



Stabilité thermique de l'insuline humaine

Contexte

Le diabète est une catastrophe sanitaire mondiale en constante augmentation, et qui devrait toucher 1,3 milliard de personnes d'ici à 2050 (1). Selon les prévisions, la prévalence du diabète devrait augmenter encore plus fortement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Entre 2000 et 2019, les taux de mortalité due au diabète standardisés selon l'âge ont augmenté de 3 %. Dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, le taux de mortalité dû au diabète a augmenté de 13 % (2). Parmi les personnes atteintes de diabète dans le monde, environ 9 millions vivent avec un diabète de type 1 et nécessitent de l'insuline (3). De plus, alors qu'environ 60 millions de personnes atteintes d'un diabète de type 2 ont besoin d'insuline pour obtenir un contrôle optimal de la glycémie, seulement 50 % d'entre elles environ ont accès à ce médicament (4).

L'insuline a été découverte en 1921, administrée pour la première fois à un patient en 1922 et intégrée à la Liste modèle des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) dès la première publication de cette Liste en 1977 (5). Dans de nombreux pays, l'accès à l'insuline et aux technologies de santé associées est limité et, même lorsque celles-ci sont disponibles, elles sont souvent inabordables. Ce manque d'accessibilité pourrait notamment s'expliquer par une évolution importante de la structure du marché de l'insuline, sous l'effet de l'introduction et de l'utilisation croissante d'analogues de l'insuline, plus chers, depuis les années 2000. Les données actuelles indiquent que les analogues de l'insuline n'offrent au mieux que des avantages marginaux par rapport à l'insuline humaine, en termes de résultats cliniques. De plus, sur certains marchés, il est possible que la baisse de la demande d'insuline humaine qui a suivi cette évolution ait fait monter son prix, la rendant encore moins

abordable. Ces changements sont susceptibles de perturber davantage l'approvisionnement mondial en insuline humaine, limitant ainsi sa disponibilité pour les systèmes de santé et les personnes diabétiques qui ne peuvent pas se permettre d'acheter des analogues de l'insuline plus onéreux. Pris ensemble, ces facteurs font peser de lourdes contraintes sur la capacité des systèmes de santé à assurer un accès universel à l'insuline. Ces défis ne se limitent pas aux pays à faible revenu, puisque même des pays à revenu élevé ont signalé des cas d'auto-rationnement de l'insuline chez des personnes diabétiques pour réduire les coûts, entraînant de graves conséquences pour la santé (6).

Pacte mondial de l'OMS contre le diabète

Pour répondre au fardeau croissant du diabète dans le monde, l'OMS a lancé le Pacte mondial contre le diabète. L'objectif de ce Pacte mondial est de réduire le risque de diabète et de veiller à ce que toutes les personnes chez qui un diabète a été diagnostiqué aient accès à un traitement et à des soins équitables, complets, abordables et de qualité (7). Ces objectifs seront atteints grâce à six axes de travail, dont l'un porte sur l'amélioration de l'accès aux médicaments essentiels contre le diabète, y compris l'insuline, et aux technologies sanitaires qui y sont associées. En 2021, la Soixante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA74.4 intitulée : « Réduire la charge des maladies non transmissibles en renforçant la prévention et la maîtrise du diabète ». Cette résolution a identifié le manque d'accessibilité financière des insulines comme l'un des principaux obstacles à l'accès (8).

La stabilité de l'insuline humaine dépend de plusieurs facteurs environnementaux (par exemple, la pureté, le pH, l'humidité, les changements apportés à la structure primaire de la molécule d'insuline et les substances ajoutées pour améliorer ou prolonger l'absorption de l'insuline). Elle est particulièrement sensible aux températures ambiantes élevées ou basses, à la lumière du soleil et à une utilisation au-delà de la date de péremption, ainsi qu'à une durée d'utilisation excessive une fois le flacon ouvert ou entamé (9-11).

L'exposition à des températures élevées pendant une période prolongée provoque généralement une dénaturation, due à des changements de conformation irréversibles et à la formation de fibrilles d'insuline (11). Toutefois, les fluctuations de température peuvent ne pas provoquer d'agrégation irréversible des molécules d'insuline, à la différence d'un chauffage continu (12).

