besoins durant notamment les repas ou les collations. La pompe à insuline contrairement au pancréas artificiel que nous verrons prochainement ne délivre pas de bolus d'insuline seule. Il existe deux types de pompes :

- La pompe dont le réservoir est relié à une tubulure et à un cathéter
- la pompe qui est collé sous forme de « pods » et qui injecte via un cathéter sous cutané l'insuline.

Le réservoir, la tubulure, le cathéter ou bien le pod sont à changer tous les 2 à 3 jours. Ces appareils sont destinés aux personnes atteintes de diabète de type 1. La pompe à insuline permet une plus grande liberté pour le patient, notamment l'enfant ou l'adolescent qui ne pensent pas toujours à leurs traitements. Elle offre aussi un meilleur équilibre glycémique par rapport à un traitement par stylo classique, permettant aussi de diminuer le risque de surdosage ou sous-dosage en insuline sauf en cas de panne ce qui peut entraîner une hyperglycémie voire une acidocétose diabétique. De plus si l'utilisateur oublie de changer régulièrement la canule sous la

peau, le risque d'infection bactérienne existe mais peut être évité en changeant régulièrement le matériel et en nettoyant bien la peau. (60)

Les pompes à insuline sont soumises à prescription initiales d'un centre initiateur adulte ou pédiatrique. La prescription sera pour une durée maximum de 6 mois qui pourra ensuite être renouvelé 6 mois par un diabétologue en concertation avec le centre d'initiation. Ces pompes sont réservées aux patients diabétiques de type 1. On estime en France qu'environ 50 000 patients diabétique utilise ces pompes. Chaque mois, le patient doit chercher à la pharmacie avec sa prescription du diabétologue ou du médecin généraliste ses cartouches d'insulines ou ses pods.



Figure 6 : Schéma d'un circuit fermé d'une pompe à insuline

Les nouvelles pompes qui font actuellement leurs apparitions sont des pompes à insulines dites en boucle fermés qui communique avec des systèmes de mesure du glucose en continu et adapte les doses grâce à un algorithme et sans que le patient n'ai à faire quoique ce soit. Le but de ces nouvelles pompes est de se stopper seule quand le patient est proche du seuil d'hypoglycémie ou d'augmenter les doses sans que le patient n'ai à le faire. Actuellement, la plupart des patients ayant ce type d'appareil ont des systèmes de boucle dit « semi-fermée » c'est-à-dire que le système gère seul les doses à délivrer notamment lors des périodes sans grandes variation glycémique comme la nuit. Pour des périodes où les doses d'insulines nécessite une correction lors des repas ou d'une activité sportive, le patient doit informer le système pour éviter un risque d'hyper ou d'hypoglycémie. Ce système se nomme le « Pancréas artificiel ». Le circuit est très efficace sur les taux d'Hba1c et sur la variabilité glycémique que peuvent avoir les patients. D'après les études

parues, les patients sous pompes ont une baisse de 1.1% de leurs Hba1c contre 0.4% pour le groupe de patient sous multi-injections par stylo. De plus, le nombre d'hypoglycémie est bien mieux géré chez les patients sous pompe avec circuit dit « fermé » qui permet de stopper la sécrétion d'insuline en cas de glycémie un peu basse.(61)

Voici quelques exemples de pompes à insulines faisant office de pancréas artificiel :

Medtronic minimed 670G : Cet appareil est composé d'un capteur sous cutanée mesurant la glycémie via le glucose interstitiel, d'un appareil équipé d'un logiciel qui lit la glycémie, détermine la dose d'insuline à administrer et la pompe à insuline qui administre l'insuline et indique aussi sur son écran la nouvelle glycémie. Une télécommande permet de régler le seuil d'hypoglycémie notamment si le patient fait du sport ou pour la nuit. La pompe arrêtera seule d'administrer de l'insuline et une alarme peut être mise en place si les taux deviennent trop bas et que le patient risque l'hypoglycémie. Le patient doit indiquer à l'appareil le taux de glucide selon le repas pour garder une glycémie dans les normes.

Medtronic minimed 780G : Ce dispositif est la version au-dessus du minimed 670G. L'appareil permet une autonomie plus grande, ce qui pourrait dire que le patient pourrait presque oublier de prendre son traitement. L'appareil permet au patient de ne plus penser à s'injecter sa dose d'insuline (96% de piqure en moins) mais libère aussi l'esprit du patient. Selon une étude menée par la société Medtronic, 74% des patients portant cette pompe s'inquiète moins du risque d'hypoglycémie qu'un patient sous insuline. Cette pompe permet d'elle-même de corriger selon un algorithme la glycémie du patient et peut en cas d'élévation de la glycémie adapter les doses. (62) De plus, la pompe se coupera lorsque les valeurs se rapprochent de l'hypoglycémie grâce aux mesures faites toutes les 5 minutes par le capteur de glycémie (interstitiel). L'équipe médical va programmer la pompe, c'est-à-dire que les valeurs d'insulines administrées en basal seront défini par l'équipe médicale mais aussi les valeurs pour des doses bolus comme lors de repas. Enfin le patient a toujours la main au cas où, il peut décider seul de modifier la quantité d'insuline à administrer durant une période donnée. Le patient peut suivre son traitement en temps réel grâce à l'application CareLink Connect. Grâce à ce type de technologie, les patients passent en moyenne 80% du temps dans la cible ajustée à leur objectif glycémique. Cela veut

dire que la variabilité glycémique pour ces patients est bien plus faible que la moyenne. (63)



Figure 7 : La pompe à insuline minimed 780G

En cas de défaillance de la pompe, le patient devra se rendre immédiatement dans sa pharmacie ou à l'hôpital s'il n'a pas le nécessaire à domicile. Si la pompe délivre trop d'insuline et que le patient est en hypoglycémie, il devra s'injecter du glucagon (Glucagen®) ce qui aura comme effet de remonter rapidement la glycémie mais il devra au plus vite se rendre au centre initiateur pour faire régler sa pompe. Si la pompe à insuline est défaillante et que le patient est en hyperglycémie, il devra s'injecter lui-même l'insuline via les stylos injecteurs et prendre des bandelettes urinaires qui permettent l'analyse du taux de cétonurie.

Ce type de pompe peut être qualifié de médicament-service. Pour le patient, la pompe lui délivre son traitement sans son intervention systématique, il suit les constantes avec son mobile et change les cartouches. Pour les industriels, ce type d'appareil est économique et permet d'augmenter les ventes d'une molécule. Pour la collectivité, ce type de service permet à long terme des économies et d'améliorer la qualité de vie des malades.(64)

5. Les stylos à insuline automatisés ou capuchon connecté

Les stylos sont des dispositifs médicaux permettant aux patients de s'injecter deux types de médicaments dans le diabète, soit l'insuline, soit les GLP1. Les stylos les plus répandus et les plus utilisés sont les stylos d'insulines qui permettent à un

patient insulino-dépendant de prendre seul son traitement en limitant le plus possible le risque d'erreur de dosage, le risque d'infection et les contraintes. Avant l'arrivée des premiers stylos sortis en 1985, les contraintes des patients étaient énormes avec des seringues en verre encombrantes, un risque d'infection plus grand, un risque de surdosage plus élevé et des douleurs lors des piqûres. Désormais grâce aux stylos, les contraintes du traitement par insuline sont devenues plus supportables même si le traitement est encore considéré comme lourd pour un patient surtout au niveau de la charge mentale. En effet, il est compliqué pour un patient d'accepter le traitement par insuline qui signifie pour le patient être réellement malade, visible et contraignant. Contrairement à un traitement par comprimé presque invisible et nécessitant aucune formation, le traitement par stylo rempli d'insuline est parfois un casse-tête pour les patients. Les patients doivent chercher leurs traitements en pharmacie, les mettre au frais et au moment de se piquer il est nécessaire pour eux de mesurer leurs glycémies pour connaître ou calculer la dose à s'injecter selon les unités qui sont notés sur le stylo quand on tourne la molette du capuchon. La charge mentale d'un patient est lourde notamment chez les plus jeunes car il ne faut pas oublier son traitement, ne pas se tromper dans la dose et parfois effectuer ces manipulations hors du domicile. Pour accompagner les patients et continuer dans l'exemple de médicament-service, l'industrie pharmaceutique a développé les stylos et capuchons connectés. Ces appareils ont pour but d'enregistrer les doses administrées afin que le patient puisse suivre ces injections en temps réel et les partager avec son médecin. Pour les plus jeunes, cela permet un contrôle des parents et d'éviter des oublis. Ces appareils ont pour avantages de diminuer la charge mentale des patients qui n'ont plus de doutes à avoir sur le fait de s'être injecter sa dose d'insuline. Cela permet aussi d'éviter un sous dosage ou un sur dosage en s'injectant une deuxième fois sa dose. Les capuchons connectés ainsi que les stylos permettent une amélioration de la compliance des patients et sont d'une grande aide dans leurs éducation thérapeutique. (65)

Depuis le 28 mars 2022, les stylos connectés Novopen6 et Novopen Echo Plus du laboratoire Novonordisk sont remboursés comme les stylos à insuline conventionnels. Ces stylos réutilisables se rechargent avec des cartouches d'insuline. Ces stylos enregistrent les 800 dernières injections , selon les applications

compatibles, ces injections peuvent être comparées à la glycémie et voir l'impact selon la dose injectée.(66)



Figure 8 : Les stylos connectés NovoPen6 et NovoPen6 Echo Plus

Un autre exemple mais non remboursé pour le moment est le capuchon connecté Mallya commercialisé par Sanofi. Ce capuchon crée par la société Biocorp et commercialisé par Sanofi est compatible avec les stylos Solostar de Sanofi et les stylos Flexpen de Novonordisk. Le capuchon est connecté en Bluetooth avec un appareil qui est fixé sur le stylo et qui enregistre les doses et les communique au smartphone du patient. Le capuchon est amovible afin de pouvoir le changer de stylo. C'est un avantage pour les patients qui nécessite une prise d'insuline basale ainsi que d'insuline rapide. Le capuchon Mallya détecte de quel type d'insuline il s'agit. Le patient en cas de doute n'aura qu'à regarder son application.

6. Montre connecté (67) (68)

Une start-up française nommée PkVitality s'est récemment lancée dans la fabrication et la commercialisation d'une montre connectée capable de donner à n'importe quel moment la glycémie du patient en mesurant le glucose interstitiel. Cette montre fonctionne comme un capteur de mesure de glucose en continu. Le dos de la montre est équipé de capteurs biochimiques sur lesquels se fixe un patch « K'apsule jetable » qui est fixé à l'arrière de la montre et qui se change tous les 7 jours. Les avantages de cette montre sont que le patient ne ressent aucune douleur, accède très facilement à son historique de glycémie et d'autres fonctionnalités sont disponibles. Lors d'épisodes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, la montre vibre et envoie une alerte au patient. Un gros avantage de cet outil, contrairement aux appareils de suivi de glucose en continu est que la montre est invisible aux yeux des autres, le patient n'a pas de « marqueur de maladie ». De plus les capteurs de suivi

de glucose conçu pour être collé 10 à 14 jours sur le bras ou le ventre ne tiennent pas toujours en place et peuvent faire mal à l'insertion et lorsque qu'on le retire. Les capteurs ne sont remboursés qu'à hauteur de 2 capteurs par mois ce qui peut engendrer des coûts pour le patient si un capteur ne colle plus. La montre connectée résout les inconvénients du capteur et aide les patients dans leur hygiène de vie à avoir une observance régulière sans difficulté ou contrainte pour le suivi de leur glycémie. L'inconvénient de la montre est qu'elle n'est pas remboursée et son prix avec les « Kapsules » avoisine les 1300 euros. La montre est destinée à tout type de patients diabétique ainsi qu'aux patients prédiabétiques. Elle permet grâce à une application de suivre le nombre de pas, les calories consommées et fonctionne comme un coach sportif pour que le patient prenne conscience de l'importance du sport et de l'alimentation.



Figure 9 : La montre connecté Kwatch

7. Les applications mobiles

Le nombre d'applications mobiles est en constante augmentation, notamment dans le domaine de la santé. En 2020, la HAS estimait à environ 350 000 le nombre d'applications mobiles disponibles dans le domaine de la santé. (69) Le diabète ne déroge pas à cette nouvelle tendance. En effet, environ 60% des diabétiques ont déjà téléchargé une application santé dans le domaine du diabète. Si on regarde les applications les plus téléchargées par thème, on constate que les applications de carnet de suivi sont celles qui sont le plus téléchargées et selon les utilisateurs, ce sont ces applications qui sont les plus simples à utiliser. Pour compléter ce classement, les applications d'information et d'actualité sur la pathologie suivent mais sont considérées comme plus dures à utiliser. La moitié des usagers d'applications sur le diabète considèrent qu'ils ne peuvent plus s'en passer.

L'industrie pharmaceutique a créé des applications mobiles pour différents types de patients et sur différentes thématiques du diabète. Si l'utilisateur tape diabète dans l'application de son portable servant à trouver des applications (Appstore ou Google play), il verra des dizaines d'applications apparaître. Bien-sûr ces applications pourraient passer pour de la publicité indirecte pour un médicament ou pour un laboratoire ce qui est interdit. De ce fait, les applications sont souvent faites en partenariat avec des associations et des professionnels de santé reconnus. Les applications n'affichent pas le logo des entreprises, celles-ci ne sont présentes qu'en soutien financier et matériel. Ici on ne parlera que des applications ayant un rôle institutionnel et éducationnel et non d'applications tombant dans le domaine du dispositif médical.

a) **Barnabé à un diabète** ®

C'est une application développée par l'AJD (Association des jeunes diabétiques) en partenariat avec Sanofi. Cette association propose pour les enfants DT1 des colonies de vacances qui ont pour but de sensibiliser les jeunes patients aux gestes qu'ils devront faire tout au long de leurs vie comme leurs apprendre à calculer la dose d'insuline à s'injecter, apprendre à détecter une hypoglycémie etc...

L'application fonctionne sous forme de dessins animés qui sont pour certains interactifs. Le personnage principal est symbolisé par un ourson qui se nomme « Barnabé » qui a un diabète et le deuxième personnage principal est le « Hibou qui sait tout » qui va apprendre à Barnabé à gérer son diabète. Les prises de glycémies et les piqûres d'insulines sont symbolisées par des abeilles. Les termes les plus compliqués pour de jeunes enfants à comprendre sont en gras afin de cliquer dessus et d'accéder à d'autres écrans interactifs.



