



Université de Strasbourg

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

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

**Impact du conditionnement primaire sur les formes injectables des incrétino-mimétiques et les nouvelles aires thérapeutiques pour le traitement du diabète de type2.**

Présenté par : KHADIJA RAOUI

Soutenu le 09/11/2023 devant le jury constitué de

Professeur Pabst Jean-Yves : Président

Professeur Schini-Kerth Valérie : Directrice de Thèse

Docteure Minaoui Aida : Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et

Par le Président de l'université de Strasbourg



|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Doyen</b>                      | Esther KELLENBERGER                               |
| <b>Directeurs adjoints</b>        | Julien GODET<br>Béatrice HEURTAULT<br>Emilie SICK |
| <b>Directeur adjoint étudiant</b> | Léo FERREIRA-MOURIAUX                             |

#### LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

##### **Professeurs :**

|             |              |                           |
|-------------|--------------|---------------------------|
| Philippe    | BOUCHER      | Physiologie               |
| Nathalie    | BOULANGER    | Parasitologie             |
| Line        | BOUREL       | Chimie thérapeutique      |
| Pascal      | DIDIER       | 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 | UBEAUD-SÉQUIER | Pharmacocinétique                     |

##### **Enseignants contractuels**

|           |                 |                           |
|-----------|-----------------|---------------------------|
| Alexandra | CHAMPERT        | Pharmacie d'officine      |
| Matthieu  | FOHRER          | 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        | BATOOOL         | Biochimie                  |
| Martine        | BERGAENTZLÉ     | Chimie analytique          |
| Elisa          | BOMBARDA        | Biophysique                |
| Auréli         | BOURDERIOUX     | Pharmacochimie             |
| Emmanuel       | BOUTANT         | Virologie et Microbiologie |
| Véronique      | BRUBAN          | Physiologie et physiopath. |
| Anne           | CASSET          | Toxicologie                |
| Thierry        | CHATAIGNEAU     | Pharmacologie              |
| Manuela        | CHIPER          | Pharmacie biogalénique     |
| Guillaume      | CONZATTI        | Pharmacie galénique        |
| Marcella       | DE GIORGI       | Pharmacochimie             |
| Serge          | DUMONT          | Biologie cellulaire        |
| Gisèle         | HAAN-ARCHIPOFF  | Plantes médicinales        |
| Célien         | JACQUEMARD      | Chémoinformatique          |
| Julie          | KARPENKO        | Pharmacochimie             |
| Sonia          | LORDEL          | Chimie analytique          |
| Clarisse       | MAECHLING       | Chimie physique            |
| Rachel         | MATZ-WESTPHAL   | Pharmacologie              |
| Cherifa        | MEHADJI         | Chimie                     |
| Nathalie       | NIEDERHOFFER    | Pharmacologie              |
| Sergio         | ORTIZ AGUIRRE   | Pharmacognosie             |
| Sylvie         | PERROTEY        | Parasitologie              |
| Romain         | PERTSCHI        | Chimie en flux             |
| Frédéric       | PRZYBILLA       | Biostatistiques            |
| Patrice        | RASSAM          | Microbiologie              |
| Eléonore       | REAL            | Biochimie                  |
| Andreas        | REISCH          | Biophysique                |
| Ludvine        | RIFFAULT-VALOIS | Analyse du médicament      |
| Carole         | RONZANI         | Toxicologie                |
| Emilie         | SICK            | Pharmacologie              |
| Yaouba         | SOUAIBOU        | Pharmacognosie             |
| Maria-Vittoria | SPANEDDA        | Chimie thérapeutique       |
| Jérôme         | TERRAND         | Physiopathologie           |
| Nassera        | TOUNSI          | Chimie physique            |
| Auréli         | URBAIN          | Pharmacognosie             |
| Bruno          | VAN OVERLOOP    | Physiologie                |
| Maria          | ZENIOU          | Chimiogénomique            |

##### **Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

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

##### **Assistant hospitalier universitaire**

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

## 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.

### **Remerciements :**

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Jean-Yves Pabst pour sa présidence lors de ma soutenance de thèse.

Un immense merci au Professeure Schini-Kerth pour son encadrement et son accompagnement tout au long de cette aventure. Vos précieux conseils et votre expertise ont été essentiels pour mener à bien ma thèse.

Je souhaite également remercier chaleureusement Docteure Aida Minaoui d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Madame Ludivine Valois, votre soutien inébranlable et vos conseils éclairés ont grandement contribué à la réussite de mon parcours académique.

À mon père, cette thèse est dédiée en témoignage de ma reconnaissance éternelle. Votre soutien indéfectible, votre amour et votre présence ont été les piliers de ma réussite. Je ne saurais imaginer ma vie sans votre guidance précieuse.

À ma chère maman, je vous exprime ma profonde reconnaissance pour votre soutien inconditionnel et amour infini. Votre présence bienveillante a été un moteur essentiel dans ma réussite.

Un grand merci à mon frère Hamza pour le soutien indéfectible et l'amour inconditionnel. Ta présence a été une source de réconfort et de motivation tout au long de mon parcours.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers ma belle-sœur Salma et mon neveu pour avoir apporté de la lumière et de la joie dans ma vie.

Mes amies Cansu, Anaïs et Aïda, je vous suis infiniment reconnaissante pour votre présence et votre soutien durant mes études en pharmacie. Nos expériences ensemble ont rendu les études de pharmacie inoubliables.

Un grand merci également à mes amies Farah, Aya, Mariam et Fatine. Votre amitié a été un véritable soutien tout au long de mon parcours d'études à Strasbourg. Je vous aime du fond du cœur.

Enfin, mes remerciements s'étendent à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à mon succès. Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mes tuteurs professionnels, les titulaires d'officines où j'ai eu la chance d'exercer pendant mes études, ainsi qu'à l'ensemble du personnel de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et de l'Université de Strasbourg.

Votre soutien et vos encouragements ont été des moteurs essentiels dans la réalisation de ma thèse.