Les autorités de réglementation soulignent que l'insuline humaine est sensible à la température et qu'elle doit être protégée à la fois de la chaleur et du gel. Ainsi, les spécifications des fabricants indiquent que les flacons et les cartouches d'insuline non ouverts

doivent être conservés à basse température, c'est-à-dire entre 2 °C et 8 °C, ce qui nécessite une réfrigération fiable. Une fois ouvert, un flacon ou une cartouche d'insuline peut être conservé à température ambiante et utilisé pendant environ quatre à six semaines (12). Cependant, de plus en plus de personnes atteintes de diabète résident dans des pays à revenu faible ou intermédiaire où les climats chauds ou tropicaux, les guerres et les catastrophes naturelles peuvent entraîner une exposition à des chaleurs extrêmes (13-15). Dans certaines de ces situations, l'accès à la réfrigération est faible ou inexistant. Dans ces conditions, il est essentiel d'aborder de façon nuancée la stabilité thermique de l'insuline.

Le présent document évalue les données probantes qui existent sur la stabilité thermique de l'insuline, et la manière dont les entreprises pharmaceutiques et les autorités sanitaires pourraient tirer parti de ces connaissances. Étant donné le manque de preuves pour affirmer la supériorité des analogues de l'insuline plus onéreux, l'insuline humaine est l'insuline de premier choix recommandée dans les lignes directrices de l'OMS et fait donc l'objet de la présente note (16).

Vue d'ensemble des données cliniques et non cliniques relatives à l'insuline conservée à des températures supérieures ou inférieures à celles recommandées par le fabricant

Une revue systématique Cochrane a utilisé deux sources d'information principales pour étudier cette question: des études publiées d'une part, et des données encore jamais publiées provenant de fabricants pharmaceutiques d'insuline humaine d'autre part (17). Parmi toutes les études de laboratoire publiées, il n'y a eu qu'un seul essai clinique pilote, de petite envergure (18). Par ailleurs, neuf, trois et quatre études ont examiné les conditions de stockage des flacons d'insuline, des cartouches/stylos d'insuline et des seringues d'insuline en plastique préremplies, respectivement. Dans l'ensemble, les publications ont révélé qu'il n'y avait pas de perte importante d'activité de l'insuline, dans les conditions et les températures de stockage étudiées. Ces données provenaient en grande partie de sociétés pharmaceutiques, car ce sont elles qui ont étudié la plus grande diversité de conditions de température et de stockage. Quatre fabricants ont

fourni des données inédites sur la stabilité thermique de l'insuline humaine, évaluant des insulines à action rapide ou intermédiaire. Les données relatives aux flacons et aux cartouches d'insuline étaient comparables d'un fabricant à l'autre. Selon ces données probantes, l'insuline ne présentait pas de perte d'activité cliniquement pertinente pendant jusqu'à six mois à 25 °C et jusqu'à deux mois à 37 °C. Les données faisant rapport sur l'aspect, les particules visibles ou la macroscopie, la matière particulaire, le zinc, le pH, le métacrésol et le phénol restaient conformes aux spécifications du fabricant. Aucune donnée n'était disponible sur les endotoxines bactériennes et la stérilité. Il n'y avait pas non plus de données disponibles concernant les conditions environnementales froides ou les pompes à insuline (17).

Procédures de préqualification disponibles pour mettre à jour les conditions de stockage

La préqualification des médicaments par l'OMS est un service fourni par l'OMS pour évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits médicaux (19). Si les produits sont conformes aux lignes directrices et aux réglementations en vigueur en matière de bonnes pratiques, et répondent aux normes d'innocuité, de qualité et d'efficacité, ils sont inscrits sur la liste OMS des produits préqualifiés. Cette liste est ensuite utilisée par les fournisseurs (tels que les agences des Nations Unies, les États Membres et les organisations non gouvernementales) lors de la sélection des médicaments à acheter et à distribuer dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Les produits biothérapeutiques, y compris leurs versions biosimilaires, sont des médicaments biologiques très complexes et l'évaluation réglementaire de ces produits selon des lignes directrices et des normes internationalement acceptables peut s'avérer difficile dans certains pays (20). Compte tenu du succès des produits biothérapeutiques et de leurs versions biosimilaires dans le traitement de nombreuses maladies chroniques qui mettent la vie en jeu, l'OMS a lancé en 2018 le premier projet pilote de préqualification pour le rituximab et le trastuzumab. D'autres produits biothérapeutiques et biosimilaires pour différents domaines thérapeutiques ont ensuite été invités par l'OMS à participer à la préqualification.