Figure 10 : Ecran d'accueil de l'application



Figure 11 : Extrait d'une des histoires ou l'injection d'insuline est symbolisé par des abeilles

L'application a pour but d'éduquer les jeunes enfants souvent diagnostiqués tôt. L'approche de celle-ci est ludique et ne traumatise pas l'enfant. Ce projet est novateur dans le sens où une industrie a réuni ses moyens pour collaborer avec des experts dans des domaines différents comme des médecins, des psychologues et des infirmières qui connaissent leurs sujets et côtoient très souvent ces jeunes patients DT1, une entreprise spécialisée dans les histoires pour enfant et l'AJD, un des plus gros acteurs associatifs dans le diabète de type 1. Le message passé est clair et fonctionne encore très bien aujourd'hui alors que l'application a plus de 7 ans. De plus, cet outil comporte un onglet pour les parents avec des informations plus élaborées sur la pathologie de leur enfant. Cette innovation apporte un réel outil en plus dans l'éducation thérapeutique des jeunes patients et de leurs entourages.

b) Mon Glucompteur®

C'est une application disponible sur l'Apple store ou Google Play gratuitement qui permet aux patients diabétiques de compter l'apport de glucide dans la journée et d'aider à calculer la dose d'insuline rapide à s'injecter. Comme vu dans une partie précédente sur l'alimentation, il s'agit du paramètre le plus important pour un patient diabétique. Beaucoup d'information ou d'ouvrages existent mais les patients sont souvent assez perdus ou démunis face aux contraintes alimentaires et à leur nouvelle vie lors du diagnostic. Pour les jeunes patients et les patients diabétiques nouvellement traité par insuline, il est souvent compliqué au premier coup d'œil de connaître la dose d'insuline à apporter en fonction des glucides que contient le repas. L'application Mon Glucompteur® développé par le laboratoire Sanofi permet simplement au patient de calculer la dose de glucide contenue dans le repas en choisissant parmi plus de 700 aliments et leurs valeurs glucidiques. A noter que nous pouvons aussi citer l'application Gluci-check développée par le laboratoire Roche, dont l'application se base sur le même principe, mais permet en plus un suivi de ses valeurs de glycémies.

L'application est assez simple d'utilisation pour un patient qui a juste à aller dans l'onglet « mes repas » puis à cliquer sur les aliments afin d'avoir la dose de glucides et d'avoir le nombre d'unités à s'injecter correspondant. Pour cela, le patient va rentrer au départ avec son diabétologue le nombre d'unités d'insuline à s'injecter le matin, le midi et le soir pour 10 grammes de glucides ainsi que les valeurs seuils

d'hypoglycémie et d'hyperglycémie que le médecin considère pour son patient. Le praticien doit aussi déterminer pour son patient les objectifs glucidiques pour chaque repas ou pour la journée. En fonction de cela, l'application calcul en moyenne l'apport glucidique. De plus, « mon glucocompteur® » est paramétré pour indiquer l'index glycémique des aliments, c'est-à-dire le pouvoir glycémiant de l'aliment et ainsi d'éduquer le patient à mieux gérer son alimentation. L'utilisateur peut aussi rajouter des aliments qui ne sont pas dans la base de données et être aidé pour calculer sa valeur glucidique.

L'application a été faite en collaboration avec des diététiciennes du service de diabétologie du CHU de Toulouse. L'innovation de cette application est la collaboration entre des professionnels de santé spécialisés dans un domaine et une industrie dont les moyens sont assez élevés pour développer une application utile pour des patients de tout âge ainsi que leurs proches. Cet outil permet de mettre l'alimentation au centre de la stratégie thérapeutique et d'éduquer le patient sur les règles hygiéno-diététiques.

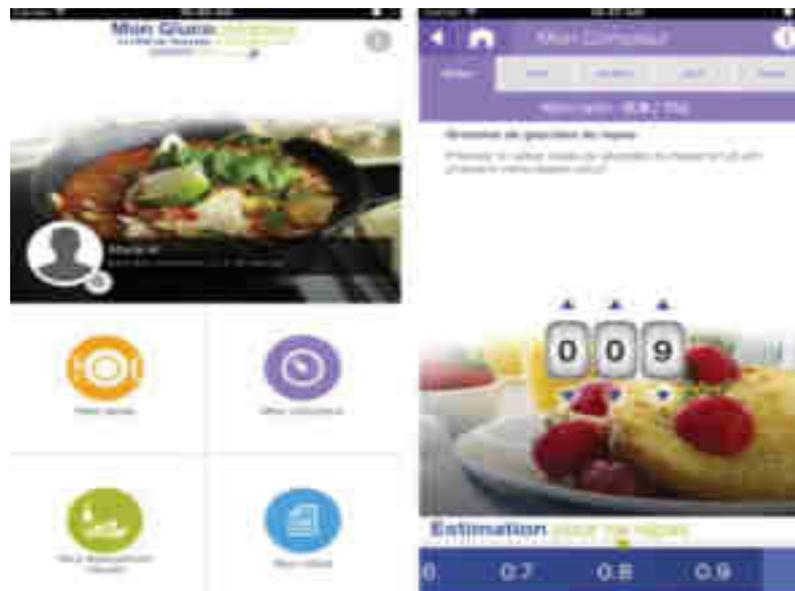


Figure 12 : Application Mon glucocompteur et onglet « mon compteur »

c) MySugr®

Cette application sortie en 2010 est un des outils les plus connus des diabétiques. En effet sa simplicité d'utilisation permet à des patients de tous âges et de diabète de tous types de l'utiliser afin de recueillir des données. Cet outil permet d'entrer son taux de glycémie, les doses d'insulines injectées et l'apport de glucides pendant les repas. A partir de toutes ces données que le patient entre durant la journée, l'application est capable de calculer le nombre d'hyperglycémie et d'hypoglycémie ainsi que de sauvegarder toutes les données citées précédemment pour les afficher sous forme de graphiques. Le but de l'application est d'enregistrer toutes les données rentrées par le patient et d'y accéder simplement et de façon explicite pour le médecin. En outre, le praticien peut observer sur une période donnée la variation glycémique de son patient, ses apports glucidiques moyens et suivre si les objectifs glycémiques entrés dans l'application sont atteints. Avec toutes ces données, l'application peut calculer à long terme le taux d'Hba1c, même si cela ne remplace pas les prises de sang au laboratoire. L'application permet également le calcul de la dose bolus d'insuline rapide selon la dose de glucide ingérée. Pour cela le patient doit rentrer avec son praticien le nom de son insuline, le ratio glucide insuline (le nombre de gramme de glucide couvert avec 1 unité d'insuline) et le facteur de correction de l'insuline (combien 1 unités d'insuline fait baisser la glycémie entre 2 et 4 heures).

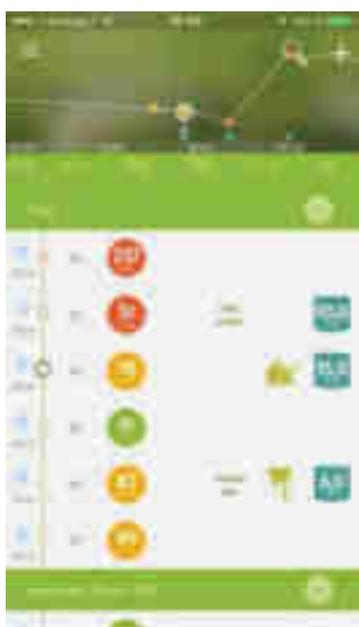


Figure 13 : Application MySugr®
exemple de courbe glycémique

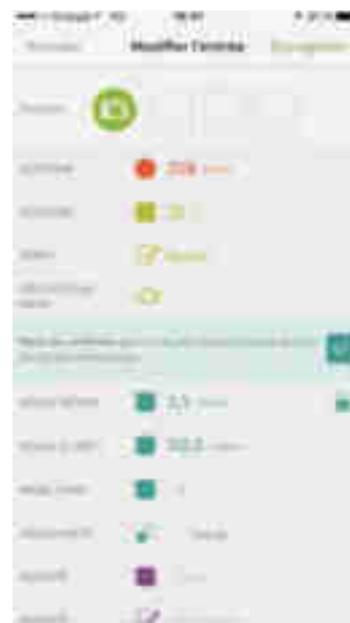


Figure 14 : Application MySugr®
exemple de calcul par la fonction
assistant bolus

Cette application contrairement à celle vue précédemment est considérée comme un dispositif médical de type I sauf la partie calculateur de bolus qui est dans la classe IIb. Cet outil répond totalement à la définition du dispositif médical car elle est destinée par le fabricant « à être utilisée chez l'homme à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ». Cet outil est très complet, il rassemble beaucoup de fonctions au sein d'une même application avec aussi des options de rappel pour les prises de glycémie et les injections. MySugr® est disponible pour les patients atteints de tous types de diabète ce qui est très rare et peut s'adapter aux patients également sous pompe à insuline. Le bénéfice profite à tous les patients (jeunes et âgés) qui n'ont plus besoin de leurs carnets de glycémie, qui deviennent acteurs de leur maladie (système de point récompense pour les plus jeunes) et profitent d'un suivi personnalisé. Cette application peut se lier avec différents lecteurs de glycémie pour automatiser l'entrée des données comme l'Ascensia Contour Next®, le LifeScan Onetouch Verio Flex® ou encore par exemple le Dexcom G5 CGM®. A noter que l'application peut se synchroniser aussi avec Apple Health. Le seul bémol de l'application est que pour bénéficier de toutes les options, il faudra payer.

8. Analyse du côté des patents (70) (69)

Après avoir vu les différentes innovations technologiques qui existent dans le secteur du diabète, on peut se poser la question si les patients utilisent ces outils mis à leur disposition ou s'ils connaissent leurs existences ?

Selon une enquête réalisée par Le Lab e-Santé, les diabétiques seraient plus « connectés » que les autres patients atteints de maladies chroniques. En effet, 80 % des diabétiques sont actuellement équipés de smartphones et de tablettes, et si ce sont les 25 à 34 ans qui en possèdent le plus (63 %), on constate que les plus de 80 ans ne sont pas en reste non plus : en effet, 20 % possèdent une tablette et un smartphone. L'étude montre que parmi ces 80 %, la moitié a déjà téléchargé une application mobile de santé. Un résultat impressionnant si l'on le compare à celui de l'ensemble des patients chroniques, qui tombe alors à 15 %. Mais les diabétiques ne se contentent pas de télécharger ces applications, ils les utilisent. Plus de la moitié d'entre eux estiment désormais qu'elles sont essentielles dans la gestion de leur pathologie.

Le manque de connaissance des outils est cité comme un obstacle par 29 % des non-utilisateurs d'applications de santé mobile. Cela soulève toutefois l'importance de l'implication du médecin dans l'appropriation des outils, car plus de la moitié des non-utilisateurs se disent prêts à télécharger une application si elle est recommandée par un PdS. L'engagement est donc crucial de la part du médecin. Il semble nécessaire que le PdS joue un rôle dans l'appropriation de ces outils par les patients diabétiques, d'autant plus que 5 utilisateurs sur 10 disent en avoir discuté avec leur médecin.

En ce qui concerne les objets connectés, le nombre d'utilisateurs est encore trop faible : seuls 2 diabétiques sur 10 sont équipés d'un objet de santé connecté. Même si l'usage des objets connectés est resté jusqu'ici isolé, les diabétiques se disent prêts à les introduire d'ici un an (dans 60% des cas). Le lecteur de glycémie/glucomètre connecté est l'appareil connecté le plus couramment utilisé par les diabétiques. Il constitue près de 30% des achats, mais aussi 64% des intentions d'équipement chez les répondants qui ne l'ont pas encore acheté. A noter que certaines marques arrêtent la production de glucomètres non connectés pour inciter les patients à utiliser des glucomètres plus modernes. C'est notamment le cas du glucomètre Accu chek performa dont la production est déjà arrêtée et la commercialisation de bandelette s'arrêtera fin 2023.

Conclusion :

Les laboratoires pharmaceutiques ont visiblement compris qu'un simple traitement à base de molécules ne suffit plus à endiguer la pandémie de diabète mais que la pathologie se traite aussi via le mode de vie du patient. Ce changement de stratégie permet de voir l'émergence de nouvelles technologies mais aussi d'aider à vider les salles d'attente des médecins. Ces nouveaux outils permettent une amélioration du suivi du patient, une meilleure observance et un meilleur accompagnement au quotidien avec une grosse réduction de la charge mentale qui pèse sur ces derniers. Bien utilisées, ces technologies permettent un meilleur pronostic et une diminution des complications liées au diabète. Avec l'émergence de ces nouveaux outils, les PDS doivent se former de façon à maîtriser et à conseiller au mieux leurs patients. L'industrie pharmaceutique essaye de répondre à ce problème en formant les médecins et en les renseignant grâce à la visite médicale même si celle-ci est de

plus en plus règlementée et que moins de médecins acceptent de recevoir des visiteurs.

Mais au lieu de se contenter de trouver de nouveaux traitements qui peuvent s'avérer être plus efficaces, quel est l'intérêt des laboratoires à adopter une nouvelle façon de faire et à développer des outils qui avant n'étaient pas leurs spécialités.

B. La nouvelle stratégie des laboratoires pharmaceutiques et l'intérêt pour le patient

1. Etat des lieux du marché du diabète et du marché de l'insuline

Le marché des médicaments contre le diabète est modérément fragmenté mais très concurrentiel, avec quelques acteurs importants présents et établis. Le diabète est une maladie qui suscite l'intérêt de plusieurs grandes entreprises : le marché de l'insuline et des GLP-1 est dominé par peu grands acteurs, comme Novo-Nordisk, Lilly, Sanofi ou AstraZeneca. La concurrence est forte car chaque acteur cherche à innover en essayant de développer de nouveaux médicaments encore plus efficaces. En outre, en raison de la pandémie de Covid-19, le marché actuel des médicaments est en pleine croissance, ce qui encourage les investissements en R&D et son attractivité, car les politiques des systèmes de santé ont donné la priorité à la consolidation des infrastructures pour améliorer la prise en charge des maladies chroniques.