## Table des matières :

|  |    |
|--|----|
| <i>Liste des abréviations</i> :.....                       | 10 |
| <i>Liste des figures et tableaux</i> : .....               | 11 |
| <i>Introduction</i> :.....                                 | 12 |
| <i>Comprendre le diabète : un aperçu général</i> .....     | 13 |
| <b>Histoire du diabète</b> :.....                          | 13 |
| <b>Une plongée dans la physiologie insulinique</b> : ..... | 13 |
| Le processus de sécrétion d'insuline : .....               | 14 |
| <b>Épidémiologie</b> :.....                                | 15 |
| Épidémiologie mondiale :.....                              | 15 |
| Épidémiologie en France : .....                            | 16 |
| <b>Facteurs de risque</b> : .....                          | 17 |
| <b>Types de diabètes</b> : .....                           | 18 |
| <b>Diagnostic du diabète</b> :.....                        | 19 |
| <b>Complications</b> :.....                                | 20 |
| <i>Les Traitements du diabète type II</i> :.....           | 21 |
| <b>Sulfamides hypoglycémiant</b> :.....                    | 22 |
| Histoire :.....  | 22 |
| Propriétés pharmacologiques :.....                         | 22 |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....                      | 23 |
| Effets secondaires et contre-indications : .....           | 24 |
| Interactions médicamenteuses : .....                       | 25 |
| <b>Biguanides</b> : .....                                  | 25 |
| Histoire :.....  | 25 |
| Propriétés pharmacologiques :.....                         | 26 |
| .....  | 26 |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....                      | 26 |
| Effets secondaires et contre-indications : .....           | 27 |
| Interactions médicamenteuses : .....                       | 27 |
| <b>Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase</b> :.....       | 28 |
| Histoire :.....  | 28 |
| Propriétés pharmacologiques :.....                         | 28 |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....                      | 29 |
| Effets secondaires et contre-indications : .....           | 29 |
| Interactions médicamenteuses : .....                       | 29 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Les glinides :</b> .....  | <b>29</b> |
| Histoire :.....  | 29        |
| Propriétés pharmacologiques :.....   | 30        |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....  | 30        |
| Effets secondaires et contre-indications : .....                                       | 30        |
| Interactions médicamenteuses : .....   | 31        |
| <b>Les glitazones :</b> .....  | <b>31</b> |
| Histoire :.....  | 31        |
| Propriétés pharmacologiques :.....   | 32        |
| .....  | 32        |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....  | 32        |
| Effets secondaires et contre-indications : .....                                       | 32        |
| Interactions médicamenteuses : .....   | 33        |
| <b>Les inhibiteurs de SGLT2 :</b> .....  | <b>33</b> |
| Histoire :.....  | 33        |
| Propriétés pharmacologiques :.....   | 33        |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....  | 34        |
| Effets secondaires et contre-indications : .....                                       | 35        |
| Interactions médicamenteuses : .....   | 35        |
| <b>Les incrétino-mimétique :</b> .....   | <b>35</b> |
| <b>Les analogues du Glucagon-Like-peptide 1 (GLP1):</b> .....                          | <b>35</b> |
| Histoire :.....  | 35        |
| Propriétés pharmacologiques :.....   | 37        |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....  | 37        |
| Analyse comparative des molécules GLP-1 : Différences :.....                           | 38        |
| Effets secondaires et contre-indications : .....                                       | 39        |
| Interactions médicamenteuses : .....   | 39        |
| <b>Inhibiteurs de la DPP-4 (DPP-4) :</b> .....   | <b>39</b> |
| Histoire :.....  | 39        |
| Propriétés pharmacologiques :.....   | 39        |
| Propriétés pharmacocinétiques : .....  | 40        |
| Effets secondaires et contre-indications : .....                                       | 40        |
| Interactions médicamenteuses : .....   | 40        |
| <b><i>Les besoins non satisfaits dans la gestion du patient diabétique :</i></b> ..... | <b>40</b> |
| <b>Définition de la notion du besoin :</b> .....                                       | <b>40</b> |
| Les besoins insatisfaits :.....  | 41        |
| <b>Le rôle pharmacien auprès des patients diabétiques :</b> .....                      | <b>42</b> |
| <b><i>Les formes injectables des incrétino-mimétiques :</i></b> .....                  | <b>42</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Voies d'administration :</b> .....  | <b>42</b> |
| Voies parentérales à visée systémiques : .....   | 43        |
| Voies parentérales à visée locale ou locorégionale : .....                                     | 43        |
| Voies entérales à visée systémique : .....   | 43        |
| Voies entérales à visée locale : .....   | 44        |
| Mode d'administration des analogues GLP1 : .....   | 44        |
| <b>Galénique des analogues GLP-1 :</b> .....   | <b>45</b> |
| La solution injectable : propriétés et réglementation.....                                     | 45        |
| <b>Conditionnement des analogues GLP1 :</b> .....  | <b>46</b> |
| Généralité : .....   | 46        |
| Le rôle du conditionnement : .....   | 47        |
| Choix du conditionnement : .....   | 48        |
| Les différents types de conditionnement : .....  | 48        |
| Différents types de matériaux de conditionnement : .....                                       | 48        |
| Exploration du conditionnement primaire : .....  | 49        |
| Matériaux du conditionnement primaire des formes injectables : .....                           | 49        |
| Types de conditionnements primaires des formes injectables : .....                             | 51        |
| Conditionnement primaire des analogues GLP-1 : .....   | 51        |
| <b>L'impact du conditionnement primaire sur la forme injectable de l'analogue GLP1 :</b> ..... | <b>53</b> |
| Les interactions contenant-contenu : .....   | 53        |
| Impact du conditionnement primaire sur la qualité : .....                                      | 54        |
| Impact du conditionnement primaire sur la sécurité : .....                                     | 55        |
| Impact du conditionnement primaire sur l'intégrité : .....                                     | 55        |
| Solution : sélection de matériau pour le conditionnement primaire : .....                      | 55        |
| Analyse des interactions entre le stylo injecteur et l'analogue GLP-1 : .....                  | 56        |
| Fiabilité et Consistance des Stylos Injecteurs pour les Analogues de GLP1 : .....              | 56        |
| <b><i>Les bonnes pratiques de fabrication et le contrôle qualité :</i></b> .....               | <b>57</b> |
| <b>Les Bonnes Pratiques de Fabrication des stylos injecteurs :</b> .....                       | <b>57</b> |
| <b>Cadre réglementaire :</b> .....   | <b>58</b> |
| <b>Surveillance post-AMM de l'analogue GLP1 en stylo injecteur :</b> .....                     | <b>58</b> |
| <b><i>Nouvelles aires thérapeutiques pour le traitement du diabète de type II :</i></b> .....  | <b>59</b> |
| <b>Les doubles agonistes des incréтино-mimétiques :</b> .....                                  | <b>59</b> |
| Le Tirzepatide (Mounjaro®) : .....   | 59        |
| <b>Les triples agonistes des incréтино-mimétiques :</b> .....                                  | <b>61</b> |
| Le Retatrutide (LY3437943) : .....   | 61        |
| <b>Thérapie ciblée Adipeutics :</b> .....  | <b>63</b> |
| Patas : .....  | 63        |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| <b>Challenges :</b> .....        | <b>64</b> |
| <b><i>Conclusion :</i></b> ..... | <b>65</b> |
| <b><i>Annexes :</i></b> .....    | <b>66</b> |

## **Liste des abréviations :**

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

GLUT2 : Transporteur de glucose de type 2

ATP : Adénosine triphosphate

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

ICA : Autoanticorps anti-cellules des îlots

IAA : Autoanticorps anti-insuline

Anti-GAD : Autoanticorps anti-acide glutamique décarboxylase

IA-2 : Autoanticorps anti-protéine tyrosine phosphatase IA-2

SUR : Récepteur de sulfonurée

LPP : Large plage plasmatique

LDL : Lipoprotéines de basse densité

VLDL : Lipoprotéines de très basse densité

t<sub>1/2</sub>: Le temps de demi-vie

IR : Insuffisance rénale

FDA : Food drug administration

AMM : Autorisation de mise sur le marché

PA : Principe actif

SC : Sous-cutanée

SGLT2 : Co-transporteur sodium-glucose de type 2

GIP : Glucose-dependent insulintropic polypeptide

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CSS : Code de la Sécurité Sociale

EMA : European Medicines Agency

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

## **Liste des figures et tableaux :**

### **Figures :**

|  |    |
|--|----|
| Figure 1: Anatomie du pancréas et diverses cellules endocrines présentes. [3] .....  | 14 |
| Figure 2 : Sécrétion de l'insuline par les cellules Bêta des îlots de Langerhans. [4].....   | 15 |
| Figure 3 : Pourcentage de patients diabétiques traités pharmacologiquement en France (Santé publique France [9]).....  | 17 |
| Figure 4 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants. [15].....  | 23 |
| Figure 5 : Données pharmacocinétiques des sulfamides hypoglycémiants. (Publication : sulfamides hypoglycémiants et apparentés et leur utilisation [16])..... | 24 |
| Figure 6 : Effets pléiotropes de la Metformine. [20].....  | 26 |
| Figure 7 : Mode d'action de inhibiteurs de l'alpha glucosidase. [21].....  | 28 |
| Figure 8 : Mécanisme d'action des glinides. ....   | 30 |
| Figure 9 : Propriétés pharmacologiques des Glitazones. [27] .....  | 32 |
| Figure 10 : Mode d'action des inhibiteurs SGLT2. [27].....   | 34 |
| Figure 11 : Pharmacocinétique et Pharmacodynamie des inhibiteurs des SGLT2 [30].....   | 34 |
| Figure 12 : Structures des analogue GLP-1. [33].....   | 36 |
| Figure 13 : Effets glycémiques du Semaglutide dans le programme SUSTAIN. [38].....   | 38 |
| Figure 14 : Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de DPP-4. [40].....  | 40 |
| Figure 15 : Pyramide de Maslow .....   | 41 |
| Figure 16 : Anatomie de la peau humaine. [42].....   | 44 |
| Figure 17 : Mentions figurant sur le conditionnement du médicament. [47] .....   | 47 |
| Figure 18 : La composition d'un stylo injecteur.....   | 52 |
| Figure 19 : Les phénomènes d'interaction contenant-contenu. [51].....  | 53 |
| Figure 20 : Approche globale de sélection de matériau pour conditionnement primaire. [51] .....  | 56 |
| Figure 21 : Effet du tirzépatide sur l'HbA1c. [55].....  | 60 |
| Figure 22 : Mode d'action du Retatrutide. [57].....  | 62 |

### **Tableaux :**

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1 : Différents types de diabète. ....  | 18 |
| Tableau 2 : Comparaison des deux principaux types de diabètes. ....                              | 19 |
| Tableau 3 : Principes actifs anciens et émergents dans le traitement du diabète de type II ..... | 22 |
| Tableau 4 : Solution Injectable : Propriétés et contrôle.....                                    | 46 |
| Tableau 5 : Matériaux des conditionnements médicamenteux .....                                   | 48 |

## **Introduction :**

Le diabète est une maladie chronique affectant un nombre considérable de personnes à travers le monde. La prise en charge de cette pathologie nécessite souvent une approche globale, incluant des changements d'habitudes alimentaires, l'adoption d'un mode de vie sain et l'utilisation de médicaments hypoglycémifiants.

Parmi les traitements efficaces, les incrétino-mimétiques jouent un rôle essentiel dans le maintien du contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète.

Cependant, la qualité de ces médicaments dépend notamment du conditionnement, qui peut affecter la stabilité, la qualité et l'efficacité thérapeutique.

Le conditionnement primaire est en contact direct avec le médicament, tel que les seringues préremplies, les blisters et les cartouches. Il s'agit d'un aspect important à considérer afin d'assurer l'utilisation adéquate et l'efficacité thérapeutique de ces médicaments.

Dans cette perspective, ce sujet de thèse vise à examiner l'impact du conditionnement primaire utilisé sur la qualité des formes injectables des incrétino-mimétiques.

Une attention particulière sera accordée à la stabilité du médicament, à la précision de la dose délivrée et à la facilité d'administration.

