

ABRÉVIATIONS	9
RÉSUMÉ	12
SUMMARY	16
INTRODUCTION	19
1. PEPTIDES ET PROTÉINES.....	20
2. LA VOIE ORALE.....	25
2.1. <i>Barrière enzymatique</i>	26
2.2. <i>Barrière muqueuse</i>	27
2.3. <i>Barrière physique</i>	28
2.3.1. La voie transcellulaire.....	29
2.3.1.1. Transport facilité.....	30
2.3.2. La voie paracellulaire.....	31
3. STRATÉGIES ACTUELLES EN VUE D'AUGMENTER LA BIODISPONIBILITÉ DES PEPTIDES ET PROTÉINES	32
3.1. <i>Modifications chimiques et structurelles</i>	32
3.2. <i>Utilisation de promoteur d'absorption</i>	34
3.3. <i>Les inhibiteurs enzymatiques</i>	35
3.4. <i>Bioadhésion</i>	36
3.5. <i>Encapsulation</i>	39
3.5.1. Emulsions	39
3.5.2. Liposomes.....	40
3.5.3. Hydrogels	40
3.5.4. Systèmes particulaires solides.....	41
3.5.4.1. PLGA	43
3.5.4.2. PLA.....	45
3.5.4.3. Poly- ϵ -caprolactone.....	46
3.5.4.4. Poly(cyanoacrylate d'alkyl)	47
3.5.4.5. Acide acrylique	48
3.5.4.6. Alginates	48
3.5.4.7. Amidon	49
3.5.4.8. Chitosan	49
3.5.4.8.1. Modifications du chitosan	53
3.5.4.9. Particules lipidiques.....	54
3.5.4.9.1. Production par émulsion chaude	54
3.5.4.9.2. Production par homogénéisation à haute pression	54
3.5.4.9.3. Production par émulsion de solvants avec évaporation	55
3.5.4.9.4. Production par émulsion de solvants avec diffusion.....	55
3.5.4.9.5. Production par utilisation de fluide supercritique.....	56
3.5.4.9.6. Libération de la protéine	56
3.5.4.9.7. Administration orale de particules lipidiques.....	57
3.5.4.10. Paramètres influençant la biodisponibilité des systèmes particulaires solides	59
3.5.4.10.1. Effet de la taille des particules	59
3.5.4.10.2. Propriétés de surface	60
3.5.4.10.3. Relargage <i>in vitro</i>	61
4. FORMULATIONS COMMERCIALISÉES, EN PHASE DE DÉVELOPPEMENT OU EN PHASE CLINIQUE	61
4.1. <i>Peptelligence™</i>	62
4.2. <i>Transient permeability enhancer (TPE™)</i>	62
4.3. <i>Eligen®</i>	62
4.4. <i>Axcess™</i>	63
4.5. <i>Robotic pill</i>	63
5. APPROCHE GÉNÉRALE DU TRAVAIL	64

MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	68
1. MATÉRIELS	69
2. MÉTHODES.....	71
2.1. <i>Préparation des nanoparticules de chitosan et HTCC contenant de l'insuline ou du CMS</i>	71
2.2. <i>Préparation des cSLN contenant de l'insuline ou du CMS</i>	72
2.3. <i>Dosage de l'insuline.....</i>	73
2.4. <i>Dosage du CMS</i>	73
2.4.1. <i>Préparation des échantillons.....</i>	73
2.4.2. <i>Dosage de la colistine.....</i>	74
2.5. <i>Efficacité d'encapsulation et charge effective dans les nanoparticules de chitosan et HTCC</i>	75
2.6. <i>Efficacité d'encapsulation dans les cSLN</i>	75
2.7. <i>Analyse de taille et du potentiel zéta</i>	76
2.8. <i>Microscopie électronique à transmission</i>	76
2.9. <i>Evaluation de la bioadhésion</i>	76
2.10. <i>Stabilité envers les enzymes digestives</i>	77
2.11. <i>Agrégation en milieu acide.....</i>	77
2.12. <i>Etudes de dissolution in vitro.....</i>	78
2.12.1. <i>Chitosan et HTCC</i>	78
2.12.2. <i>cSLN</i>	78
2.13. <i>Evaluation de l'intégrité de l'insuline après formulation.....</i>	79
2.13.1. <i>Extraction de l'insuline</i>	79
2.13.1.1. <i>Chitosan/HTCC.....</i>	79
2.13.1.2. <i>cSLN</i>	79
2.13.2. <i>Test fonctionnel de l'insuline.....</i>	80
2.14. <i>Culture cellulaire.....</i>	80
2.15. <i>Etude du transport sur une monocouche cellulaire de co-culture Caco-2/HT29</i>	81
2.16. <i>Evaluation in vivo de différentes formulations.....</i>	82
2.16.1. <i>Les animaux de laboratoire</i>	82
2.16.2. <i>Gélule gastrorésistante.....</i>	82
2.16.3. <i>Evaluation de l'efficacité in vivo de différentes formulations</i>	83
RÉSULTATS ET DISCUSSION	85
1. CARATÉRISATION PHYSICO-CHIMIQUE ET ÉTUDE IN VIVO.....	86
1.1. <i>Chitosan et HTCC</i>	86
1.1.1. <i>Insuline</i>	86
1.1.1.1. <i>Distribution de taille</i>	86
1.1.1.2. <i>Potentiel zéta.....</i>	89
1.1.1.3. <i>Efficacité d'encapsulation.....</i>	91
1.1.1.3.1. <i>Influence du diamètre des particules</i>	91
1.1.1.3.2. <i>Influence de la quantité d'insuline initiale</i>	91
1.1.1.3.3. <i>Influence de la quantité de TPP.....</i>	93
1.1.1.4. <i>Evaluation de la mucoadhésion</i>	93
1.1.1.5. <i>Etude de dissolution</i>	95
1.1.1.6. <i>Stabilité en présence d'enzymes digestives.....</i>	102
1.1.1.7. <i>Test fonctionnel de l'insuline.....</i>	103
1.1.1.8. <i>Evaluation du passage in vitro sur une monocouche cellulaire</i>	104
1.1.1.9. <i>Conclusions</i>	107
1.1.2. <i>Colistiméthate de sodium</i>	108
1.1.2.1. <i>Caractérisation des nanoparticules</i>	108
1.1.2.2. <i>Etude de dissolution</i>	110
1.1.2.3. <i>Evaluation du passage in vitro sur une monocouche cellulaire</i>	111
1.2. <i>cSLN</i>	113

1.2.1.	Insuline	113
1.2.1.1.	Formulation des cSLN	113
1.2.1.2.	Caractérisation des cSLN.....	117
1.2.1.3.	Evaluation de la mucoadhésion	120
1.2.1.4.	Stabilité des cSLN en milieu acide.....	121
1.2.1.5.	Etude de dissolution	123
1.2.1.6.	Stabilité en présence d'enzymes digestives.....	126
1.2.1.7.	Test fonctionnel de l'insuline.....	128
1.2.1.8.	Evaluation du passage <i>in vitro</i> sur une monocouche cellulaire	129
1.2.1.9.	Conclusions.....	131
1.2.2.	Colistiméthane de sodium	132
1.2.2.1.	Caractérisation des nanoparticules	132
1.2.2.2.	Etude de dissolution	134
1.2.2.3.	Evaluation du passage <i>in vitro</i> sur une monocouche cellulaire	135
2.	ETUDE IN VIVO.....	136
2.1.	<i>Gélule gastrorésistante</i>	137
2.2.	<i>Etude in vivo préliminaire</i>	137
2.3.	<i>Etude in vivo</i>	140
2.4.	<i>Conclusions</i>	145
	CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES	146
	BIBLIOGRAPHIE	149
	ANNEXES	173