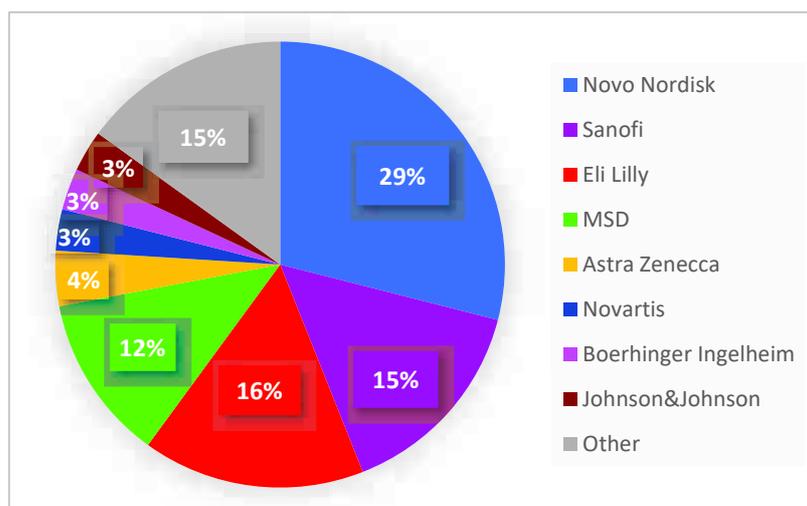


Figure 15 : Part de marché mondiale des acteurs de l'industrie pharmaceutique positionnés dans le diabète en 2018 (en termes de revenus)⁽⁷¹⁾

Novo Nordisk (n°1), Eli Lilly et Sanofi représentaient plus de la moitié des parts de marché (en termes de revenus) en 2018 (Figure 15). En termes de chiffre d'affaires, on estime que Novonordisk fait 13 milliards de chiffre d'affaires dans le diabète, Sanofi dégage 8 milliards, MSD fait 6 milliards et Lilly réalise environ 5 milliards de chiffre d'affaires pour l'aire thérapeutique du diabète. On estime que le diabète a rapporté plus de 58 milliards de dollars en 2022 aux industries pharmaceutiques. Comme vu précédemment, les acteurs du marché du diabète se concentrent de plus en plus sur le marché du numérique et ripostent avec des solutions innovantes pour accroître leur position. En effet, ces solutions à forte valeur ajoutée représentent d'importantes opportunités de croissance. Le marché mondial du diabète numérique (avec les CGM, les pompes à insuline, les stylos à insuline, les logiciels et les applications) devrait croître à un taux annuel de 21,7 % de 2018 à 2025 pour atteindre 12,03 milliards de dollars en 2025. De nombreux facteurs expliquent la croissance continue de ce marché, tels que la prévalence croissante des patients diabétiques, l'ère de la numérisation, l'utilisation croissante des smartphones et des applications, les avancées technologiques dans les dispositifs pour le diabète et les investissements croissants.

Concentrons-nous sur le marché des insulines basales en France par exemple qui est composé de trois géants de l'industrie pharmaceutique : Sanofi, NovoNordisk et Lilly. Ces 3 laboratoires commercialisent des stylos d'insulines basales mais aussi des insulines rapides en stylos. Il faut prendre en compte que ces trois concurrents proposent des molécules très similaires avec un mode d'action identique et des paramètres très peu modifiés les uns par rapport aux autres. Le marché qui nous intéresse est un marché composé d'insuline glargine ancienne et nouvelle générations, d'une insuline de type dégludec ainsi qu'un traitement à base de GLP1 mélangé à de l'insuline.

Sanofi est leader du marché de l'insuline avec notamment en 2000 la sortie de l'insuline phare Lantus®, blockbuster qui rapportait avant 2016, 6,9 milliards chaque année à l'entreprise jusqu'à la fin du brevet en 2016 et la sortie de leurs insuline glargine nouvelle génération Toujeo®. La fin du brevet à malheureusement fait chuter les revenus de l'entreprise qui représentait 19% de chiffre d'affaires avant 2016. Depuis, le laboratoire Lilly a sorti un Biosimilaire de Lantus® : Abasaglar®.

NovoNordisk possède deux insulines basales mise sur le marché : Levemir® (insuline détémir) ainsi que Tresiba® (insuline dégludec).

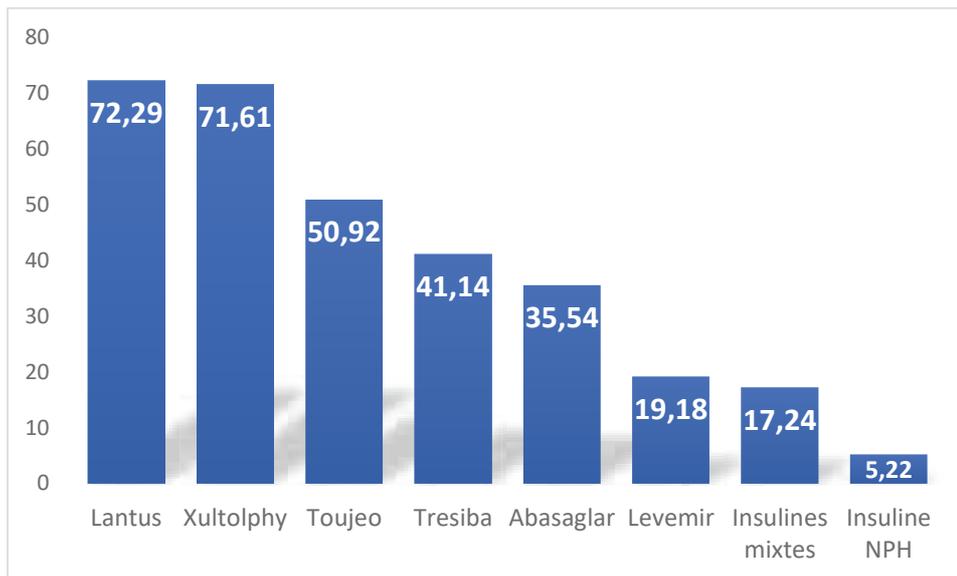


Figure 16 : Ventes toutes cibles confondues des différentes insulines basales (en millions d'€) en 2021 en France (source interne IQVIA Sanofi)

En 2021, Lantus® reste l'insuline dont le chiffre d'affaires est le plus élevé avec en France environ 72 millions d'euro de chiffre, suivi de Xultolphy® avec 71 millions d'euros. Pour rappel il s'agit d'insuline (la même que Tresiba® avec de la liraglutide (GLP1)) qui est commercialisé par NovoNordisk. Les insulines Toujeo® et Tresiba® considérés comme des insulines nouvelles générations font un chiffre de 50 et 41 millions respectivement en France. Ces nouvelles insulines destinées à prendre la place de Lantus® et d'Abasaglar® sont caractérisés par un temps passé dans la cible comparable aux insulines dites « anciennes » génération. Les paramètres qui vont être modifiés sont la durée d'action, le profil pharmacodynamique (Pk/Pd) plus plat qui résulte d'un risque moins élever d'hypoglycémie pour le patient et d'un volume d'injection plus faible ce qui limite les douleurs et les inconforts. On voit que le laboratoire qui domine maintenant le marché n'est plus Sanofi mais NovoNordisk si on prend Xultolphy® qui est un traitement non équivalent à ce que propose Sanofi.

Les acteurs majeurs cherchent ainsi se différencier en développant des produits de haute qualité, en améliorant les dispositifs d'administration d'insuline et en développant différents services dits « Beyond-the-pill » pour les patients et PdS. Ces entreprises sont également en concurrence pour obtenir des accords commerciaux

avec les gouvernements et les institutions de santé pour améliorer l'accès à leurs produits.

Le marché des solutions connectés dans le diabète est encore un marché où quelques start-ups arrivent à se développer. Mais ce marché commence aussi de plus en plus à saturer avec l'arrivée des big pharma citées précédemment. Ces solutions permettent d'aider le patient dans sa vie quotidienne mais rapportent aussi un chiffre d'affaires considérable ainsi qu'une notoriété à l'entreprise. Ces produits augmentent l'offre thérapeutique proposée par les laboratoires, répondent à des besoins patients et sont placés en synergie avec les thérapies médicamenteuses.

2. L'exemple de Sanofi

Le scope de Sanofi dans le marché du diabète en France comprend les produits suivants : Toujeo® est le produit « phare », une insuline basale de nouvelle génération, Apidra® est une insuline ultra-rapide et Asparte® est un biosimilaire d'insuline rapide. En termes de chiffres de ventes, Toujeo® est le médicament sur lequel les équipes sont les plus concentrées, car il dispose du budget le plus important et tire la croissance vers le haut, tandis que les deux autres sont minoritaires. Sanofi commercialise également des solutions connectées pour le diabète comme un capuchon connecté (Solosmart) ou un lecteur de glycémie (MyStar).

Dans un environnement très concurrentiel, Sanofi doit essayer de maintenir la part de marché de son insuline Lantus® en essayant de la transférer sur son nouveau blockbuster Toujeo® sans que la concurrence ne parvienne à prendre ses parts de marché. Récemment, Sanofi a subi une baisse de ses chiffres de vente d'insuline, alors que Toujeo® a été lancé et mis sur le marché 2 ans plus tôt que NovoNordisk pour les insulines dites de nouvelle génération. L'insuline Toujeo® n'est donc pas aussi dominante sur le marché que sa grande sœur Lantus®. C'est dans ce contexte concurrentiel fort et avec des enjeux économiques importants que nous allons voir comment ces géants du médicament, comme Sanofi, tentent d'augmenter leurs performances et leurs parts de marché, mais aussi comment les patients et les PdS perçoivent les efforts faits par l'industrie pour les aider au quotidien. Les géants de l'industrie pharmaceutique investissent ainsi beaucoup d'argent dans des

campagnes marketing et outils entrant dans la stratégie Beyond-the-pill pour cibler et influencer un maximum de PdS dans leurs habitudes de prescription.

Les laboratoires pour un même produit fournissent désormais une large quantité de services. Mais on peut se poser la question de pourquoi un laboratoire offre ou investit dans autant de services pour un même produit donné. Si on analyse la figure 17 ci-dessous, on peut observer que l'investissement dans un produit peut augmenter considérablement les revenus, en revanche, on peut constater qu'une stratégie de différenciation via des services peut inverser la tendance et permettre de rechercher la croissance. En général, le système d'offre produit-service est très bien perçu par un client et ce système semble démontrer une valeur ajoutée importante par la personnalisation de l'offre.

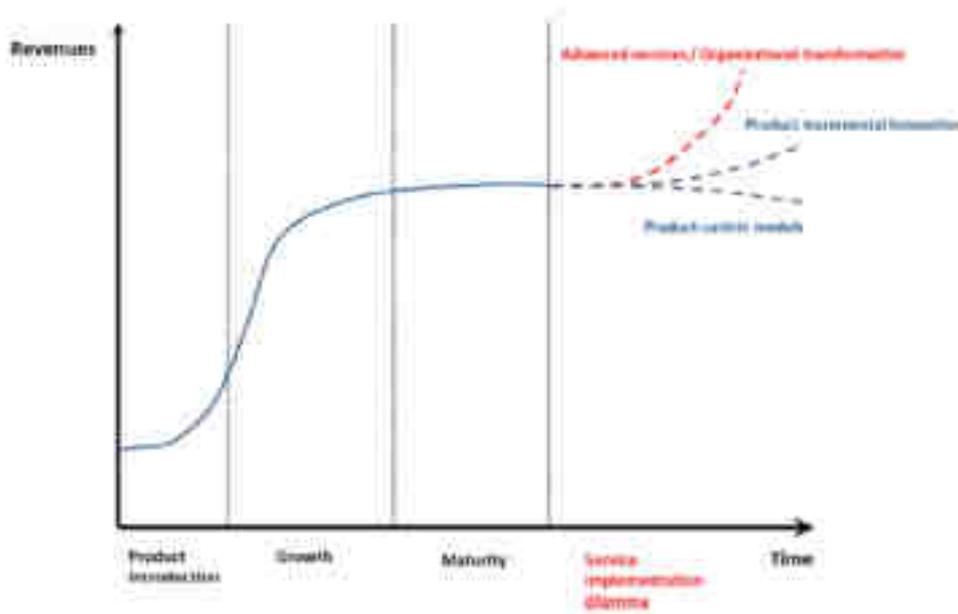


Figure 17 : Le dilemme de l'offre de service (72)

C. La stratégie Beyond the pill

1. Définition et généralités :

L'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs les plus soucieux d'apporter davantage de valeur à ses groupes cibles, c'est-à-dire les patients et les PDS, qu'elle ne le fait actuellement par le biais du développement de médicaments. Cependant, ces dernières années, les laboratoires pharmaceutiques placent de plus en plus le

patient au centre de leurs différents projets, stratégies et campagnes marketing, à mesure que le rôle du patient évolue (avec plus d'accès à l'information médicale, plus de besoins de santé...), et la prise en charge de ses attentes et besoins est donc devenue une priorité stratégique. Les stratégies marketing ciblant uniquement les médicaments ne constituent donc pas une réponse suffisante à des approches médicales de plus en plus complexes. Les entreprises comprennent qu'offrir une large gamme de services au-delà des médicaments conduit à de meilleurs résultats en matière de santé tout en bénéficiant d'avantages concurrentiels à plusieurs niveaux. Toutes ces initiatives contribuent à rationaliser la prise en charge des patients et à améliorer leur qualité de vie, tout en renforçant l'image de marque de l'entreprise.

Avant de parler de la stratégie « Beyond de pill », il faut d'abord comprendre le cycle de vie d'un médicament dit « Blockbuster ». Ce modèle est basé sur l'identification d'un besoin et l'investissement massif en recherche et développement pour des nouvelles molécules n'ayant pas encore de concurrence. Par la suite, le laboratoire pourra commercialiser la molécule à prix très élevé pour rentabiliser au plus vite ses investissements. Avec les contraintes de plus en plus lourdes réglementairement, économiquement et le nombre de concurrent en pleine croissance, ce modèle est aujourd'hui de plus en plus contesté et dépassé. De plus le nombre de molécules étant en forte hausse, les blockbusters se font de plus en plus rares. Afin de continuer à croître, les laboratoires doivent redoubler d'ingéniosité pour atteindre le professionnel de santé et le patient. Selon Mattke (73) pour réussir à trouver la rentabilité sur un marché mature, les industries pharmaceutiques doivent "trouver un moyen de combiner leurs produits avec des services à valeur ajoutée et définir les modèles économiques permettant de transformer la valeur en revenus." Pour cela, les big pharma changent leurs offres, et allient le produit avec le service. La stratégie « Beyond the pill » n'a pas de définition officielle, mais nous pourrions simplement définir la stratégie par une proposition d'allier l'offre de produits par une offre de services complémentaires au lieu de proposer juste une offre de produits comme par le passé. Grâce à ces services, la proposition de valeur du produit change, elle permet de le distinguer de sa concurrence et enfin d'augmenter la croissance du produit. De ce fait, les laboratoires ne commercialisent plus qu'un produit, mais plutôt un service qui s'inscrit tout au long du parcours de soin. En effet, selon Wenzel M.