L'objectif est de mieux comprendre comment le conditionnement primaire peut influencer la prise en charge du patient diabétique de type 2.

Enfin, cette thèse mettra en lumière les avancées récentes dans le domaine du diabète de type II afin d'améliorer la prise en charge des patients et offrir de nouvelles perspectives de développement pour des traitements plus efficaces.

# **PARTIE I :**

## **Comprendre le diabète : un aperçu général**

### **Histoire du diabète :**

Le diabète remonte à l'antiquité et a été décrit pour la première fois à la suite d'observations de symptômes de polyurie et de polydipsie chez les patients. Le terme "diabète" est dérivé du grec et signifie "passer à travers" ou "s'écouler", en faisant référence à la miction excessive chez le sujet diabétique.

Au fil des siècles, différentes hypothèses ont été avancées quant à l'étiologie du diabète. Cependant, ce n'est qu'au XIXe siècle que les scientifiques ont commencé à comprendre la régulation de la glycémie.

Une avancée significative a été réalisée en 1889 par le physiologiste allemand Oskar Minkowski et son collègue Joseph von Mering, qui ont découvert que l'ablation du pancréas chez le chien entraînait une augmentation de la glycémie et des symptômes de diabète, suggérant ainsi l'implication du pancréas dans cette pathologie.

En 1921, les chercheurs canadiens Frederick Banting et Charles Best font l'une des plus grandes découvertes de l'histoire de la médecine : l'insuline. L'extraction de cette hormone à partir du pancréas de vaches a ouvert la voie à l'insulinothérapie, un traitement consistant à injecter de l'insuline artificielle afin de compenser son insuffisance ou l'absence de sa production. [1]

Depuis, de nombreuses recherches ont été menées sur le diabète pour mieux comprendre ses causes, développer de nouveaux traitements et mettre en place des mesures préventives.

Des méthodes de surveillance de la glycémie plus précises et plus pratiques, telles que les lecteurs de glycémie et les pompes à insuline, ont été développées, améliorant ainsi la qualité de vie des patients atteints de diabète.

### **Une plongée dans la physiologie insulinique :**

Le diabète est une condition métabolique chronique qui affecte le métabolisme du glucose alimentaire par l'organisme.

Le pancréas, un organe situé dans l'abdomen, joue un rôle primordial dans la régulation de la glycémie et le métabolisme des glucides. Il s'agit d'un organe complexe avec une double fonction : [2]

- D'une part, il est exocrine, ce qui signifie qu'il produit des enzymes digestives qui aident à la dégradation des aliments dans l'intestin. Ces enzymes sont libérées dans le duodénum par le biais de

deux principaux canaux, connus sous les noms de canal pancréatique principal (canal de Wirsung) et canal pancréatique accessoire (canal de Santorini).

- D'autre part, il possède une fonction endocrine, c'est-à-dire qu'il produit des hormones qui sont directement libérées dans la circulation sanguine afin de réguler les différentes fonctions de l'organisme.

Les cellules endocrines pancréatiques sont constituées des îlots de Langerhans. Chaque îlot est formé de 4 types de cellules endocrines, dont la principale fonction est de maintenir la concentration basale de glucose sanguin. On distingue : [3]

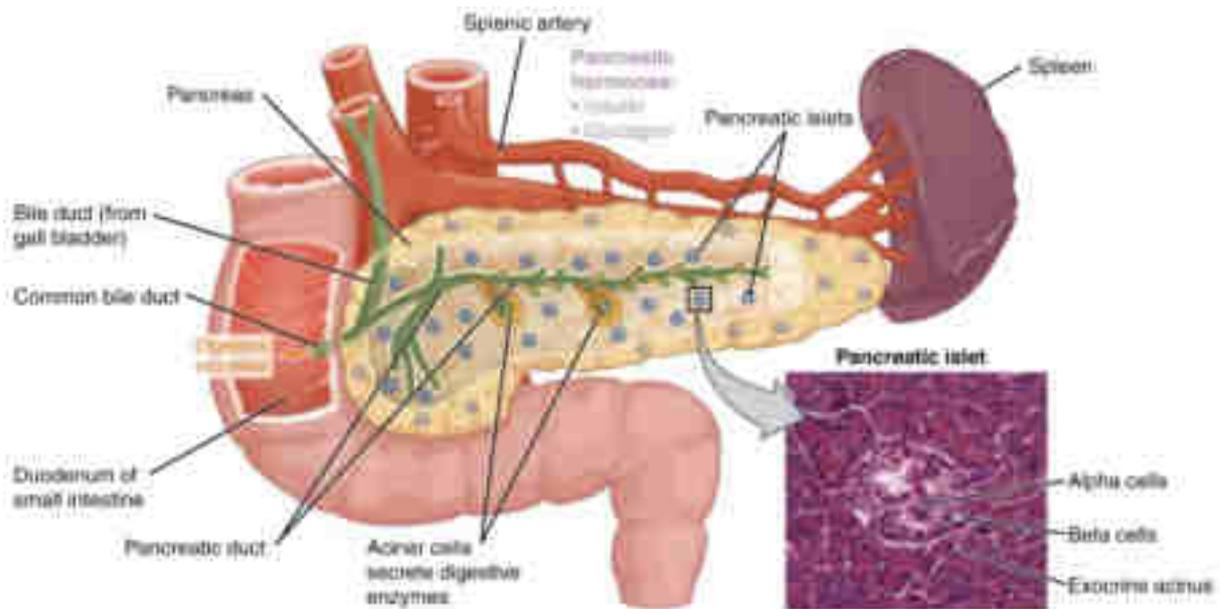


Figure 1: Anatomie du pancréas et diverses cellules endocrines présentes. [3]

1. Les cellules alpha qui constituent 20 % des cellules endocriniennes, elles produisent le glucagon responsable sur l'augmentation de la concentration du glucose sanguin en stimulant sa libération par le foie.
2. Les cellules bêta représentent 65 % et produisent l'insuline qui contrairement au glucagon, diminue la concentration de glucose sanguin en stimulant son captage par les cellules.
3. Les cellules delta forment 10 % des cellules endocrines et produisent la somatostatine qui régule la production des deux hormones précédentes en inhibant leur sécrétion.
4. Les cellules F sont rares et produisent le polypeptide pancréatique qui régule la sécrétion des enzymes pancréatiques et la motilité du tractus gastro-intestinal.

### **Le processus de sécrétion d'insuline :**

La production et la sécrétion d'insuline par la cellule bêta se déroulent selon un processus complexe :

[4]

- Dans un premier temps, la cellule bêta synthétise l'insuline à partir de son précurseur, la proinsuline via une série d'étapes de maturation.
- L'insuline est ensuite stockée dans des granules de sécrétion. Sa sécrétion dépend plusieurs facteurs, dont l'augmentation de la concentration de glucose sanguin.
- Le glucose pénètre dans la cellule bêta à travers le transporteur de glucose de type 2 (GLUT2).
- Il subit une série de réactions métaboliques, menant à la production de l'adénosine triphosphate (ATP).
- L'augmentation de l'ATP intracellulaire induit l'activation des canaux calciques voltage-dépendants.
- Le calcium peut entrer dans la cellule bêta et induire la fusion des granules de sécrétion avec la membrane cellulaire, permettant ainsi la libération de l'insuline dans l'espace extracellulaire.
- L'insuline est ensuite transportée dans le système sanguin afin d'exercer son action sur les cibles.

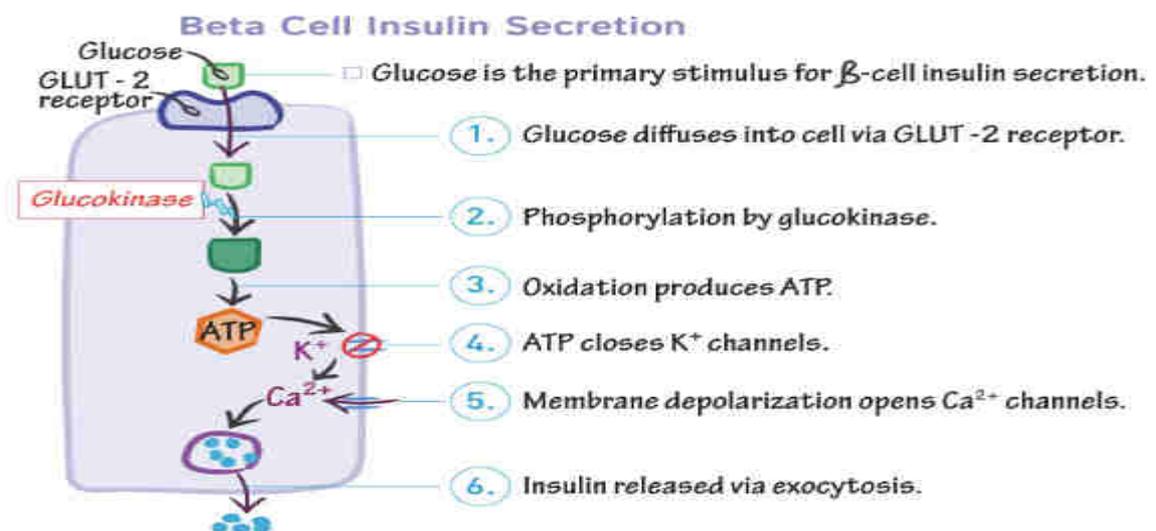


Figure 2 : Sécrétion de l'insuline par les cellules Bêta des îlots de Langerhans. [4]

[5] Outre le glucose, d'autres facteurs peuvent influencer la sécrétion d'insuline comme les hormones gastro-intestinales.