Les fabricants ont été invités à soumettre leurs dossiers pour l'insuline humaine au programme de préqualification des médicaments de l'OMS en 2020. L'objectif du programme destiné à préqualifier l'insuline humaine est de faciliter l'approbation des produits biothérapeutiques et biosimilaires à base d'insuline humaine de haute qualité à l'échelle nationale et, par conséquent, d'élargir la distribution de produits insuliniques de qualité garantie sur le marché mondial. Un autre objectif est d'élargir l'accès à l'insuline pour les personnes atteintes de diabète dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

La préqualification peut généralement se faire suivant l'une des deux procédures suivantes (21):

- l'évaluation complète des produits biothérapeutiques à base d'insuline humaine, ou de leurs versions biosimilaires, qui n'ont pas été homologués par des « autorités de réglementation rigoureuses » ; et
- l'évaluation abrégée des produits biothérapeutiques à base d'insuline humaine, ou de leurs versions biosimilaires, qui ont été approuvés par une « autorité de réglementation rigoureuse » et commercialisés dans le pays d'homologation.

Les premières insulines humaines ont été préqualifiées par l'OMS en septembre 2022 par le biais de la procédure d'évaluation abrégée, s'appuyant donc sur l'évaluation et les inspections réalisées par l'autorité de réglementation rigoureuse concernée (22). Toutefois, l'unité de préqualification de l'OMS - équipe d'évaluation des médicaments (PQT/MED) a uniquement évalué l'ensemble de données soumis pour mettre à jour la stabilité du produit. Les données fournies par le demandeur justifiaient le stockage du produit à des températures allant jusqu'à 30 °C pendant quatre semaines avant ouverture du flacon/de la cartouche. Ces conditions de stockage actualisées devraient permettre d'utiliser plus facilement ces médicaments essentiels préqualifiés dans des conditions de température difficiles où l'accès à des installations frigorifiques est limité. Ceci est particulièrement important pour les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Même si les produits préqualifiés par le biais de la procédure d'évaluation abrégée ont l'obligation d'être identiques, dans toutes leurs caractéristiques, aux produits approuvés par l'autorité de réglementation rigoureuse, les fabricants disposent d'une option supplémentaire s'ils veulent obtenir l'approbation de conditions de stockage

spécifiquement pour la préqualification, en soumettant des ensembles de données spécifiquement exigés pour la préqualification.

Les demandeurs ont également la possibilité de mettre à jour les conditions de stockage et la durée de conservation de leur produit en soumettant une

Bilan de la préqualification

L'objectif des études de stabilité est de récolter des données probantes sur la façon dont varie la qualité d'une substance ou d'un produit médicamenteux dans le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière, et d'établir une durée de conservation pour le produit pharmaceutique ainsi que des conditions de stockage recommandées (24). D'une manière générale, la ligne directrice Q1A(R2) « Essais de stabilité des nouvelles substances médicamenteuses et des nouveaux produits pharmaceutiques » de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), s'applique également aux produits biotérapeutiques. Cependant, l'activité de ces produits, dont les principes actifs sont généralement de grandes protéines et des polypeptides, est déterminée par leur conformation moléculaire et par des forces covalentes et non covalentes. Les produits biotérapeutiques sont donc particulièrement sensibles aux facteurs environnementaux tels que les variations de température, l'oxydation, la lumière, la teneur en ions et le cisaillement. Les études de

Conclusion

Une gestion optimale de la chaîne du froid de l'insuline humaine, depuis la fabrication jusqu'au point de distribution aux personnes atteintes de diabète, doit toujours être maintenue. Les personnes atteintes de diabète et ayant accès à une réfrigération fiable doivent suivre les recommandations des fabricants.

Dans beaucoup de systèmes de santé fragiles, notamment beaucoup de pays à revenu faible ou intermédiaire, les programmes de vaccination

version actualisée des produits qui ont été préqualifiés par le biais de la procédure d'évaluation complète. L'unité PQT/MED de l'OMS procède alors à l'évaluation de ces modifications conformément aux lignes directrices établies par l'OMS (23) et communique le résultat au demandeur.