(74), il définit ces services comme " une stratégie combinant l'offre de services et le portefeuille de produits dans le but de répondre aux besoins des parties prenantes tout au long du parcours patient. " tandis que Halpin (75) définit cette stratégie comme " une véritable valeur ajoutée pour les professionnels de santé ". La crise du Covid a provoqué (voire imposé) une transformation numérique majeure de la relation entre les entreprises pharmaceutiques et les professionnels de santé/patients. Cette transformation est une véritable opportunité pour les entreprises pharmaceutiques de ne plus être considérées comme de simples " vendeurs de produits pharmaceutiques " mais plutôt comme des partenaires des professionnels de santé en tant que " fournisseurs de solutions thérapeutiques complètes ".

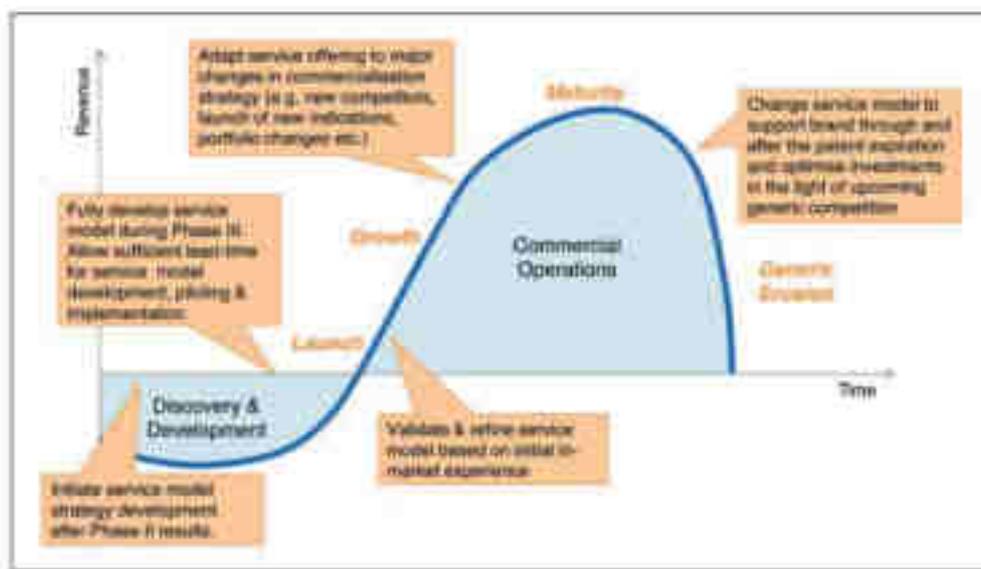


Figure 18 : De la croissance à la maturité (74)

La stratégie Beyond the pill va s'adresser à 2 cibles :

Les professionnels de santé :

Comme dit avant, les professionnels de santé sont la cible des visiteurs médicaux notamment mais ce sont aussi eux qui prescrivent et orientent le patient. Plusieurs types de services leurs sont proposés :

- L'information et la formation
- Soutien à la pratique médicale
- Portails de services

- Outil d'échange et de collaboration

Nous allons illustrer ces quatre types services par des exemples pris du portefeuille de Sanofi qui doit innover pour exister sur le marché mature du diabète :

- Le développement par Sanofi d'outils d'aide à la titration de l'insuline par exemple (outil au format papier qui aide le médecin de trouver la dose d'insuline à initier en fonction du poids du patient dans le cadre d'une initiation ou pour le passage d'une insuline à une autre).

- La création d'un portail dédié aux professionnels de santé, " Sanofi Campus. Sur ce site, les PDS peuvent trouver du contenu lié à leur pratique médicale, comme les nouvelles recommandations pour la gestion du diabète de type 2, comment initier correctement l'insuline, etc...

- Insulia qui est un outil développé par Sanofi avec Voluntis, qui permet aux médecins de suivre la titration de leurs patients diabétiques de type 2 sous insuline afin d'assurer une gestion optimale pendant cette période qui peut être compliquée pour le patient.

- La création de projet sur l'environnement du diabète comme des vidéos pour aider à la formation et l'accompagnement du PDS

- Le développement, en partenariat avec Biocorp, d'un capuchon connecté (Mallya) qui peut être connecté aux stylos injecteurs à insuline Sanofi pour contrôler la dose injectée et favoriser l'observance.

Pour les patients :

Comme pour les PDS, les grands thèmes sont les mêmes et nous allons donner pour chacun de ces thèmes un exemple pris du portefeuille de l'offre Sanofi :

Le développement de plusieurs applications pour aider et accompagner le patient diabétique.

- DiabVoyage : une application qui permet aux patients diabétiques de voyager en toute sérénité en leur fournissant des informations sur leur traitement et leur destination. L'algorithme de l'application va calculer le nombre de stylos à emporter, permettre au patient d'interagir en langue étrangère en cas de souci de traitement ou d'hypoglycémie.

- Des fiches recettes indiquant aux patients diabétiques le taux de sucre, tout en se faisant plaisir.
- Des brochures explicatives sur la maladie ou sur certains paramètres à surveiller comme l'hypoglycémie etc...
- Des podcasts comme la chaîne Dia'Logue donnant la parole aux patients sur des sujets variés.
- Un site internet " Sanofi Diabète " destinés aux patients diabétiques regroupant différents outils élaborés par la firme.

Nous pouvons également constater ces points communs en termes d'efforts et de services fournis aux patients et aux PdS si nous analysons ce que font d'autres acteurs importants du secteur du diabète, comme Lilly ou Novo Nordisk. Tous les acteurs du marché capitalisent de plus en plus sur le développement de ces services à forte valeur ajoutée pour se différencier.

2. L'impact de la stratégie « Beyond the pill »

Avant de passer à l'analyse des données recueillies, il est intéressant de voir quel impact cette stratégie peut avoir sur l'activité d'une entreprise pharmaceutique. Concrètement, ce type de services Beyond the pill a-t-il un impact favorable ou non sur les ventes générées ?

Au niveau financier :

Si on se concentre sur les différents services offerts aux patients, il est logique de parler de l'observance (adhésion au traitement). Les patients bénéficiant le plus de la stratégie " Beyond the pill " sont des patients souffrant de pathologies chroniques comme les patients diabétiques par exemple. En effet, ce sont ce type de patient qui sont le plus consommateur de médicaments mais qui nécessite aussi une adaptation de leurs façons de vivre.

Mais concrètement, cette stratégie impacte-t-elle favorablement les ventes ? Selon Laws (76), l'accompagnement régulier des patients atteints de pathologies chroniques par les laboratoires pharmaceutiques au travers de services permet effectivement d'améliorer l'adhésion aux médicaments et d'impacter positivement les ventes.

En réalité, ce n'est pas si évident à déterminer, selon le même auteur Laws, ce type de business model pourrait avoir un impact négatif sur l'offre globale de l'entreprise car ces entreprises vont généralement essayer de dépasser leurs concurrents plutôt que de se concentrer réellement sur les besoins des patients. De plus, il est compliqué de déterminer si cela est efficace car les industries mesurent l'impact via le critère ventes de boîtes de médicaments et chiffres d'affaires et non sur l'innovation apportée, l'amélioration de qualité de vie etc...

Au niveau structurel :

La stratégie Beyond the pill demande une adaptation des laboratoires pharmaceutiques au niveau structurel ainsi que dans leurs façons de travailler. En effet, l'élaboration du contenu proposé en tant que service se fait selon les besoins clients et en partenariat avec ces derniers. La pratique est assez répandue, avec l'élaboration d'outils en collaboration avec des PDS ou bien avec des associations de patients. Mais le développement de cette stratégie nécessite « de recruter des personnes compétentes dans la création et la mise en place de ces services et solutions. » selon l'auteur Jain (77). L'évolution des organisations de certains laboratoires pharmaceutiques, avec la création d'équipes et de départements "Expérience Client", nous conforte dans l'idée de l'importance de besoins en ressources humaines pour mener à bien ces projets de développement de services et de solutions, souvent longs à mettre en place du fait des contraintes réglementaires en vigueur.

Nous pouvons citer l'exemple de la mise en place très récente par le laboratoire suisse Novartis d'une plateforme de contenu à la demande de type "Netflix®" pour les professionnels de santé. Cette initiative a marqué un tournant dans la production de contenus dans l'industrie pharmaceutique. En effet, avec ce type de plateforme, le laboratoire Novartis a un double intérêt, pousser ses contenus pour promouvoir ses produits (en l'occurrence, dans un premier temps, la molécule Cosentyx® pour les rhumatologues) et ainsi collecter des données pour mieux comprendre les habitudes de consommation de contenus de ces populations de professionnels de santé. Ce projet a pour finalité de proposer une expérience personnalisée (78). Cet exemple confirme une fois de plus le besoin exprimé par Jain (77), dans son article de recruter des personnes compétentes pour mettre en place ce type de projet, car au-delà des

profils classiques que l'on peut trouver dans l'industrie pharmaceutique, il faudra des profils moins conformistes avec une plus grande appréhension sur le format digital notamment.

Au-delà de tout cela, toujours dans l'article de l'auteur Jain, une industrie pharmaceutique seule n'aura pas toujours les ressources / compétences pour mettre en œuvre des projets de cette envergure. Pour cela, les entreprises pharmaceutiques ont tout intérêt à s'associer à d'autres entreprises pour combiner leurs forces et ainsi avoir une vision plus large et permettre le développement de services et d'outils les plus efficaces possibles.

Cela peut être illustré par l'exemple suivant : le partenariat entre Sanofi Biocorp et Roche pour le lancement du capuchon connecté Mallya. Cet exemple est l'illustration même de cette description l'article de Jain, le laboratoire Sanofi (un des leaders sur le marché du diabète) souhaite se développer sur le marché des écosystèmes connectés et va donc s'associer à Biocorp (fabricant de dispositifs médicaux) ainsi qu'à Roche Diabetes Care (pour co-promouvoir) le dispositif Mallya® (Biocorp, 2021). Ce dispositif est connectable aux stylos réutilisables de Sanofi, la gamme de stylos SoloStar®, ainsi qu'aux lecteurs de glycémie Accu-Check® et à l'application mobile Gluci-Check®, tous deux commercialisés par le laboratoire suisse Roche Diabetes Care. L'objectif de ce dispositif est de surveiller l'injection des doses et ainsi permettre une meilleure compliance au traitement du patient et améliorer sa prise en charge. Mais la question est de savoir pourquoi une entreprise de la taille de Sanofi, leader sur le marché du diabète et disposant d'importantes ressources financières, ne le développe pas elle-même. Il est relativement facile de répondre à cette question, le développement et la production de dispositifs médicaux est un processus long et exigeant, et les applications leaders du marché sont celles de Roche Diabetes Care, il est donc logique de mettre en commun l'expérience de chacun. On constate donc que des entreprises concurrentes sur le même marché peuvent dans certains cas mettre en commun leurs savoirs et notoriété pour élaborer des produits innovants et qui peuvent changer concrètement la charge mentale si on reprend notre exemple pour le patient.

On observe donc que cette stratégie change la manière dont une entreprise s'organise, tant sur le plan économique, recrutement que sur le plan des partenariats.

Sur le plan social :

Il est intéressant de voir les cibles de ces industries (PDS et patients). C'est l'un des seuls secteurs où le client final n'a pas le choix du produit final notamment lorsqu'il s'agit d'un médicament sur ordonnance. En effet, le médecin prescrit selon ses connaissances, habitudes et diagnostics. Le client final donc le patient n'a que peu de connaissances sur le produit, il n'a peut-être que l'image du laboratoire sur laquelle il peut avoir une opinion et discuter avec le praticien. Un laboratoire pharmaceutique a donc peu de leviers sur le client final pour un médicament sur prescription. En revanche, lorsqu'il s'agit de médicaments OTC (disponibles sans ordonnance) il peut y avoir un impact sur l'image de marque du laboratoire qui vend le produit. C'est le cas, par exemple, du Doliprane®, commercialisé par le laboratoire Sanofi, qui, selon un classement réalisé en 2021 par le Quotidien du Pharmacien (79), a la meilleure image de marque en France ; ce résultat est, bien sûr, étroitement lié à l'actualité du Covid, mais on voit tout de même l'importance de l'image que véhicule un laboratoire sur la croissance de ses ventes.

Avec l'essor du numérique, l'industrie pharmaceutique vise et fait plus d'actions afin de toucher les patients qui pour certains ne sentent pas assez de liens et connaissance avec le médicament qu'ils prendront.

Dans l'article de Mont (80), l'industrie pharmaceutique « doivent être extrêmement impliqués en amont afin de proposer des services et des outils adaptés à ses clients » (en l'occurrence les patients et les professionnels de santé). D'autres patients comme dans l'exemple du diabète les DT1 sont bien plus acteurs de leurs maladies que d'autres, connaissent les acteurs dans l'industrie pharmaceutique, quel laboratoire commercialise tel ou tel médicament, les innovations comme les objets connectés et dispositifs médicaux. Certains de ces patients sont mêmes très influents comme la judokate Alizé Agier, participante pour la France aux épreuves de Judo pour les Jeux Olympiques de Paris 2024. Cela conforte le fait que l'industrie doit mettre en place non pas seulement des traitements mais des solutions globales de prise en charge et d'inclusion du PDS et du patient.

Pour conclure sur la stratégie Beyond the pill, cette dernière a pris l'ascendant dans l'industrie pharmaceutique. Pour certains, notamment l'article de Carroll (8), l'offre de service développée par l'industrie pharmaceutique serait perçue par les acteurs

externes comme du marketing camouflé qui serait ensuite utilisé pour négocier les prix avec les organismes payeurs. La plupart des services proposés par l'industrie pharmaceutique sont pourtant gratuits, mais certains aimeraient proposer une stratégie thérapeutique payante globale comme le voudrait le LEEM. On peut notamment conclure sur le fait que les attentes des patients et PDS ont changé et que l'industrie pharmaceutique revoit en profondeur son modèle à travers cette stratégie.

Ceci nous amène à la conclusion de cette section : les attentes et les besoins des patients et des PDS ont changé, et par conséquent, l'industrie pharmaceutique doit adapter sa stratégie, repenser son modèle économique, et identifier des leviers de croissance à travers les stratégies Beyond-the-pill

3. Analyse d'action menée par l'industrie dans le cadre de la stratégie Beyond the pill

Les laboratoires pharmaceutiques dans le cadre de la visite médicale, de réunions interprofessionnelles et de congrès sont autorisés à faire la promotion de leurs produits tout en respectant certaines règles. Cette promotion ne peut s'effectuer qu'auprès des professionnels de santé. Le matériel qui sert de support au visiteur ainsi que tout élément remis comportant des mentions « produits » doit obligatoirement avoir un accord tacite de l'ANSM et est valable pour une durée de 2 ans. (81) (82) Les autres supports ne comportant pas de mentions produits sont soit des supports environnement destinés aux PDS et sensibilisant ce dernier sur une thématique de la pathologie, soit des supports dit « patient ».