### Épidémiologie :

Le diabète est devenu une maladie courante à l'échelle mondiale, et sa prévalence augmente de manière significative au fil du temps.

### Épidémiologie mondiale :

- **Incidence :** [6]

Selon les estimations du centre européen d'étude du diabète, il s'agit de la première pandémie mondiale de maladie non-contagieuse. Cette affirmation souligne l'ampleur et l'impact croissants mondialement.

Les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS) mettent en évidence une augmentation significative du nombre de personnes atteintes de diabète au cours des dernières décennies :

En 1980, environ 108 millions de personnes étaient atteintes de diabète, ce chiffre est passé à 422 millions en 2014 et a atteint 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans en 2019.

En 2021, on estimait 537 millions de diabétiques, avec environ 4,5 millions de cas en France. Les projections pour l'avenir sont tout aussi préoccupantes ; selon les estimations actuelles, le nombre de personnes diabétique devrait atteindre 700 millions d'ici 2045 soient un adulte sur dix.

- **Prévalence** : [7]

Au cours des dernières décennies, la prévalence du diabète, diagnostiqué et non diagnostiqué, n'a cessé d'augmenter dans les pays à revenu faible ou intermédiaire par rapport aux pays à revenu élevé. Cette tendance est particulièrement marquée dans les îles du Pacifique, en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne, où les taux de diabète sont les plus élevés.

- **Mortalité** :

Entre 2000 et 2019, les taux de mortalité liés au diabète ont connu une augmentation de 3 % selon les tranches d'âge.

En 2021, on estime que 7 millions de personnes sont décédées en raison de leur diabète, ce qui représente une augmentation de 2,5 millions de décès par rapport à 2019 (4,2 millions de décès).

Actuellement, on estime qu'une personne meurt du diabète toutes les 6 secondes, mettant en évidence l'urgence de la prise de mesures pour prévenir, diagnostiquer et traiter efficacement cette maladie.

## **Épidémiologie en France :**

- **Incidence** :

Selon le Centre européen d'étude du diabète, la situation du diabète en France est préoccupante et en constante augmentation.

En 2021, près de 4,5 millions de personnes étaient identifiées diabétiques par l'assurance maladie avec une fréquence plus élevée les hommes que les femmes, à l'exception des territoires d'outre-mer.

- **Prévalence** : [8]

Selon Santé publique France, la prévalence des patients diabétiques traités était estimée à 5,3 % de la population en 2020, ce qui équivaut à environ 3,5 millions de personnes. Environ un homme sur cinq âgé de 70 à 85 ans et une femme sur sept âgée de 75 à 85 ans, ce nombre continue d'augmenter avec le vieillissement de la population. [9]



Figure 3 : Pourcentage de patients diabétiques traités pharmacologiquement en France (Santé publique France [9]).

Des inégalités territoriales et socio-économiques importantes sont également observées en ce qui concerne le risque de diabète en France :

- Forte prévalence : départements d’outre-mer, Nord, Nord-Est (Alsace : 5 %).
- Prévalence plus faible dans le Grand Ouest (Bretagne : 3 %).
- Plus élevée en présence d’un niveau socio-économique moins aisé.

- **Cout du diabète en France :** [10]

Le diabète occupe la première place des motifs d’exonération du ticket modérateur ou titre des ALD (depuis 2010). Les dépenses annuelles attribuables au diabète :

1. 18 milliards d’€ (assurance maladie, 10 % des dépenses de santé).
2. 1/2 des soins hospitaliers, 1/2 des soins de ville.
3. Environ 23 milliards d’€ (assurances complémentaires et coûts indirects).
4. Dépenses pour un sujet diabétique  $\approx$  6000 €/an.
5. Cout des traitements médicamenteux a doublé en 5 ans.
6. Cout des complications : 10 % des malades diabétiques engendrent 50 % des dépenses.

**Facteurs de risque :**

Le diabète résulte de la combinaison de multiples facteurs de risque : [11]

**L’Obésité :** l’excès de graisse corporelle en particulier au niveau de l’abdomen peut induire une résistance à l’insuline.

**La sédentarité :** favorise la prise de poids et donc l’altération de la sensibilité à l’insuline.

**L’alimentation malsaine, riche en sucre et matières grasses.**

**Les antécédents familiaux :** la présence de membres de la famille atteints de diabète accroît le risque de développer la maladie, suggérant une prédisposition génétique.

**La génétique :** certaines variations génétiques peuvent prédisposer au diabète de type 1.

**Les facteurs environnementaux** : certaines expositions aux agents toxiques, pourraient jouer un rôle dans le développement du diabète de type 1 chez les personnes génétiquement prédisposées.

**L'âge** : le risque de diabète de type 2 augmente avec l'âge, principalement en raison du mode de vie et des problèmes de santé associés tandis que le diabète de type 1 est plus fréquent chez les enfants et les jeunes adultes, bien qu'il puisse survenir à tout âge.

**L'appartenance ethnique** : certaines populations sont plus susceptibles de développer un diabète de type 2, notamment les Afro-Américains, les Hispaniques, les Asiatiques.

**L'hypertension artérielle** élevée peut endommager les vaisseaux sanguins et augmenter le risque.

**Le syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK)** : les femmes atteintes du SOPK ont un risque plus élevé de développer un diabète de type 2.

**Autres problèmes de santé** : les personnes atteintes d'autres maladies chroniques ont un risque plus élevé de développer un diabète de type 2.

La présence de ces facteurs de risque ne garantit pas le développement du diabète de type 2, mais elle accroît sa probabilité. L'étude Entred 3 sur le diabète a confirmé ces facteurs de risques.

### Types de diabètes :

Le diabète se présente sous diverses formes :

| Diabète type I : déficience en Insuline  | Diabète type II : altération de l'action de l'insuline   | Diabète gestationnel                     | Autres types de diabètes   |
|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 1A : destruction des cellules bêta immuno-médiée</li> <li>• Type 1B : idiopathique</li> <li>• Diabète lentement progressif (LADA)</li> <li>• Diabète associée à d'autres maladies auto-immunes.</li> </ul> | Insulino-résistance et carence relative en insuline, entraînant un hyperinsulinisme et pouvant évoluer vers une insulino-pénie | Hormones induisant l'insulino-résistance | <ul style="list-style-type: none"> <li>• D'origine génétique (monogéniques clairement définies).</li> <li>• Diabètes secondaires à des maladies</li> </ul> |

Tableau 1 : Différents types de diabète.

Bien que les deux principaux types de diabète se caractérisent par une hyperglycémie, ils ont des causes distinctes et exigent des approches thérapeutiques différentes :

- Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, le système immunitaire attaque et détruit les cellules bêta du pancréas. Les patients ne produisent pas suffisamment d'insuline, ce qui engendre une hyperglycémie.

- Le diabète de type 2 est la forme la plus courante de diabète, représentant environ 90 % des cas. Le pancréas produit encore de l'insuline, mais les cellules deviennent résistantes à l'insuline ou ne l'utilisent pas efficacement. C'est cette résistance à l'insuline qui entraîne l'hyperglycémie.

| Paramètres                    | Type 1              | Type 2                                   |
|-------------------------------|---------------------|--|
| Composante génétique          | +                   | ++                                       |
| Age                           | Plutôt avant 25 ans | Plutôt après 25 ans                      |
| Début                         | Rapide              | Insidieux                                |
| Symptomatologie               | Bruyante            | Absente                                  |
| Poids                         | Normal ou Maigre    | Surcharge adipeuse abdominale ou obésité |
| HTA                           | -                   | Fréquente                                |
| Hypertriglycémie              | -                   | Fréquente                                |
| Cétonurie                     | ++                  | -  |
| Anticorps anti-ilots          | +                   | -  |
| Complication dégénérative     | -                   | Dans 50% des cas                         |
| Principale cause de mortalité | Insuffisance rénale | Diverses                                 |

Tableau 2 : Comparaison des deux principaux types de diabètes.

### **Diagnostic du diabète :**

Le diagnostic du diabète repose principalement sur la mesure du taux de glucose dans le sang :

#### ➤ **Glycosurie :**

Présence de glucose dans les urines : en temps normal, les reins filtrent le glucose présent dans le sang et le réabsorbent pour le renvoyer dans la circulation sanguine. Cependant, lorsque la concentration de glucose dans le sang dépasse le seuil rénal (environ 10 mmol/L ou 180 mg/dl), le glucose n'est pas complètement réabsorbé et se retrouve au niveau de l'urine, provoquant ainsi une glycosurie.