stabilité, pour les produits biotérapeutiques, sont d'une importance capitale. Pour garantir le maintien de l'activité biologique et pour éviter la dégradation, des conditions strictes de stockage sont généralement nécessaires. Le thème Q5C de l'ICH, « Qualité des produits biotechnologiques: essais de stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie », fournit des orientations spécifiques pour les produits biotérapeutiques (25). Il n'existe pas d'essai de stabilité unique ou de paramètre unique permettant d'établir le profil de ces caractéristiques pour un produit biotérapeutique. Par conséquent, le profil de stabilité doit garantir que les modifications de l'identité, de la pureté et de l'activité du produit seront détectées (26). Au moment de la soumission, les méthodes analytiques utilisées dans le profil de stabilité doivent être validées. En outre, étant donné que le produit préqualifié s'adresse principalement à des patients vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, les principes détaillés dans le thème Q1F de la ligne directrice de l'ICH, « Ensemble de données de stabilité pour l'homologation dans les zones climatiques III et IV », doivent également être pris en considération, le cas échéant.

disposent souvent des meilleurs, ou des seuls, systèmes de chaîne frigorifique réfrigérés (27). L'OMS encourage à mieux intégrer la chaîne d'approvisionnement en produits de santé dans le stockage, la manipulation et la distribution des vaccins et des médicaments et produits de santé sensibles à la température non vaccinaux (28). Cette approche plus intégrée présente notamment comme avantages d'améliorer l'efficacité des systèmes grâce à l'utilisation optimale des ressources existantes, de réduire le risque de gaspillage, de rationaliser les

itinéraires de distribution, et de renforcer la spécialisation des professionnels de la chaîne d'approvisionnement.

Les études de stabilité sont essentielles pour déterminer la durée de conservation et les conditions de stockage des produits labiles tels que les produits biothérapeutiques. Le programme de préqualification répertorie les produits biothérapeutiques de qualité garantie qui sont particulièrement importants pour les pays à revenu faible ou intermédiaire, là où les conditions de stockage et la gestion de la chaîne du froid ne peuvent pas toujours être assurées. Dans ce contexte, les programmes de stabilité qui prennent également en compte les situations des pays à revenu faible ou intermédiaire peuvent changer la donne en ce qui concerne la disponibilité et l'accessibilité financière de médicaments essentiels d'importance vitale tels que l'insuline humaine.

Pour modifier les conditions de stockage d'un produit d'insuline humaine approuvé, le fabricant doit fournir des données justifiant d'actualiser les orientations relatives aux conditions de stockage. Pour ce faire, il doit notamment soumettre à l'unité PQT/MED de l'OMS des études à long terme réalisées en conditions réelles avec des lots d'insuline représentatifs du produit commercial proposé. Les

fabricants peuvent demander une révision de l'étiquette indicatrice de température qui fournit des données venant à l'appui des nouvelles allégations concernant les conditions de stockage.

De fait, des travaux de recherche et de développement sur la stabilité de l'insuline sont nécessaires pour que l'insuline humaine devienne plus largement disponible et plus abordable dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les chercheurs et les fabricants devraient être encouragés à produire et/ou à partager les données nouvelles et/ou existantes sur la stabilité de l'insuline et sur ses conditions de stockage aux températures plus élevées.

Toutefois, la responsabilité ultime de demander l'autorisation de modifier les conditions de stockage des insulines commercialisées ou des produits préqualifiés incombe exclusivement aux détenteurs des autorisations de mise sur le marché.

Les fabricants d'insuline humaine sont encouragés à contacter les autorités chargées de l'approbation des médicaments et à fournir des données de thermostabilité afin d'établir des recommandations de stockage plus pragmatiques pour l'insuline humaine.