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux actions menées par l'industrie pharmaceutique sur le matériel dit « patient ».

a) Analyse concurrentielle du matériel dit « patient » (83) (84) (85)

L'industrie pharmaceutique peut créer et distribuer du matériel via le PDS permettant au patient d'améliorer sa qualité de vie et le suivi de sa maladie ou de sa thérapeutique. L'industrie ne peut distribuer ces éléments remis que par des personnes habilitées comme un médecin, un partenariat avec une association et lors d'évènement. Ce type de matériel n'a pas vocation à éduquer le patient mais à l'aider

dans sa vie de tous les jours avec la maladie. Nous allons prendre le cas du matériel « patient » existant pour les insulines basales en France.

Si on fait un constat de ce que l'industrie pharmaceutique met en œuvre, c'est le laboratoire Sanofi qui possède le plus de contenu patient et notamment pour les DT2. Le laboratoire Novonordisk est plus avancé sur le contenu DT1 et pédiatrique. Les laboratoires subdivisent leurs contenus patients selon des thèmes comme l'éducation thérapeutique et les informations sur la maladie, l'alimentation et le sport, la pédiatrie et l'éducation des jeunes DT1, les carnets de glycémies et les matériels faisant la promotion d'outils technologiques comme des applications par exemple. Les deux principaux laboratoires sur ce segment dans le diabète ont globalement chacun au moins deux matériels qui répondent à une de ces thématiques. On constate notamment que beaucoup de contenus se ressemblent, voir se copient dans la forme comme les livrets recettes élaborés par ces 2 entreprises, les éléments remis sur le Ramadan ou encore les kits d'accompagnements destinés aux patients. Si ces laboratoires se copient, l'exécution et les informations ne sont pas vraiment les mêmes, ce qui est un plus pour le patient qui pourra avoir des informations très fournies d'un côté comme de l'autre et s'approprier ce qui l'intéresse.

Prenons l'exemple dans la thématique de l'alimentation : Novonordisk possède au moins cinq types différents d'éléments remis patients disponibles en physique ou sur leurs site internet tandis que le livre recette Sanofi n'est disponible qu'en physique car il n'est pas mis jour sur leur site. Sanofi a réalisé un remis sur les bonnes pratiques alimentaires du patient diabétique, comme sur le fait de comment choisir ses aliments ou bien quel type de plat commander au restaurant. Ce remis est le plus distribué par les visiteurs médicaux car jamais copié par son concurrent et tellement complet ainsi qu'intuitif qu'il n'a pas d'équivalent. En revanche, Novonordisk à 4 livrets recettes permettant à un patient de varier bien plus son alimentation que le livret Sanofi qui ne contient que 20 recettes. De plus, sur le site de Novonordisk, un patient peut retrouver très facilement ces recettes ainsi qu'un planning hebdomadaire de recettes qui est actualisé régulièrement. (86)

Pour qu'un patient puisse avoir accès au remis physique, il faut que son praticien possède le remis via un visiteur médical de l'entreprise ou que le patient participe à un évènement dont l'entreprise est partenaire institutionnel. Le laboratoire Lilly est

plus axé digital et aide le patient et son entourage tout au long de son parcours de soin via son site internet moderne. Contrairement au laboratoire Lilly, Sanofi possède un site qui a plus de 3 ans sans nouveautés ; il est apparemment laissé dans une certaine mesure à l'abandon. En comparant ces deux sites, celui de Lilly répond directement à toutes les thématiques qu'un patient peut avoir tandis que le site de Sanofi est une bibliothèque de remis qui ne sont plus vraiment à jour. Pour autant, malgré le peu de nouveauté sur le site de Sanofi et selon des données internes à l'entreprise, le trafic sur le site est en augmentation. On peut déjà émettre le premier constat que le site de l'entreprise est un moyen privilégié pour atteindre le client final qui est l'utilisateur du produit. Le deuxième constat est que la demande d'informations et d'outils est grandissante.

Les 3 principaux laboratoires mettent aussi à disposition des carnets de suivi glycémique, outil important pour un diabétique sous insuline. Ces 3 carnets ont peu de différences et sont tous les 3 simples d'utilisation, pratiques et compréhensibles. Le laboratoire Sanofi se démarque de sa concurrence par le fait qu'une partie de ses projets sont élaborer avec des professionnels de santé. De ce fait, un médecin fera bien plus confiance sur l'exactitude du matériel et le confiera plus facilement à son patient. C'est en élaborant en collaboration avec les prescripteurs les services que leurs qualités d'utilisation s'accroissent.

Dans ce type d'offre, on peut rajouter aussi l'offre connectée et les services innovants qui permettent aux industries d'avoir un contact avec le patient. Il existe le contenu innovant pour atteindre le patient. Il existe l'offre de service considérée comme de bienfaisance comme par exemple une série de podcast développée avec le soutien institutionnel de Sanofi se prénommant Dia'logue. Ces podcasts regroupent des thématiques pour tous types de patients a déjà été écouté plus de 450 000 fois toute plateformes confondues (mars 2023). Ce genre d'action ne laisse d'ailleurs pas les PDS insensibles. Il existe aussi des applications gratuites comme Mon Glucocompteur et Diab'voyage, toutes deux développés par Sanofi.

b) Méthodologie de recherche

Pour soutenir ma recherche et évaluer les moyens marketing mis en œuvre par l'industrie pharmaceutique pour aider les patients diabétiques, j'ai mené un sondage pour évaluer l'appréciation des PdS et des patients pour les différentes initiatives

entreprises par Sanofi dans le domaine du diabète, et sur les différents outils et contenus développés pour aider les patients dans leur vie quotidienne. L'avantage le plus significatif du questionnaire/sondage est sa capacité à collecter des données auprès de nombreux répondants. Les résultats obtenus peuvent être facilement quantifiés et utilisés pour l'analyse des données. Ces résultats peuvent être analysés de manière plus significative et objective que tout autre type de méthode de recherche. (87)

Cependant, les résultats obtenus ne sont pas totalement fiables puisque les répondants peuvent ne pas exprimer une opinion honnête et précise, ils peuvent interpréter les questions différemment, ce qui peut conduire à des erreurs dans l'analyse. Les résultats ne peuvent donc pas être interprétés avec une précision et une fiabilité absolue. L'enquête réalisée ici a été envoyée aux VM diabète de Sanofi, car ils sont présents aux côtés du PdS et peuvent donc partager leurs avis, mais aussi et surtout celui du PdS et des patients.

Le questionnaire a été soumis via Google Forms et est resté ouvert pendant 15 jours pour laisser aux répondants le temps de recueillir autant de réponses que possibles. L'enquête est un moyen d'avoir un aperçu de l'impact du contenu patient développé par Sanofi dans le domaine du diabète, une idée de satisfaction côté forces de vente, mais aussi côtés patients afin d'avoir une idée pour le prochain contenu à produire.

64 visiteurs ont pu répondre à cette enquête :

- 45 du réseau ENDO, qui visitent principalement les médecins généralistes et ciblent notamment les médecins généralistes dits "endo-like", car ceux-ci sont en mesure d'initier les patients aux traitements ;
- 19 du réseau KD, qui s'adressent principalement aux hôpitaux et ciblent les endocrinologues, diabétologues et infirmières.

c) Résultats :

- ***De manière générale, êtes-vous satisfait de tous les types de contenus actuellement développés (formats physiques, digitales, produits, environnement) ?*** (Sur une échelle croissante de 1 à 5, 5 représentant une très grande satisfaction)

	ENDO	KD	Total
Moyenne Générale	3,57	3,42	3,5
Participants	45	19	64

Sur la base de 64 réponses, les participants à l'enquête sont globalement satisfaits du contenu mis à leur disposition lors de leurs visites PdS et leur permet d'atteindre leurs objectifs : Sur une échelle de 1 à 5 (5 étant la satisfaction la plus élevée possible) la moyenne globale obtenue est de 3,50. Ce chiffre est encourageant et montre la satisfaction globale des visiteurs, mais nous montre également des axes d'amélioration possibles pour obtenir un taux de satisfaction plus élevé. On peut également remarquer que le taux de satisfaction au sein du réseau KD est légèrement inférieur. Bien que le nombre de participants soit plus restreint (19 participants pour le réseau KD contre 46 pour le réseau ENDO), il est plus représentatif du nombre (19/30 = 63% contre 46/98 = 47%) de visiteurs de chaque réseau et du taux de participation. Ce chiffre reflète le besoin de contenus mieux adaptés aux visites à l'hôpital et aux différents besoins des patients et des spécialistes de leur profession, par exemple la pédiatrie.

- **Quel thème de contenu "attire" le plus l'attention de vos PdS lors de vos visites ?**

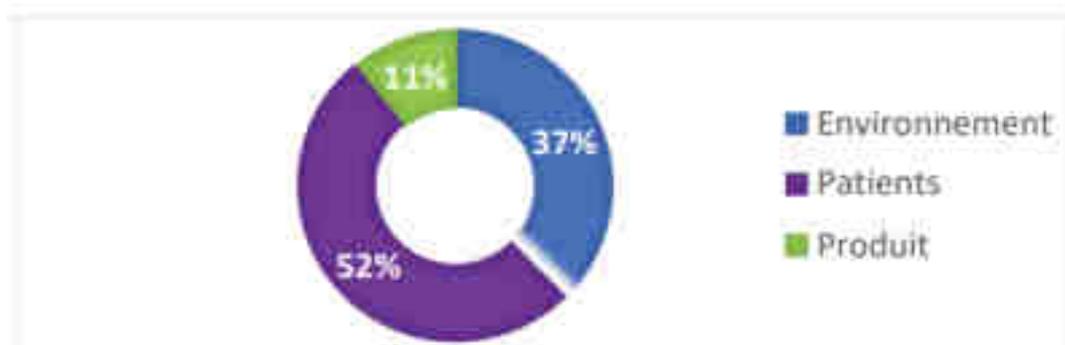


Figure 19 : Attrait des PdS selon le thème abordé (selon la force de vente de Sanofi Diabète).

A travers cette question, nous pouvons voir que, selon les visiteurs médicaux, la catégorie de contenu qui attire le plus l'attention des PdS et donc qui capte leur intérêt est le contenu orienté patient (52%). Ce sont tous les contenus à usage informatif autour de thèmes variés, à usage éducatif ou d'accompagnement. Les PdS apprécient ce type d'outil qui les soutiennent dans leur pratique et leur permettent

d'optimiser la prise en charge de leurs patients et d'alléger leur charge mentale. Le contenu environnemental autour de Sanofi et de ses produits est également bien apprécié par les PdS (avec près de 37% des votes, soit plus d'1/3). Il est donc important de continuer à cultiver l'intérêt pour le contenu environnemental autour de thèmes et sujets pertinents sur l'écosystème du diabète en constante évolution. Quant aux outils/contenus autour des produits, on constate une faible tendance à l'engagement des PdS ciblés : seuls 11% des visiteurs pensent que le contenu autour des produits est celui qui attire le plus les PdS. Il y a donc, par conséquent, un probable manque de leviers et d'arguments convaincant et impactant par rapport aux produits commercialisés par Sanofi et ceux de la concurrence, qui sont très similaires. Et cela se reflète dans les outils spécifiques qui accompagnent les produits. On constate ainsi une nette appréciation générale des services et outils Beyond-the-pill (89% si l'on combine patient et environnement) accompagnant les insulines.

- **Êtes-vous satisfait de la quantité de contenu orienté patient ?**

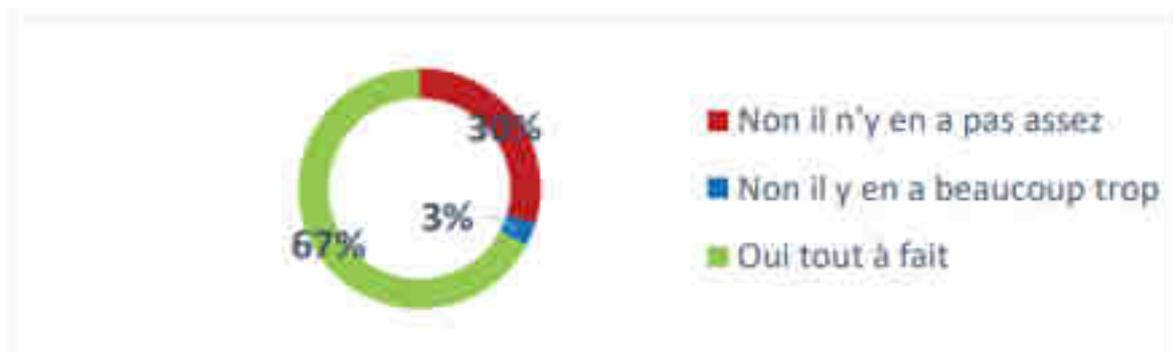
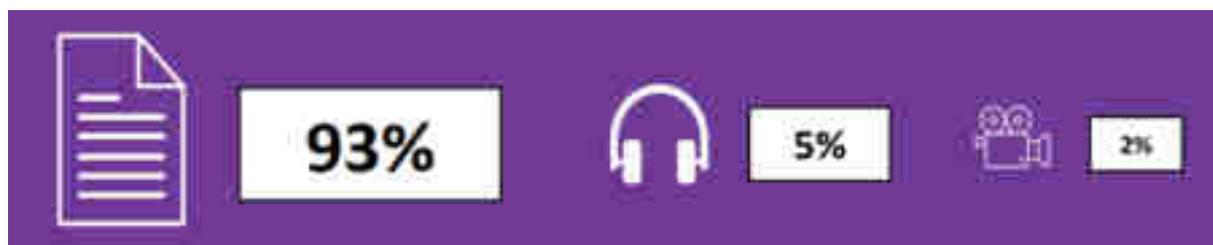


Figure 20 : Satisfaction de la quantité de contenu orienté patient (de la force de vente de Sanofi Diabète).

67% des répondants sont tout à fait satisfaits du nombre de contenus patients proposés et mis à disposition, soit un peu plus des 2/3 des personnes ayant répondu. La satisfaction globale concernant la gamme d'outils proposés et notamment vis-à-vis de cette orientation dit « patient » est donc logique. Cela confirme que ce type de matériel doit être une des cibles prioritaires pour la production de contenus. Il faut continuer sur cette dynamique actuelle et augmenter le volume de contenus patient (30% des visiteurs pensent qu'il n'y en a pas encore assez).