#### ➤ **Glucose plasmatique :**

Il consiste en une prise de glucose dans le sang après une période de jeûne d'au moins 8 heures. Un taux de glucose dans le sang supérieur ou égal à 7 mmol/L (126 mg/dl) à deux reprises est considéré comme un symptôme de diabète.

#### ➤ **Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :**

Également connue sous le nom de test de tolérance au glucose, il s'agit d'un test utilisé pour évaluer la façon dont le corps métabolise le glucose après une ingestion par voie orale. Il est réalisé en administrant une solution de glucose contenant 75 g/250 ml d'eau pour le sujet adulte et 1,75 g/kg (< 75 g) pour l'enfant à jeun. Le patient boit cette solution dans un laps de temps déterminé (généralement en 5

minutes). Ensuite, des échantillons sanguins sont prélevés à plusieurs intervalles, généralement à 1 heure, 2 heures et parfois 3 heures après l'ingestion. Les critères de diagnostic comprennent :

- Glycémie à jeun : supérieure ou égale à 5,1 mmol/L (92 mg/dl).
- Glycémie à 1 heure : une glycémie supérieure ou égale à 10 mmol/L (180 mg/dl).
- Glycémie à 2 heures : une glycémie supérieure ou égale à 8,5 mmol/L (153 mg/dl) ou 11,1 mmol/L (200 mg/dl) selon les recommandations.

➤ **Auto-Ac (ICA, IAA, anti-GAD, IA-2):**

L'exploration étiologique du diabète de type 1 implique souvent la recherche d'auto-anticorps (auto-Ac) spécifiques. Les principaux auto-anticorps recherchés sont les suivants :

- ICA (autoanticorps anti-cellules des îlots) dirigés contre différentes cellules des îlots pancréatiques, y compris les cellules bêta, ils sont présents chez environ 80 à 85% des personnes atteintes de diabète de type 1.
- IAA (autoanticorps anti-insuline) ciblent spécifiquement l'insuline. Ils sont présents chez environ 60 à 70% des personnes atteintes de diabète de type 1, en particulier chez les enfants.
- Anti-GAD (autoanticorps antiacide glutamique décarboxylase) ciblent une enzyme impliquée dans la production des cellules bêta. Les anti-GAD sont présents chez environ 70 à 80% des personnes atteintes de diabète de type 1.
- IA-2 (autoanticorps anti-protéine tyrosine phosphatase IA-2) ciblent une autre enzyme présente dans les cellules bêta du pancréas. Les IA-2 sont présents chez environ 60 à 75% des personnes atteintes de diabète de type 1.

La présence d'au moins un auto-Ac positif est observée dans environ 95% des cas de diabète de type 1.

## **Complications :**

Le diabète :

- Est la cause la plus fréquente d'amputation, de cécité ou de troubles de la vision
- Multiplie par 8 le risque de développer une maladie cardiovasculaire
- Multiplie par 9 le risque de dialyse pour insuffisance rénale terminale
- Est responsable de 11,5 % des dépenses de santé totales à travers le monde

Les complications du diabète peuvent être classées en deux catégories principales :

### **1- Complications chroniques : [12]**

- Macro-angiopathies : ce sont des affections des grosses artères causées par des dépôts de plaques athérosclérotiques. Les complications majeures incluent les maladies cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

- Micro angiopathies se manifestent par des lésions au niveau des petits vaisseaux sanguins. La rétine est particulièrement affectée, on peut assister à une rétinopathie diabétique, et dans les cas graves, une perte de vision ou une cécité. Les dommages aux petits vaisseaux sanguins peuvent également causer une néphropathie diabétique, une affection rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale.
- Neuropathies, il s'agit des atteintes nerveuses qui peuvent toucher les différents systèmes, notamment les nerfs. Les neuropathies périphériques peuvent entraîner des douleurs, des engourdissements, des picotements et une perte de sensibilité dans les membres inférieurs, ce qui augmente le risque d'ulcères du pied.
- Infections : Les personnes atteintes de diabète sont plus susceptibles de développer des infections, en particulier au niveau des pieds. Le pied diabétique est une complication fréquente et grave qui peut entraîner des ulcères, des infections, et dans certains cas conduire à une amputation.

## **2- Complications aiguës :**

- Comas diabétiques : ce sont des complications potentiellement mortelles qui surviennent lorsque le taux de glucose dans le sang est très élevé (coma hyperglycémique) ou très bas (coma hypoglycémique). Le coma hyperglycémique peut résulter d'une décompensation du diabète, tandis que le coma hypoglycémique peut être causé par une prise excessive d'insuline ou une mauvaise gestion de la glycémie.

Dans la suite de cette thèse, l'accent sera mis sur le diabète de type 2, qui est la forme la plus répandue de diabète, représentant environ 90 à 95 % de tous les cas diagnostiqués. Cette thèse se concentrera exclusivement sur cette forme spécifique de diabète et examinera de manière approfondie ses modalités de traitement.

## **Les Traitements du diabète type II :**

Les traitements médicamenteux pour le diabète de type 2 peuvent être prescrits en complément des modifications du mode de vie ou lorsque celles-ci ne suffisent pas à maintenir une glycémie stable.

Avant d'explorer en détail ces catégories médicamenteuses, il semble judicieux de souligner qu'en France, la définition d'un médicament est énoncée conformément à l'article L 5111-1 du code de la santé publique (CSP) comme suit [13] : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Les catégories de médicaments employées dans le traitement du diabète de type 2 sont les suivantes :

| Principes actifs anciens   | Nouveaux principes actifs (années 2000)   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Biguanides</li><li>• Sulfonylurées</li><li>• Inhibiteurs des <math>\alpha</math>-glucosidases</li><li>• Inhibiteurs SGLT2</li><li>• Glinides</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Analogues de GLP-1</li><li>• Inhibiteurs de DPP-4</li></ul> |

Tableau 3 : Principes actifs anciens et émergents dans le traitement du diabète de type II

### **Sulfamides hypoglycémiantes :**

#### **Histoire :**

Les sulfamides hypoglycémiantes ont été découverts fortuitement en France en 1942 à Montpellier. Jean Sterne, un médecin et chercheur français, découvre les propriétés hypoglycémiantes chez les animaux de laboratoire du sulfaméthylurée (tolbutamide), un dérivé de la sulfamidochrysoïdine utilisée pour traiter les infections aux salmonelles. Les sulfonylurées ont évolué au fil du temps, passant par différentes générations : [14]

**1<sup>ère</sup> génération :** Le tolbutamide et le chlorpropamide caractérisés par une durée d'action longue et une grande susceptibilité aux interactions médicamenteuses. Ces médicaments sont plus utilisés aujourd'hui en raison de leurs effets secondaires marqués et du risque de surdosage.

**2<sup>e</sup> génération :** Le glibenclamide (glyburide), le glipizide et le gliclazide, sont apparus au début des années 1970, ils sont couramment prescrits aujourd'hui. Ils présentent une bonne efficacité et une durée d'action plus courte par rapport à la première génération. Ils sont bien tolérés, mais peuvent induire une prise de poids ou une hypoglycémie marquée chez certains patients.

**3<sup>e</sup> génération :** Le glibornuride et le glimépiride qui est le principal représentant de cette génération. Ils présentent une action plus spécifique sur les cellules bêta du pancréas, favorisant une sécrétion d'insuline plus adaptée aux besoins de l'organisme. Ils ont également une durée d'action plus longue et sont moins susceptibles de provoquer une hypoglycémie sévère.

#### **Propriétés pharmacologiques :**

Les sulfamides hypoglycémiantes sont indiqués dans le diabète de type 2 sous forme de bithérapie ou monothérapie en cas de contre-indication ou intolérance à la metformine.

Ils stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta de manière basale. Ils se lient sur un récepteur spécifique SUR (récepteur de sulfonylurée), au voisinage de canaux K<sup>+</sup> ATP dépendants. Ceci induit la fermeture de ces canaux entraînant une dépolarisation membranaire et une ouverture des canaux Ca<sup>2+</sup>

voltages dépendants suivit de l'exocytose d'insuline. Ils sont souvent utilisés chez les patients dont la glycémie ne peut pas être contrôlée par le régime alimentaire et l'activité physique seuls. [15]