Bibliographie

1. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402:203-34. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
2. Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>, accessed 9 October 2023).
3. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, Beran D. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021;64:2741-50. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8.
4. Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, Davies JI, Wild SH, Lipska KJ et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018-30: a microsimulation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:25-33. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30303-6.
5. WHO Model Lists of Essential Medicines [site web]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2023 (<https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>, accessed 9 October 2023).
6. Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 (<https://iris.who.int/handle/10665/348384>, accessed 9 October 2023).
7. Pacte mondial de l'OMS contre le diabète [site web]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2023 (<https://www.who.int/initiatives/the-who-global-diabetes-compact/>, accessed 9 October 2023).
8. Résolution WHA 74.4. Réduire la charge des maladies non transmissibles en renforçant la prévention et la maîtrise du diabète. Dans: Soixante-Quatorzième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, 24-31 mai 2021. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_R4-fr.pdf, consulté le 9 octobre 2023).
9. Pingel M, Volund A. Stability of insulin preparations. *Diabetes*. 1972;21:805-13. doi: 10.2337/diab.21.7.805.
10. Storvick WO, Henry HJ. Effect of storage temperature on stability of commercial insulin preparations. *Diabetes*. 1968;17:499-502. doi: 10.2337/diab.17.8.499.
11. Vimalavathini R, Gitanjali B. Effect of temperature on the potency & pharmacological action of insulin. *Indian J Med Res*. 2009;130:166-9.
12. Kaufmann B, Boule P, Berthou F, Fournier M, Beran D, Ciglenecki I et al. Heat-stability study of various insulin types in tropical temperature conditions: New insights towards improving diabetes care. *PLoS One*. 2021;16:e0245372. doi: 10.1371/journal.pone.0245372.
13. Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, Bosurgi R, Godlee F, Hancocks S et al. Call for Emergency Action to Limit Global Temperature Increases, Restore Biodiversity, and Protect Health. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:1134-7. doi: 10.1056/NEJMe2113200.
14. Ebi KL, Capon A, Berry P, Broderick C, de Dear R, Havenith G et al. Hot weather and heat extremes: health risks. *The Lancet*. 2021;398:698-708. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01208-3.
15. Quijal-Zamorano M, Martínez-Solanas È, Achebak H, Petrova D, Robine J-M, Herrmann FR et al. Seasonality reversal of temperature attributable mortality projections due to previously unobserved extreme heat in Europe. *The Lancet Planetary Health*. 2021;5:e573-e5. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00211-4.
16. Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 (<https://iris.who.int/handle/10665/272433>, accessed 9 October 2023).
17. Richter B, Bongaerts B, Metzendorf MI. Stabilité thermique et stockage de l'insuline humaine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11:CD015385. doi: 10.1002/14651858.CD015385.pub2.
18. Shaibi KA, Falata W, Sayes N, Shareef MA, Taweel MA, Abozenadah A et al. Storing insulin in a clay pot in the desert causes no loss of activity: a preliminary report. *Annals of Saudi Medicine*. 1999;19:547-9. doi:10.5144/0256-4947.1999.547.
19. Préqualification des médicaments par l'OMS [site web]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013 (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who>, consulté le 9 octobre 2023).
20. Pilot Prequalification of Biotherapeutic Products [site web]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2023 (<https://extranet.who.int/prequal/medicines/pilot-prequalification-biotherapeutic-products>, accessed 9 October 2023).
21. Human insulin [site web]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2023 (<https://extranet.who.int/prequal/medicines/human-insulin>, accessed 9 October 2023).
22. First human insulins prequalified [site web]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2022 (<https://extranet.who.int/prequal/news/first-human-insulins-prequalified>, accessed 9 October 2023).
23. WHO guidelines on variations to a prequalified product. Genève: Organisation mondiale de la Santé In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-seventh report. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 981; <https://iris.who.int/handle/10665/81144>, accessed 9 October 2023).
24. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). Genève: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); 2003 (<https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>, accessed 9 October 2023).
25. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products Q5C. Genève: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); 1995 (<https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C%20Guideline.pdf>, accessed 9 October 2023).
26. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Genève: Organisation mondiale de la Santé In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-second report; 2018: Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 1010; <https://iris.who.int/handle/10665/272452>, accessed 9 October 2023).
27. Organisation mondiale de la Santé, Fonds des Nations Unies pour l'enfance. WHO-UNICEF Joint Statement: temperature-sensitive health products in the Expanded Programme on Immunization cold chain. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2015 (https://www.rhsupplies.org/uploads/tx_rhscpublications/EPI-cold-chain-WHO-UNICEF-joint-statement_A4_rev2_5-14-15-3.pdf, accessed 9 October 2023).
28. Organisation mondiale de la Santé, Fonds des Nations Unies pour l'enfance. Les produits de santé thermosensibles dans la chaîne du froid du Programme élargi de vaccination: Déclaration conjointe de l'OMS et de l'UNICEF encourageant une meilleure intégration des produits pharmaceutiques sensibles à la température dans la chaîne d'approvisionnement en produits de santé dans les cas appropriés, 19 novembre 2020. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (<https://iris.who.int/handle/10665/339276>, consulté le 9 octobre 2023).

Stabilité thermique de l'insuline humaine [Thermostability of human insulin]

ISBN 978-92-4-009969-2 (version électronique)

ISBN 978-92-4-009970-8 (version imprimée)

© **Organisation mondiale de la Santé 2024**. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