- **En ce qui concerne les outils pour les patients : quel type de matériel est le plus demandé/apprécié par vos PdS ?**



Si l'on rentre un peu plus dans le détail du contenu patient proposé (type de contenu le plus attractif pour les PdS selon la force de vente), et des formats (imprimé/physique, numérique, supports iPad), le format imprimé/physique reste, le plus apprécié des PdS. On constate que malgré la tendance à la transition vers le digital, les contenus physiques tels que les brochures, les remis, les guides, les post-it, les blocs-notes, etc. restent très appréciés des PdS avec 93% des votes. Il faut bien sûr noter l'âge moyen des PDS (les nouveaux sont moins enclin à recevoir la visite médicale) ainsi que l'âge des VM qui préfère le format papier.

- **Nommez un outil existant qui a été le plus populaire/apprécié par les patients :**

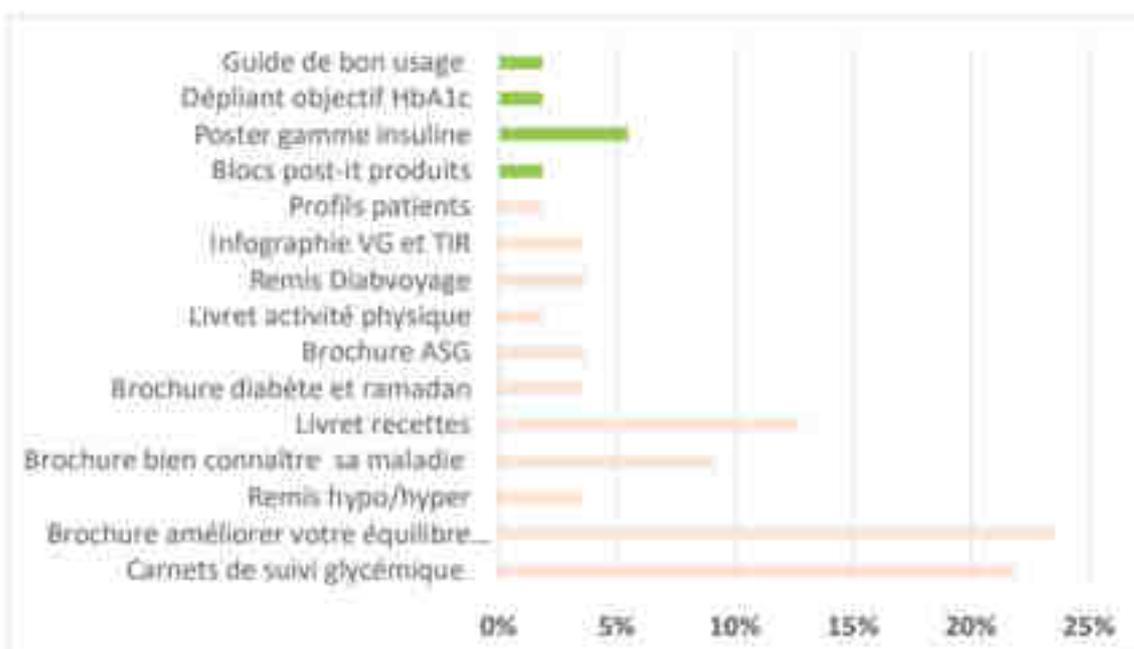


Figure 21 : Outil existant le plus populaire/apprécié par les patients (selon la force de vente de Sanofi Diabète).

Du point de vue des patients : selon les visiteurs médicaux, qui échangent et visitent quotidiennement les PdS mais aussi qui leur font part de leurs retours et de leurs besoins, l'outil le plus apprécié par les patients cette fois-ci est la brochure "Équilibre alimentaire", avec près de 24% des votes, suivi de près par le carnet de suivi glycémique, qui a lui reçu près de 22% des votes. Ils devancent largement le livret de recettes et la brochure "Bien connaître sa maladie" qui recueillent respectivement 13% et 9% des voix. Nous constatons un fort intérêt des patients pour ces outils pratiques et informatifs qui abordent des sujets importants dans la vie quotidienne d'un diabétique. Tous ces outils aident les patients à optimiser la gestion et à mieux comprendre leur maladie. De plus, les outils les plus populaires existent depuis au moins 8 ans et ont été testés par un large éventail de patients. Forts de ces retours d'expériences, ces outils ont été mis à jour en 2022 pour s'aligner sur l'actualité et permettre à Sanofi de continuer à disposer d'un outil fonctionnel.

d) Discussion et conclusion de la partie

L'enquête menée permet de confirmer les différents arguments précédents sur la stratégie « Beyond the pill » et sur les nouvelles attentes du marché. En effet, le matériel patient est le plus attractif aux yeux du médecin, considéré comme le client par l'industrie pharmaceutique. Afin de construire une relation de confiance entre une industrie, le médecin et son patient pour un produit, il faut que l'industrie capitalise sur ces outils qui sont très appréciés et fournisse une réelle plus-value. Une industrie doit mettre le patient de plus en plus au cœur de sa stratégie, penser à son confort et continuer à investir sur ce type de matériel afin de se démarquer et susciter l'intérêt sur ce type de marché.

Au vu des différents matériels existants pour le patient, on voit que l'industrie pharmaceutique et notamment Sanofi investissent de façon conséquente afin de créer un contenu permettant d'aider le praticien et le patient sur différentes thématiques. Selon le sondage réalisé, le nombre d'outils mis à disposition est suffisant mais de nouveaux matériels ne sont qu'un plus. Ce contenu existe en différents formats mais l'enquête confirme que le format papier est encore le format le plus apprécié même si cela tend à diminuer au fil du temps. L'âge des visiteurs médicaux mais aussi celui des patients expliquent le fait que le format papier est le plus apprécié. Le problème de ce format est l'accès jusqu'au patient alors qu'un

format numérique est plus facilement mis à disposition. On observe notamment lors d'une partie précédente que les DT1 sont plus ouverts au numérique et que la tendance va vers l'ère digitale.

Aujourd'hui, comme nous l'avons vu dans la littérature, les industriels tentent, malgré une forte concurrence, de se démarquer avec des outils toujours plus innovants, en phase avec l'ère du temps. Et cette tendance observée dans la littérature est clairement confirmée dans les réponses aux questionnaires via l'appréciation des contenus par les différentes cibles et acteurs du diabète. En ce qui concerne le prescripteur, son choix du traitement à prescrire se fait en fonction des outils et des connaissances dont il dispose mais aussi en fonction de l'écosystème autour du produit, où les outils connectés prennent une place de plus en plus importante. Comme vu précédemment, les industriels changent leurs façons de faire pour toucher désormais le marché des nouvelles technologies. Pour gagner en compétitivité, les concurrents s'allient même entre eux et créent des partenariats pour obtenir le meilleur produit selon les qualités et savoir faire des deux entreprises (cas du stylo Mallya, alliance entre Sanofi et Roche diabetes care).

Au vu des éléments précédents, nous pouvons conclure que les attentes des praticiens et des patients changent et que si une industrie pharmaceutique veut continuer à gagner des parts de marché, elle doit proposer une offre de services complète qui au fur et à mesure pourra ressembler à un plan thérapeutique. Les industriels aujourd'hui fournissent molécules, formations médicales, supports et désormais des outils technologiques dans le domaine de l'éducation thérapeutique, le confort et la diminution de la charge mentale du patient.

Ma vision pour le futur du diabète

Le diabète est, comme nous l'avons vu, qualifié de pandémie par certains scientifiques. En effet, je pense que ces derniers n'ont pas tort et qu'un des défis en matière de santé au 21^{ème} siècle sera de limiter la propagation de cette pathologie. Nous savons que les autorités travaillent en coopérant avec l'industrie pharmaceutique sur des plans de prévention mais il serait étonnant que cela inverse la tendance. Selon une nouvelle modélisation du journal The Lancet, il pourrait y avoir environ 1.3 milliard de personnes dans le monde atteintes de diabète en 2050

(88). Pour que la France par exemple ne voit pas son nombre de patients diabétiques presque doublé, il faudrait dès maintenant mettre en place des politiques de santé publique sur le sucre, l'alimentation et le sport.

Sur les 20 prochaines années, il se profile un raz de marée de patients dans les services d'endocrinologie et de diabétologie. Il est probable que malheureusement avec les problèmes sociétaux actuels, la plupart des gens n'ont pas les moyens de manger mieux. La situation fait que de par la mondialisation et le dérèglement climatique, il sera de plus en plus compliqué de se fournir en fruit et légumes. De plus, il est prouvé que le diabète est une maladie faisant des disparités selon les classes sociales et que les plus démunies sont les premiers touchés.

Si on prend la situation en terme hospitalier, le constat sera vite effectué. Les hôpitaux français manquent de lits, de personnels et de moyens. Le nombre de patients augmentent et pas seulement pour le diabète. Le nombre de pathologies impactantes est en perpétuel augmentation comme les cancers. Le diabète est aussi une maladie couteuse, notamment lorsqu'un patient va devoir être hospitalisé à cause de complications. Avec la déferlante de patients qui se profile, je ne pense pas que les hôpitaux publics suffiront pour répondre à cette urgence, il faudra l'aide des cliniques privées dont le nombre va sûrement augmenter ces prochaines années.

Aujourd'hui, les officines françaises font face à d'importantes pénuries de médicaments, jamais vues en France. Cela touche notamment les antibiotiques, les corticoïdes et certains antidiabétiques. A terme, je pense que la situation se compliquera d'avantage notamment pour les patients atteints de pathologies chroniques afin d'avoir accès à leurs traitements vitaux. Pour éviter des pertes de chance de survie à cause du non accès aux soins, la France va devoir renégocier les molécules dites « anciennes » à la hausse pour rester compétitif. En effet, la politique de l'état ces dernières années était de négocier à la baisse pour pouvoir financer les nouvelles thérapies innovantes plus couteuses. Malheureusement aujourd'hui, on se rend compte qu'à force d'avoir trop négocié à la baisse, la France est restreinte sur certaines molécules importantes alors que nos voisins ne subissent pas le même sort.

Dans une vingtaine d'années, la France aura effectivement relocalisé certaines productions de médicaments, mais qui dit production en France ne dit pas que les

brevets appartiennent à l'état. Je pense que dans 20 ans, la France aura été contrainte de changer son système de santé et devra passer à une forme plus libérale avec des assurance de santé couteuse pour les adhérents. Le système de santé français devra être repensé, des économies devront être faite afin de pouvoir financer de nouveaux hôpitaux, de nouveaux praticiens et redynamiser ce secteur. Il est possible que dans une vingtaine d'année, le système français, trop généreux payant les arrêts maladies et la plupart des soins le soit de moins en moins. Cette tendance est déjà observable avec la baisse du remboursement des soins dentaires et le déremboursement de certains médicaments. Si la France veut continuer à soigner sa population, elle va devoir augmenter considérablement les prix d'achat et les prix de vente des molécules indispensables.

Prenons l'exemple d'un antidiabétique, le semaglutide ou comme nom de princeps Ozempic ou Wegovy. Ce médicament est facturé par un pharmacien à l'assurance maladie 80 euros environ quand en Angleterre il est vendu autour de 140 livres sterling soit 164 euros environ. Ce médicament très innovant, permettant même de perdre du poids est en rupture en France très souvent ces derniers temps. De plus ce médicament est détourné de son usage pour lequel il a reçu son agrément pour un usage d'amaigrissant. A terme, si la France n'augmente pas ses prix, les français n'auront plus accès à l'innovation voir aux molécules dites anciennes. Le Semaglutide existe maintenant en Angleterre sous le nom de marque Wegovy et est utilisé pour maigrir. Il est compliqué de se projeter dans 20 ans avec cette molécule assez récente mais s'il n'est pas observé d'effets secondaires graves, alors ce traitement pourrait aider des milliers de personnes à maigrir et ainsi permettant une protection vis-à-vis du diabète. Le problème de ce traitement est qu'il ne force pas vraiment les gens à changer leurs habitudes alimentaires. Tant que la population n'aura pas compris que le premier traitement du diabète et d'autres pathologies est le sport, la bonne alimentation, alors ces cas continueront à augmenter.

Les professions de santé aussi sont en crise. Le nombre de praticien ne cesse de baisser alors que la population générale et le nombre de malades eux augmentent. Il n'a jamais été aussi compliqué pour un patient de trouver un médecin généraliste ou dans notre cas un diabétologue. Les temps d'attentes pour avoir un rendez-vous étant très long, le diabète une maladie silencieuse, le nombre de patient se faisant dépister à temps faiblit tandis que le nombre de cas compliqués augmente.

Prenons l'exemple de la profession de pharmacien qui elle aussi est en crise. La profession peine à recruter, n'intéresse plus les étudiants (plus de 1000 places vacantes en 2022) alors que le nombre de pharmacien partant en retraite lui ne baisse pas. Le métier est amené à prendre des compétences nouvelles et à effectuer de nouvelles missions (TROD, prescriptions d'antibiotiques, conseils). Dans un futur proche, alors que les entretiens thérapeutiques fait par les pharmaciens existent, je pense que ces derniers vont être généralisés et que le pharmacien va prendre une place de plus en plus grande dans le dépistage d'infections ainsi que dans l'aide à l'initiation de traitements chroniques. Avec la pénurie de médecin, le rôle du pharmacien sera bientôt dans le diagnostic de certaines petites pathologies mais aussi dans un rôle plus poussé au niveau de l'éducation thérapeutique. Si on prend le cas du diabète, le pharmacien sera amené à former le patient sur l'injection d'insuline, la prise de glycémie ou encore d'autres gestes. Aujourd'hui la plupart des patients sont formés par des médecins ou certains services hospitaliers, chose qui dans le futur n'existera plus par manque de temps.

Concernant les innovations dans le diabète, on voit apparaître énormément de nouvelles technologies dans beaucoup de paramètres du diabète. La thématique la plus importante à résoudre est la compliance et la diminution de charge mentale pour le patient. On observe qu'énormément d'études sortent actuellement avec des essais sur l'insuline par voie per os et il est possible que dans une vingtaine d'année, un laboratoire réussisse enfin à faire passer la barrière intestinale via une galénique révolutionnaire. (89) De plus, pour l'administration d'insuline, de nouvelles pompes plus intelligentes viendront étoffer le marché avec des algorithmes permettant aux patients de ne plus réfléchir sur la dose bolus à ajouter. Il sera fort possible que de vrai circuit en boucle fermée sans intervention humaine soit rapidement mis en place, au vu des progrès énormes de l'Intelligence artificielle. Mais toutes ces nouvelles technologies viennent poser le problème de la sécurisation des données patients. Les datas que ces appareils enregistrent sont disponibles sur des appareils et serveurs pouvant faire l'objet de piratages. Ces données sont des données patients, aidant au diagnostic et faisant donc partie du secret médical.