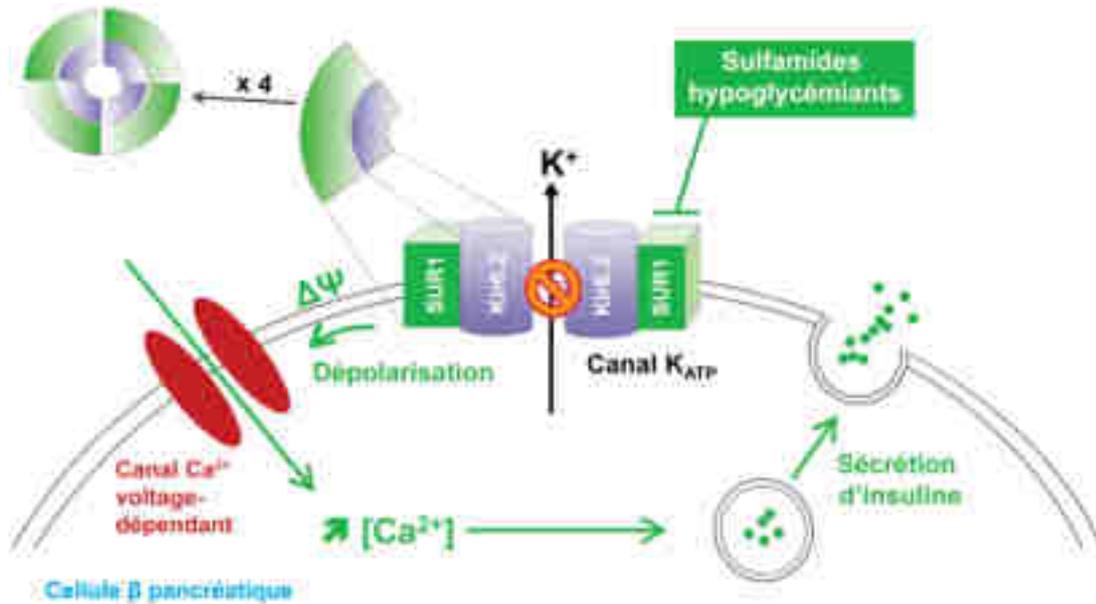


Figure 4 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes. [15]

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Les sulfamides hypoglycémiantes sont administrés par voie orale, généralement une ou deux fois par jour avant les repas. Ils sont efficaces pour abaisser la glycémie à jeun et après les repas, ils réduisent jusqu'à 2% les niveaux d'hémoglobine A1c (HbA1c). [16]

Les sulfamides hypoglycémiantes présentent plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques importantes :

- Bonne absorption après administration orale.
- Large plage plasmatique (LPP) : ils peuvent atteindre des concentrations élevées dans le plasma sanguin. Cela peut potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables, notamment d'hypoglycémie, de surdosage et entraîner un risque d'interactions médicamenteuses.
- Demi-vie ( $t_{1/2}$ ) variable en fonction des générations. Par exemple, le carbutamide a une demi-vie d'environ 45 heures, tandis que le chlorpropamide a une demi-vie de 35 heures. Les sulfamides hypoglycémiantes de deuxième génération disposent d'une demi-vie plus courte, généralement entre 1,5 et 5 heures, et ont un effet hypoglycémique plus long, pouvant durer de 12 à 24 heures.
- Métabolisation hépatique par le biais des cytochromes P450.
- Élimination rénale : adaptation de la dose chez l'insuffisant rénal et surveillance de l'apparition d'éventuels épisodes d'hypoglycémie.

|  | Dose par cp (mg) | Durée de l/2 vie (heures) | Durée maximale d'action (heures) | Liaison aux protéines (%) | Métabolites                           | Voie d'élimination |
|--|------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Sulfamides de 1<sup>re</sup> génération</b>             |                  |                           |                                  |                           |                                       |                    |
| Glucoral (carbutamide)                                     | 300              | 45                        | > 24                             | 75                        | actifs + inactifs                     | R                  |
| <b>Sulfamides de 2<sup>e</sup> génération</b>              |                  |                           |                                  |                           |                                       |                    |
| Daonil (glibenclamide)                                     | 5                | 10-16                     | 24                               | 99                        | actifs (3 OH glibenclamide) + inactif | R (50) + B %       |
| Hémi-Daonil  | 2,5              | Idem                      | Idem                             | Idem                      | Idem                                  | Idem               |
| Daonil faible  | 1,25             | Idem                      | Idem                             | Idem                      | Idem                                  | Idem               |
| Diamicon (gliclazide)                                      | 80               | 12                        | 24                               | 94                        | inactifs                              | R (60-70 %) + B    |
| Glibenèse, Minidiab (glibizide)                            | 5                | 3-7                       | 24                               | 92-99                     | inactifs                              | R (68 %) + B       |
| <b>Sulfamides à libération prolongée</b>                   |                  |                           |                                  |                           |                                       |                    |
| Amarel (glimépiride)                                       | 1-2-4            | > 24                      | > 24                             | 99                        | actifs                                | R (58 %) + B       |
| Diamicon 30 (gliclazide 30)<br>Diamicon 60 (gliclazide 60) | 30<br>60         | Libération prolongée      | > 24                             | 94                        | inactifs                              | R (60-70 %) + B    |
| Ozida (glibizide)  | 5                | Idem                      | > 24                             | 94-99                     | inactifs                              | R (68 %) + B       |

Figure 5 : Données pharmacocinétiques des sulfamides hypoglycémiantes. (Publication : sulfamides hypoglycémiantes et apparentés et leur utilisation [16]).

### **Effets secondaires et contre-indications :**

Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent entraîner des hypoglycémies plus graves que celles induites par l'insuline : **Étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)** [17].

- Population : Patients atteints de diabète de type 2.
- Résultats :
  - Le pourcentage de patients présentant au moins une hypoglycémie, toutes gravités confondues :
    - Chlorpropamide : 11/100 années-patients.
    - Glibenclamide : 17,7/100 années-patients.
    - Insuline : 36,5/100 années-patients.
  - Le risque d'hypoglycémie sévère était très faible :
    - Chlorpropamide : 0,4/100 années-patients.
    - Glibenclamide : 0,6/100 années-patients.
    - Insuline : 2,3/100 années-patients.

Le glibenclamide est plus responsable d'hypoglycémies que les autres Sulfamides hypoglycémiantes de deuxième génération.

Un autre effet indésirable des sulfamides hypoglycémiantes est la stimulation de l'appétit, c'est particulièrement préoccupant étant donné que de nombreux patients atteints de diabète de type 2 sont déjà en surpoids. Par conséquent, ces médicaments sont contre-indiqués chez les diabétiques obèses.

Les sulfamides sont contre-indiqués en cas d'insuffisances hépatique ou rénale terminales, et en cas d'hypersensibilité.

### **Interactions médicamenteuses :**

Certains médicaments peuvent modifier le métabolisme et l'excrétion des sulfamides, tandis que d'autres peuvent déplacer les sulfamides de leur site de liaison aux protéines plasmatiques. [18]

Les associations des sulfamides hypoglycémiants avec le miconazole (en raison d'un risque d'hypoglycémies sévères) et les glinides sont **contre-indiquées**.

Les associations avec l'alcool, la phénylbutazone, le danazol, le kétotifène sont déconseillées. En effet, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les fibrates, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les sulfamides antibactériens, ainsi que tout médicament susceptible de provoquer une insuffisance rénale aiguë, peuvent potentialiser l'action des sulfamides hypoglycémiants.

### **Biguanides :**

#### **Histoire :**

L'histoire des biguanides remonte à l'utilisation de la plante *Galega officinalis*, également connue sous le nom de chèvrefeuille dans la médecine traditionnelle européenne depuis des siècles. Cette plante était utilisée pour traiter les symptômes de la polyurie ainsi que la polydipsie. Au début du XXe siècle, des recherches scientifiques ont été menées afin d'identifier les composés actifs de la *Galega officinalis*, conduisant à la découverte de la guanidine présente dans la plante, qui a montré des effets hypoglycémiants chez les animaux de laboratoire. [19]

La guanidine présentait des effets indésirables importants, limitant ainsi son utilisation clinique. Par conséquent, des recherches ultérieures ont été faites afin de développer des composés dérivés de la guanidine avec une meilleure tolérance et une bonne efficacité.

Lors des années cinquante, les chercheurs ont développé le premier biguanide synthétique, la phénylbiguanide dont l'utilisation clinique était limitée également due aux effets indésirables graves. Par la suite, la metformine (1,1diméthylbiguanide), a été pharmaco-modulée par duplication de la fonction guanidine et substitution du biguanide obtenu par deux méthyles. La metformine a montré de très bons résultats glycémiques et une réduction du risque d'acidose lactique.

Il n'y a qu'un seul biguanide sur le marché actuellement, c'est la metformine :

- **Metformine** (contre-ion chlorhydrate) **GLUCOPHAGE®** : 1 000 mg, 850 mg, 500 mg
- **Metformine** (contre-ion embonate) **STAGID®** : 700mg

#### **Ou en association :**

- Metformine + sulfamide hypoglycémiant : glibenclamide (**GLUCOVANCE®**).
- Metformine + glitazone (**AVANDAMET®**).

Il s'agit du médicament de première intention pour le traitement du diabète de type 2, en raison de son efficacité, sécurité et ses bénéfices sur la santé cardiovasculaire.