Ce sujet de thèse assez large ouvre une autre perspective. : les industries de santé œuvrent au bien-être de la population en cherchant des innovations dans un but

curatif et préventif. Mais ces industries cherchent avant tout une rentabilité, la maladie est leur fonds de commerce.

Les organismes payeurs en France ainsi que les autorités comme le ministère de la Santé organisent chaque année des dizaines de campagnes de prévention afin que la population générale soit en bonne santé et que les dépenses du fond de solidarité de la sécurité sociale soient le plus faible possible. On arrive donc à un point de rupture et à la question suivante : Jusqu'où peut aller l'innovation afin que cela bénéficie aux industries, aux organismes payeurs et aux patients ? En effet, trop de personnes en bonne santé voudraient dire moins de chiffre d'affaires pour les industries, donc moins de recherche et moins d'innovations. Si nous augmentons en termes de qualité l'hygiène de vie et thérapeutique d'un patient, comment compenser la perte de chiffre d'une industrie pharmaceutique pour éviter un déclin dans la recherche ? Cela voudrait dire aussi pour un professionnel de santé comme le pharmacien une rémunération et une mission de santé publique totalement différentes de celles que nous connaissons actuellement.

Limites

Pour ce travail, il faut expliquer les différentes limites qui ont été rencontrées. En premier lieu, nous sommes restés sur le marché du diabète et notamment beaucoup d'exemples ont été axés sur une catégorie médicamenteuse (insuline basale) par rapport aux nombreuses autres catégories existantes que compte cette pathologie.

De plus cette thèse s'axe sur l'industrie pharmaceutique et les outils que cette dernière développe. Il n'est pas étudié dans ce travail les politiques de santé publique établies dans l'intérêt d'un patient diabétique, les partenariats que l'industrie pharmaceutique peut faire avec des entités institutionnelles pour la prévention de la pathologie, l'amélioration de la prise en charge et la recherche.

Une des limites de la deuxième partie est le nombre trop grand d'évolutions et d'outils existants ou en cours d'étude pour les patients diabétiques et l'amélioration de leur quotidien. Il a donc fallu faire des choix et prendre les avancées en termes d'outils les plus révolutionnaires pour les patients.

Pour le questionnaire, concernant le volume des populations interrogées, il est relativement " limité " (VM Sanofi) ainsi que la catégorie de population interrogée qui

ne prend pas en compte tous les acteurs. De plus, les recherches de matériel patient proviennent principalement des trois plus grosses entreprises du secteur des insulines alors que d'autres laboratoires font peut-être autrement ou proposent d'autres innovations. De par mon expérience acquise chez Sanofi diabète et mes visites sur différents salons, j'ai pu me forger une idée sur les différents matériels établis par les entreprises ce qui m'a aidé à faire mes recherches sur cette thèse.

De plus nous nous sommes intéressées dans cette thèse qu'aux matériels dit « patient » et non aux autres catégories destinées aux médecins dans l'intérêt du patient. En effet, on ne parle pas de matériel « Produit » ou « environnement » qui aide le médecin à se former, connaître un produit ou obtenir des informations plus poussées sur l'environnement de la pathologie.

Un autre point sur lequel il est difficile d'obtenir des données fiables est l'impact des services de la stratégie « Beyond the pill » sur la croissance en part de marché d'un produit. En effet, si l'on prend l'exemple du marché de l'insuline, on a tendance à proposer des " écosystèmes connectés ou des outils produit/environnement/patient". Il est difficile de quantifier l'impact de l'offre de services sur la contribution au gain de parts de marché.

Cependant, sur ce point, une chose est sûre : ne pas proposer directement ce type de service relègue en mauvaise posture par rapport à ses concurrents qui proposent de facto des services associés à leurs produits. Enfin, la difficulté d'accès au remboursement des innovations et des services, malgré l'évolution des autorités françaises sur le sujet de la télémédecine, ne facilite pas l'accès au remboursement.

Conclusion

Le travail réalisé permet d'ouvrir une réflexion sur l'évolution du modèle économique de l'industrie pharmaceutique et la centrale place du patient. En effet, nous sommes aujourd'hui loin de l'époque des médicaments dits " blockbusters " (médicaments dont le chiffre d'affaires est supérieur à 1 milliard de dollars) durant laquelle l'industrie pharmaceutique pouvait capitaliser. Aujourd'hui nous sommes dans l'aire des génériques et autres biosimilaires avec l'apparition de nouveaux laboratoires (TEVA, SANDOZ...), mais aussi l'ère des nouvelles technologies avec la montée en puissance de nombreux laboratoires qui étaient auparavant de petites sociétés de

biotechnologie (comme Amgen, Moderna, BionTech, etc.), les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique sont confrontés à des défis de plus en plus importants. C'est pourquoi un nouveau modèle a émergé, celui de la stratégie " Beyond the pill ", qui permet aux laboratoires « historiques » de rester dans la course avec leurs concurrents, ou de faire préférer leurs produits aux génériques ou aux biosimilaires. Cette thèse a été axée sur le domaine du diabète et sur son marketing, deux domaines dans lesquels j'ai travaillé pendant plus d'un an.

La recherche bibliographique ainsi que les données générées par un questionnaire chez Sanofi France m'ont permis de tirer quelques conclusions concernant ma problématique initiale.

De plus, j'ai constaté qu'une dynamique assez différente des anciens modèles économiques classique se met en place dans les industries pharmaceutiques pour ne plus être de " simples " fabricants de médicaments, mais des fournisseurs de solutions complètes. Les laboratoires sont à la recherche de la nouvelle technologie manquante à leurs portefeuilles.

Selon les répondants et la littérature, l'avenir sera en faveur des entreprises qui ajoutent de la valeur à leurs produits par le biais de services associés, ce qui fonctionne d'autant plus pour des marchés comme des maladies chroniques où la charge mentale du patient est présente au quotidien. Il est apparu dans cette thèse un fort besoin en termes d'accompagnement de la part des patients et des PDS, permettant aux industriels de se différencier et d'aller en plus chercher une croissance pour leurs produits.

Cependant, quelques nuances restent à apporter du côté de l'industrie pharmaceutique, mais aussi du côté des clients (patients et professionnels de santé). En effet, pour l'industrie, malgré le fait que cette stratégie semble devenir une étape obligatoire, de nombreux problèmes peuvent en retarder la mise en œuvre. En particulier, les difficultés à quantifier l'impact de ces stratégies sur les revenus engendrés, ce qui n'aide pas à obtenir un budget opérationnel de la part des comités de direction. Néanmoins, ne pas adopter cette stratégie, sur le marché du diabète par exemple, nous conduira avec certitude à nous retrouver en mauvaise position derrière des concurrents qui y investissent.

Il est très difficile pour les industriels de promouvoir des nouveaux services comme les solutions connectées auprès des autorités de santé, en dépit de nombreux échanges avec elles. Or, si l'on s'intéresse aux clients finaux de cette stratégie, à savoir les patients et les professionnels de santé, on constate que leur perception est toute autre. En effet, pour eux, l'offre de services et de solutions semble assez complète. Mais malgré cette offre complète, la demande d'outils notamment à destination des patients est croissante et l'industrie doit dorénavant pour répondre aux besoins être plus à l'écoute des problématiques hors thérapeutique des patients.

En conclusion, l'industrie pharmaceutique est un secteur unique à bien des égards, c'est l'une des industries qui lutte afin d'apporter le plus possible de valeurs aux produits qu'elle propose déjà. Le marketing permet de comprendre et d'identifier les besoins et de fournir des informations différenciées entre patients et prescripteurs. D'un côté, l'industriel apporte des informations sur les paramètres produits afin d'aider le PDS à faire son choix, de l'autre coté (patient), l'industriel l'aide dans son « éducation » par rapport au diabète.

Je profite de cette conclusion pour remercier encore une fois toutes les personnes impliquées dans ce travail.

Bibliographie

1. Lee SH, Yoon KH. A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. *Diabetes Metab J.* sept 2021;45(5):629-40.
2. Les 100 ans de l'insuline [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.lillydiabete.fr/100-ans-Insuline>
3. Pr Pinget M, Pr Gerson M. Le diabète ; mieux le comprendre pour mieux le vivre. John Libbey et CEED. 2022.
4. Dépenses imputé au diabète par l'assurance maladie en 2021 [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021_fiche_diabete.pdf#:~:text=Sur%20les%20185%20milliards%20d%27euros%20de%20d%C3%A9penses%20tous,778%20millions%20d%27euros%20pour%20les%20d%C3%A9penses%20hospitali%C3%A8res%20%288%25%29
5. Ricordeau P, Weill A, Vallier N. Prévalence et coût du diabète en France métropolitaine : quelles évolutions entre 1998 et 2000 ? octobre-décembre 2002 [Internet]. *La revue de l'assurance maladie.* [cité 17 sept 2023]; Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2002-12_cout-diabete-france_revue-medicale-assurance-maladie-2002-4_assurance-maladie.pdf
6. Lubbe wendy, Wenzel M. Why Services are the Next Blockbuster. *Pharmafocus.* [cité 20 nov 2022]; Disponible sur: https://www.executiveinsight.ch/application/files/2115/2101/8295/Executive_Insight_Series_Going_Beyond_The_Pill.pdf
7. Montalban M. La financiarisation des Big Pharma. De l'insoutenable modèle blockbuster à son dépassement ? *Savoir/Agir.* 2011;16(2):13-21.
8. Carroll S. Goodbye blockbuster medicines; hello new pharmaceutical business models. *Pharm J.* 2009;
9. Quéré RL. Med it up. 2021 [cité 18 sept 2023]. La confiance dans l'industrie pharmaceutique dopée par la COVID. Disponible sur: <https://www.meditup.fr/2021/12/21/la-confiance-dans-l-industrie-pharmaceutique-dopee-par-le-covid/>
10. Loi Bertrand et loi anti-cadeaux : les dessous de la transparence - Le petit juriste [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lepetitjuriste.fr/loi-bertrand-et-loi-anti-cadeaux-les-dessous-de-la-transparence/>
11. Grimaldi A, Hartemann A. Guide pratique du diabète CAMPUS. Elsevier Health Sciences; 2019. 360 p.
12. Santé publique France. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
13. Jaïdane H, Sauter P, Sane F, Goffard A, Gharbi J, Hober D. Enteroviruses and type 1 diabetes: towards a better understanding of the relationship. *Rev Med Virol.* sept 2010;20(5):265-80.

14. Charles MA, Eschwège E, Bennett PH. [Non-insulin-dependent diabetes in populations at risk: the Pima Indians]. *Diabetes Metab.* nov 1997;23 Suppl 4:6-9.
15. Durlach V, Vergès B, Al-Salameh A, Bahougne T, Benzerouk F, Berlin I, et al. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. *Diabetes Metab.* nov 2022;48(6):101370.
16. Gauthier JF. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes - ScienceDirect. juin 2005;31:233-41.
17. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph Lab.* 1 mai 2018;2018(502):26-32.
18. Féry F, Paquot N. [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. *Rev Med Liege.* 2005;60(5-6):361-8.
19. Vamberge A. Le diabète gestationnel. Référentiel élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et par la Société francophone du diabète (SFD) – 2010. [cité 24 déc 2022]; Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_diab_ge_stationnel.pdf
20. Fajan S s., Bell G i., Bowden D w., Halter J b., Polonsky K s. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Diabet Med.* 1996;13(S6):90-5.
21. Gariani K, Hagon-Traub I. Diabète de type 1 ou 2 ? ou autre ? *Rev Med Suisse.* 3 juin 2009;206(22):1248-53.
22. Dr Brailaird O. Le diabète de type 2, Les hôpitaux universitaires de Genève [Internet]. 2017 [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://cmapspublic3.ihmc.us/rid=1S4K0YVJW-10680R-K4M/HUG%20diab%C3%A8te%20de%20type%20II.pdf>
23. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract.* sept 2021;50(9):628-32.
24. Lee S, Liu T, Zhou J, Zhang Q, Wong WT, Tse G. Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study. *Acta Diabetol.* févr 2021;58(2):171-80.
25. Ardigo S, Philippe J. Hypoglycémie et diabète, la revue médicale Suisse [Internet]. *La revue médicale suisse*; 2008 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/574885/4562320/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2008-22s_sa02_art02.pdf
26. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* mai 2017;101(3):587-606.
27. Ben Yemna H, Fatma C, Mouelhi Y, Khessairi N. États hyperosmolaires au cours des cétooses diabétiques : particularités clinicobiologiques et facteurs prédictifs. *Ann Endocrinol.* 1 sept 2020;81(4):450.
28. Orban JC, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation.* 1 déc 2008;17(8):761-7.

29. Jeandidier N. Cours sur la sémiologie du diabète à la Faculté de pharmacie de Strasbourg. 2020.
30. Hartemann A, Lozeron P. Les neuropathies périphériques chez les diabétiques [Internet]. MCED vol 54; 2015 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2015/15_jndes_hartemann.pdf
31. Hartemann A, Attal N. La polyneuropathie diabétique douloureuse [Internet]. Médecine Clinique endocrinologie & diabète; 2012 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: https://www.s fendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/CEEDMM/JNDES2012/jndes%20hartemann%20f.pdf
32. Bonnet F. Le risque cardiovasculaire du diabétique : les évidences. Bull Académie Natl Médecine. 1 mai 2018;202(5):887-95.
33. Robert JJ. Diabète de type 1 : diagnostic, traitement par l'insuline, équilibre glycémique et complications. Rev Francoph Lab. 1 févr 2009;2009(409, Supplément 1):19-21.
34. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Recommandations Diabète de type 1. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html>
35. Pradignac A. Cours diabète et nutrition à la Faculté de pharmacie de Strasbourg. 2020.
36. Schni Kert V. Cours de pharmacologie du diabète à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg. 2020.
37. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 – 2021. Médecine Mal Métaboliques. déc 2021;15(8):781-801.
38. Bastiaens H, Benhalima K, Cloetens H, Feyen L, Nobels F, Sunaert P, et al. Diabète sucré de type 2 Recommandations de Bonne Pratique.
39. Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. Médecine Mal Métaboliques. 1 janv 2009;3(1):48-54.
40. Davidson MB, Peters AL. An Overview of Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Med. 1 janv 1997;102(1):99-110.
41. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab. avr 2021;46:101102.
42. Marre M, Bouzidi A, Poulter N, Buse J, Monk-Hansen T, Stephen C B, et al. Risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2 avec ou sans antécédents d'événements cardiovasculaires : une analyse de l'étude LEADER. Ann Endocrinol. sept 2017;78(4):398.
43. Études cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque : conclusions et impact des essais publiés en 2017-2018 - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255719300616>
44. Bertoglio J, Martineau C. Regard nouveau sur les glucides pour la pratique en Diabétologie. Médecine Mal Métaboliques. oct 2017;11(6):564-5.

45. Giusti V. Chirurgie du diabète: provocation ou réalité [Internet]. La revue médicale suisse; 2010 [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/525555/4272046/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2010-42s_sa05_art05.pdf
46. Halimi S, Andreelli F. Chirurgie bariatrique : bénéfiques au-delà du poids et du diabète. Médecine Mal Métaboliques. 1 déc 2019;13(8):667-76.
47. LEEM. Comment améliorer l'observance des traitements ? [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/comment-ameliorer-l-observance-des-traitements?q=diab%C3%A8te&hPP=5&idx=questions&p=2>
48. IMS health. Améliorer l'observance Traiter mieux et moins cher [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://crip-pharma.fr/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>
49. Aliotta SL, Vlasnik JJ, Delor B. Enhancing adherence to long-term medical therapy: a new approach to assessing and treating patients. Adv Ther. 2004;21(4):214-31.
50. Sabaté E, World Health Organization, éditeurs. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
51. Postel-Vinay N, Reach G, Eveillard P. Observance et nouvelles technologies : nouveau regard sur une problématique ancienne. médecine/sciences. 1 août 2018;34(8-9):723-9.
52. Doctissimo. Doctissimo. 2018 [cité 26 sept 2023]. Un pilulier connecté conçu par une start-up française. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/medicaments/news/un-pilulier-connecte-concu-par-une-start-up-francaise>
53. Rapport sur le marché de la surveillance de la glycémie en Europe | Taille, part, croissance et tendances (2022-27) [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/europe-blood-glucose-monitoring-market-industry>
54. Autosurveillance de la glycémie [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/autosurveillance-glycemie>
55. Accu-Chek® [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Accu-Chek Guide. Disponible sur: <https://www.accu-chek.fr/lecteurs-de-glycemie/guide>
56. Capteur de Glucose | Appareils pour Mesurer la Glycémie en Continu [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/mesure-du-glucose-en-continu>
57. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA. 24 janv 2017;317(4):371-8.
58. Galindo RJ, Migdal AL, Davis GM, Urrutia MA, Albury B, Zambrano C, et al. Comparison of the FreeStyle Libre Pro Flash Continuous Glucose Monitoring (CGM) System and Point-of-Care

Capillary Glucose Testing in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal-Bolus Insulin Regimen. *Diabetes Care*. nov 2020;43(11):2730-5.

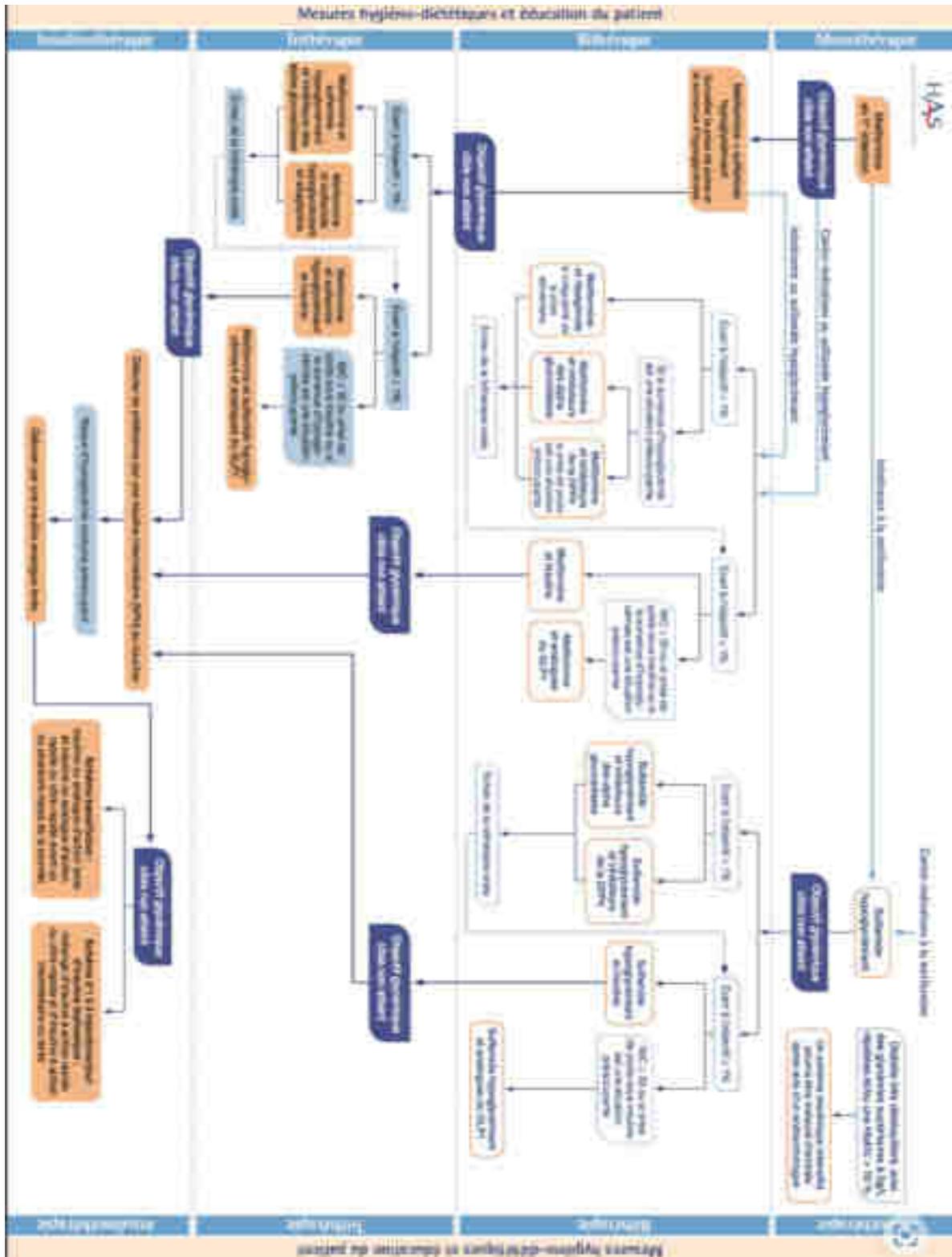
59. Durain D, Vannier A, Desserprix A. DES PATIENTS VIVANT AVEC UN DIABÈTE TRAITÉS PAR POMPE À INSULINE EXTERNE PORTABLE ET/OU UTILISANT LA MESURE CONTINUE DE GLUCOSE. 2022;
60. La pompe à insuline | Diabète Québec [Internet]. 2014 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/le-diabete/la-gestion-du-diabete/technologies/la-pompe-a-insuline/>
61. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 18 juill 2013;369(3):224-32.
62. Medtronic. Le système MiniMed™ 780G avec capteur Guardian™ 4 et cathéter Medtronic Extended [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://resources.cloud.medtronic-diabetes.com/sites/prd/files/documents/2022-05/uc202120343fb_780g-g4_startright_pat-bro_a4_hr.pdf
63. Medtronic Diabete Belgique [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Système MiniMed™ 780G. Disponible sur: <https://www.medtronic-diabetes.com/fr-BE/therapie-par-pompe-a-insuline/systeme-minimed780g>
64. LEEM. « Médicament service » : un modèle à créer ? [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/medicament-service-un-modele-creer?q=diab%C3%A8te&hPP=5&idx=questions&p=0>
65. Heinemann L, Schnell O, Gehr B, Schloot NC, Görgens SW, Görger C. Digital Diabetes Management: A Literature Review of Smart Insulin Pens. *J Diabetes Sci Technol*. mai 2022;16(3):587-95.
66. fédération française des diabétiques. LES PREMIERS STYLOS À INSULINE CONNECTÉS REMBOURSÉS DEPUIS LE 28 MARS 2022 ! [cité 22 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/les-premiers-stylos-a-insuline-connectes-rembourses-depuis-le-28-mars-2022>
67. K'Watch Glucose [Internet]. PKVitality. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pkvitality.com/ktrack-glucose/>
68. Partenariats F. Futura. [cité 27 sept 2023]. Une montre connectée pour suivre son diabète en temps réel ! Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/tech/actualites/jeunes-pousses-montre-connectee-suivre-son-diabete-temps-reel-94998/>
69. HAS. Haute Autorité de Santé. [cité 28 sept 2023]. Santé mobile : des applications de qualité. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3106528/fr/sante-mobile-des-applications-de-qualite
70. Le Lab esanté. Santé mobile et connectée : usages, attitudes et attentes des malades chroniques – lelabesante [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://lelabesante.com/sante-mobile-et-connectee-usages-attitudes-et-attentes-des-malades-chroniques/>
71. ECHEMI [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Diabetes Drugs Market Competitive Landscape - ECHEMI.com. Disponible sur: <https://www.echemi.com/cms/128341.html>

72. Bustinza OF, Vendrell-Herrero F, Baines T. Service implementation in manufacturing: An organisational transformation perspective. *Int J Prod Econ.* 1 oct 2017;192:1-8.
73. Mattke S, Klautzer L, Mengistu T. Medicines as a Service. *Rand Health Q.* 1 juin 2012;2(2):13.
74. Wenzel M, Henne N, Zöllner Y. Beyond the pill: The move towards value-added services in the pharmaceutical industry. *J Med Mark.* 1 mai 2014;14(2-3):91-8.
75. Halpin D, Banks L, Martello A. Working together to go 'beyond the pill': building a virtuous network of collaborators. *BMJ Innov.* janv 2016;2(1):1-3.
76. Laws D. What Value Does the Pharmaceutical Industry Bring to Health Care? *J Creat Value.* 1 mai 2015;1(1):79-90.
77. Jain SH. How Pharma Can Offer More than Pills.
78. Adams. Le moment Netflix de Novartis ? Un Big Pharma lance un nouveau centre de vidéos à la demande pour stimuler l'engagement numérique avec les médecins. *Fierce Pharma* [Internet]. [cité 22 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/marketing/novartis-netflix-moment-big-pharma-launches-new-demand-video-hub-boost-digital-engagement>
79. Mazière. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 27 sept 2023]. Doliprane, meilleure image de marque en France. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/doliprane-meilleure-image-de-marque-en-france>
80. Mont OK. Clarifying the concept of product–service system. *J Clean Prod.* 1 juin 2002;10(3):237-45.
81. ANSM. Charte pour la communication et la promotion des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) [Internet]. 2014 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/12/f0175469fbeb1ea62b6e648a88b67fde-2.pdf>
82. HAS. Description de la régulation de la promotion des produits de santé - 2013. *janv 2013*;2.
83. Roche Diabète. Accu-Chek®. [cité 28 sept 2023]. Gluci-Chek. Disponible sur: <https://www.accu-chek.fr/applications-mobiles/gluci-chek>
84. NovoNordisk. Outils et services - Diabete.fr [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.diabete.fr/vivre-avec-diabete/outils-services/>
85. Sanofi. Sanofi diabète Banque de données [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sanofi-diabete.fr/>
86. NovoNordisk. Les recettes à la carte | diabete.fr [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://parcours.diabete.fr/les-recettes-a-la-carte>
87. What is Quantitative Data? How to Collect and Analyze It | FullStory [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.fullstory.com/quantitative-data/>
88. IDF. Fédération internationale du diabète. [cité 28 sept 2023]. De nouvelles estimations indiquent que plus de 1,3 milliard de personnes pourraient être atteintes de diabète d'ici à 2050. Disponible sur: <https://idf.org/fr/news/gbd-estimates-2021/>

89. Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* mai 2021;175:108820.

Annexes :

Annexe 1 : La stratégie thérapeutique selon la HAS



Annexe 2 : Questionnaire soumis aux visiteurs médicaux de Sanofi

1. **De manière générale, êtes-vous satisfaits de tous les types de contenus développés actuellement (print, digital, produits, environnement) ?**

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

2. **Quelle thématique de contenu attire le plus vos pds lors de votre visite ?**

- Produit
- Environnement
- Patient

3. **Etes-vous satisfaits du nombre de contenus proposés pour le patient :**

- oui tout à fait
- non il n'y en a pas assez
- non il y en a beaucoup trop

4. **Quel type de matériel est le plus demandé/apprécie par vos PDS pour les patients ?**

- Vidéos
- Outils papiers
- Applications mobiles
- Podcasts

5. **Citez un outil existant qui a été le plus apprécié pour les patients**
.....

6. **Quel est votre réseau ?**

- KD
- ENDO

Nom : Tenenbaum Prénom : Victor

**DIABETE : LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET LES MOYENS MIS EN
ŒUVRE PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE POUR LES PATIENTS**

Soutenu le 22/01/2024 à la faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

Le diabète est un des plus grands défis du XXIème siècle pour le monde. En 2019, on estime qu'environ 463 millions de personnes dans le monde était atteinte de diabète et que si rien n'est fait, ce chiffre passera à 700 millions en 2045. Le mode de vie sédentaire des populations des pays développés et la mauvaise alimentation sont deux grands facteurs environnementaux d'apparition du diabète de type 2. Le diabète de type 1 lui est d'origine génétique. Cette pathologie silencieuse entraîne énormément de complications microvasculaires (rétinopathie, neuropathie) mais aussi macrovasculaires (AVC, infarctus). Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique est plutôt complet et les industriels se tournent désormais vers les nouvelles technologies. L'intérêt de ces entreprises d'utiliser ce qu'on appelle aujourd'hui la stratégie Beyond the pill est double : améliorer la qualité de vie des patients et permettre d'augmenter la rentabilité d'un produit en investissant sur une technologie ou des services. Les patients atteints de diabète bénéficiant le plus de ce type de stratégie sont ceux sous insuline. Ces patients sont ceux qui ont le traitement le plus contraignant et dont la charge mentale sera la plus lourde. De nos jours, pour le confort du patient mais aussi pour permettre l'allongement de l'espérance de vie, les industriels investissent dans des technologies comme le capteur de glucose en continu, la pompe à insuline ou des stylos connectés. L'industrie pharmaceutique a une relation spéciale avec le praticien car elle ne peut accéder au client final (le patient). D'ailleurs, les actions menées par cette dernière pour atteindre le patient devra passer d'abord par le praticien. Ces actions peuvent être simples mais permettent d'améliorer le quotidien de tous et certaines thématiques comme l'éducation thérapeutique et la compliance.

MOTS-CLÉS

Diabète –Stratégie Beyond the pill–Outils connectés – Insuline

Directeur de Thèse : Dr Van Overloop Bruno