### Propriétés pharmacologiques :

Le mécanisme d'action de la metformine est principalement extra-pancréatique, c'est-à-dire qu'elle n'agit pas directement sur la sécrétion d'insuline par le pancréas. Il n'est pas bien compris, mais de nombreux effets pléiotropes semblent contribuer à la bonne gestion du diabète de type 2 de la manière suivante :

1. Réduction de la gluconéogenèse dans le foie et les reins
2. Diminution de l'absorption du glucose par le tractus gastro-intestinal
3. Réduction de la résistance à l'insuline
4. Augmentation de l'absorption du glucose par les muscles et les tissus adipeux
5. Réduction de la glycémie à jeun et postprandiale
6. Stabilisation ou réduction du poids corporel
7. Diminution du LDL (lipoprotéines de basse densité)
8. Augmentation du HDL (lipoprotéines de haute densité)

[20]

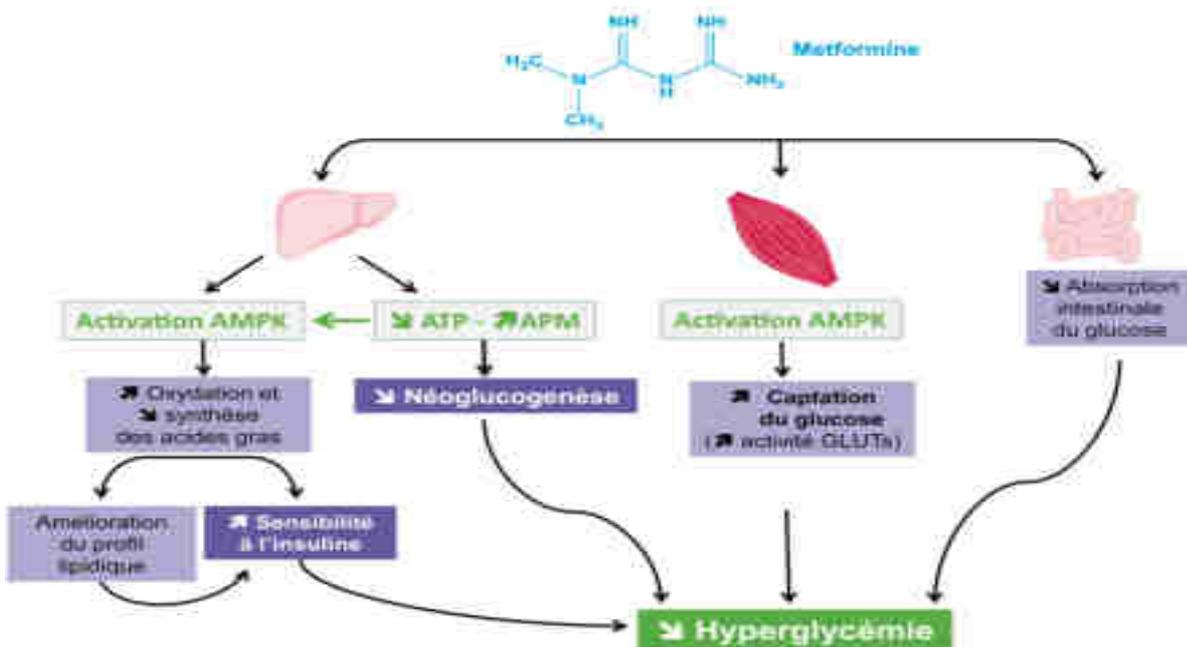


Figure 6 : Effets pléiotropes de la Metformine. [20]

### Propriétés pharmacocinétiques :

- Pharmacocinétique de type Flip-Flop : absorption digestive correcte après administration orale.
- Biodisponibilité limitée d'environ 50-60 %.
- t1/2 courte de 2-4h : concentration plasmatique à l'état stable chez les patients est d'environ 4 à 15  $\mu\text{M}$  (~ 0,5 à 2,0  $\mu\text{g/ml}$ ).

- Élimination rénale sous forme inchangée.
- Effet maximal obtenu après une semaine : accumulation intracellulaire à l'intérieur des cibles, notamment les cellules musculaires et hépatiques permettant une mise en route de la signalisation cellulaire au long terme et favorisant ainsi les effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline et la régulation glycémique.

### **Effets secondaires et contre-indications :**

La metformine est généralement bien tolérée, mais peut causer des effets secondaires tels que des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), une diminution de l'appétit et une perte de poids. Dans de rares cas dus à une accumulation excessive, elle peut provoquer une acidose lactique. Il s'agit d'une affection potentiellement grave qui se manifeste par une respiration rapide et profonde, une sensation de faiblesse et de fatigue, des douleurs musculaires et abdominales.

Les contre-indications associées à l'utilisation de la metformine sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients
- Tout type d'acidose métabolique aiguë
- Pré-coma diabétique
- Insuffisance rénale sévère vu que la metformine étant principalement éliminée par les reins
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telle que la déshydratation sévère, une infection grave ou un état de choc
- Maladies pouvant entraîner une hypoxie tissulaire comme une insuffisance cardiaque en décompensation, une insuffisance respiratoire, un infarctus du myocarde récent
- Insuffisance hépatocellulaire
- Intoxication alcoolique aiguë ou alcoolisme

### **Interactions médicamenteuses :**

L'utilisation de la metformine peut être associée à diverses interactions médicamenteuses :

- Médicaments qui augmentent le risque d'acidose lactique : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA II).
- Examens radiologiques impliquant des produits iodés : Les biguanides doivent être arrêtés pendant au moins deux jours avant et après leur réalisation. Cette précaution est prise en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) associée à l'utilisation de produits iodés en combinaison avec les biguanides.

## Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase :

### Histoire :

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont une classe de médicaments antidiabétiques dont la découverte a eu lieu au Japon dans les années 1970. Ils ont été isolés à partir de Streptomyces, bactéries filamenteuses Gram-positif. Les deux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase les plus connus sont la miglitol (**DIASTABOL®**) et l'acarbose (**GLUCOR®**). [21]

### Propriétés pharmacologiques :

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase inhibent de manière spécifique et réversible les enzymes digestives nommées alpha-glucosidases présentes au niveau de la bordure en brosse intestinale. Ces enzymes sont responsables sur l'hydrolyse les glucides complexes en sucres simples (Carbohydrates en alpha-D glucose). L'inhibition de l'activité de cette enzyme entraîne une malabsorption et une absorption plus lente des glucides, ce qui se traduit par une diminution dose-dépendante du pic d'hyperglycémie postprandiale et donc du pic d'insulinémie ainsi qu'une réduction de la production du glucose dans le foie. Ces inhibiteurs possèdent un impact moins prononcé sur la réduction de l'HbA1C (réduction de 0,5 à 1%) que celui des autres antidiabétiques, mais ils ont démontré une réduction des triglycérides sanguins et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL). De plus, ces inhibiteurs peuvent augmenter la libération du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). [22]

La combinaison avec d'autres médicaments antidiabétiques, comme les sulfonylurées ou la metformine est parfois nécessaire chez certains patients qui ne répondent pas de manière adéquate à la monothérapie. [21]

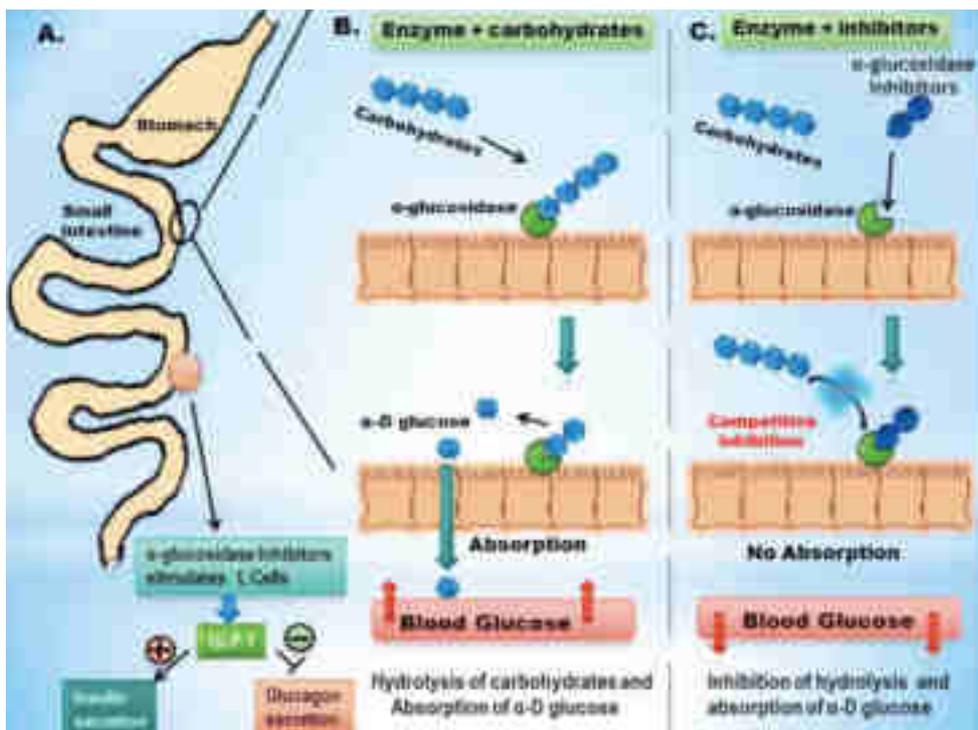


Figure 7 : Mode d'action de inhibiteurs de l'alpha glucosidase. [21]

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont généralement bien absorbés par voie orale : [23]. La biodisponibilité varie de très faible pour l'acarbose de l'ordre de 1% à élevée jusqu'à 60% voire 90% pour le miglitol.
- Prise avant les repas : pas d'efficacité sur la réduction la glycémie à jeun.
- Ils restent dans le tractus gastro-intestinal et n'atteignent pas des niveaux significatifs dans le sang avec un métabolisme principalement intestinal pour l'acarbose.
- Ils ont une demi-vie relativement courte de l'ordre de quelques heures, mais fort effet de premier passage hépatique.
- L'élimination se fait par voie urinaire, sous forme inchangée pour le miglitol et mixte (biliaire + urinaire) pour l'acarbose.

### **Effets secondaires et contre-indications :**

Les effets secondaires digestifs sont courants chez les patients utilisant les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et sont liés à la fermentation des polysaccharides non digérés dans le tractus gastro-intestinal. Des réactions cutanées telles que des éruptions cutanées peuvent survenir chez certaines personnes.

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, en particulier l'acarbose, sont contre-indiqués dans le cas de maladies digestives chroniques, l'insuffisance rénale et hépatique sévère.

### **Interactions médicamenteuses :**

L'administration simultanée de colestyramine, d'absorbants intestinaux ou de médicaments à base d'enzymes digestives doit être évitée (modification possible de l'activité de l'acarbose).

### **Les glinides :**

#### **Histoire :**

La répaglinide **NOVONORM®**, est l'un des médicaments de cette classe, a été introduite sur le marché en 1997 au Japon par la société pharmaceutique Novo Nordisk. Par la suite, d'autres médicaments antidiabétiques de la classe des glinides ont été développés et commercialisés. Ils étaient conçus pour stimuler la libération d'insuline par le pancréas à la suite du repas, offrant ainsi un meilleur contrôle de la glycémie en postprandial. [24]

## Propriétés pharmacologiques :

Les glinides [24] ont une action hypoglycémiante puissante et brève, ils agissent en ciblant les canaux K<sup>+</sup> ATP dépendants au niveau des cellules bêta du pancréas. Le blocage des canaux K<sup>+</sup> ATP dépendants induit une dépolarisation membranaire favorisant ainsi l'entrée de calcium. Cette augmentation du calcium intracellulaire déclenche la sécrétion d'insuline.

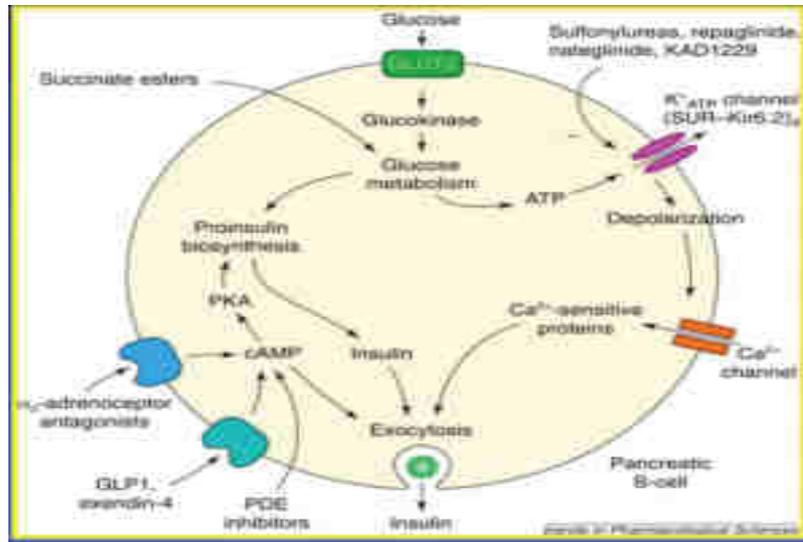


Figure 8 : Mécanisme d'action des glinides.

Les glinides ont un effet rapide ce qui permet une meilleure adaptation aux fluctuations de la glycémie en postprandiale.

Contrairement à certains autres antidiabétiques, ils n'ont pas d'effet significatif sur la sécrétion de glucagon par le pancréas.

## Propriétés pharmacocinétiques :

Les glinides ont une pharmacocinétique caractéristique : [25]

- Absorption digestive rapide avec un pic d'efficacité atteint environ 1 heure après la prise.
- Métabolisme hépatique.
- Élimination biliaire sous forme de métabolites inactifs.
- Contrairement à certaines autres classes de médicaments antidiabétiques, les glinides peuvent être utilisées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (IR), bien que cela puisse nécessiter un ajustement de la posologie.
- Demi-vie relativement faible d'une heure.

## Effets secondaires et contre-indications :

### Effets Indésirables :

- Hypoglycémie s'ils ne sont pas pris avec les repas ou si la dose est trop élevée.

- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions cutanées rares.

**Contre-indications :**

- Hypersensibilité
- Insuffisance hépatique sévère à cause du métabolisme hépatique.

**Interactions médicamenteuses :**

**Amplification de l'effet hypoglycémiant du Répaglinide :**

- Inhibiteurs du CYP2C1 et/ou CYP3A4 et d'autres antidiabétiques.
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).
- Bêtabloquants non sélectifs : peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
- Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

**Réduction de l'effet hypoglycémiant du Répaglinide :**

- Inducteurs enzymatiques peuvent réduire ou accélérer son métabolisme.
- Autres médicaments réduisant l'effet hypoglycémiant.

**Les glitazones :**

**Histoire :**

L'histoire des glitazones, également connues sous le nom de thiazolidinediones (TZD), est marquée par des développements significatifs, tant en termes de découverte que pharmacovigilance.

- La première glitazone sur le marché était la Troglitazone, commercialisée sous le nom de Rezulin® dans les années 1990. Elle a été retirée en raison des cas d'insuffisance hépatique potentiellement mortelle vers les années 2000.
- Deux autres glitazones, la Rosiglitazone (Avandia®) et la Pioglitazone (Actos®), ont été développées :

La Rosiglitazone a été associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires d'où son retrait du marché européen en 2010.

La Pioglitazone a été associée à un risque de cancer de la vessie induisant son retrait en 2011 en France.

- Certaines combinaisons médicamenteuses contenant des glitazones ont également été retirées du marché en raison de préoccupations de sécurité.

## **Propriétés pharmacologiques :**

Les glitazones agissent en augmentant la sensibilité des tissus cibles, tels que les muscles, les adipocytes et le foie, à l'insuline. Ils activent les récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$ , ce qui conduit à la formation d'hétérodimères PPAR $\gamma$ -RXR (récepteur X des rétinoïdes), qui se transloquent dans le noyau cellulaire et se lient à des séquences spécifiques de l'ADN dans les promoteurs de gènes cibles. Cela induit l'expression ou la répression de gènes spécifiques, modifiant ainsi la régulation métabolique. [26]

Les glitazones augmentent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme du glucose :

- La lipoprotéine lipase, qui participe au métabolisme des lipides.
- GLUT4, un transporteur de glucose, facilitant ainsi l'entrée du glucose dans les cellules.
- FATP, un transporteur des acides gras qui favorise l'entrée des acides gras dans les cellules.
- Enzymes impliquées dans le métabolisme des acides gras. [27]

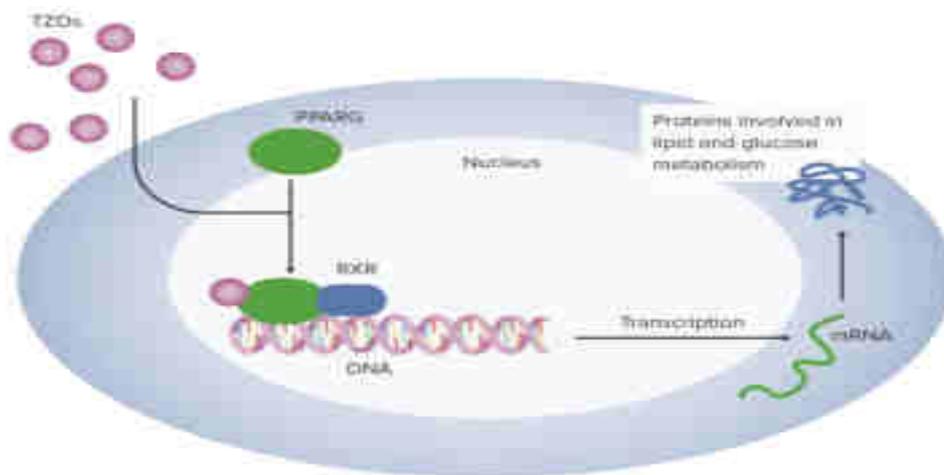


Figure 9 : Propriétés pharmacologiques des Glitazones. [27]

## **Propriétés pharmacocinétiques :**

- Bonne absorption par voie orale, les glitazones peuvent être prises avec ou sans nourriture.
- Distribution large dans l'organisme avec liaison aux protéines plasmatiques.
- Métabolisme hépatique, avec production de certains métabolites inactifs.
- Élimination par les voies biliaires et intestinales.
- Demi-vie ( $t_{1/2}$ ) est généralement longue.
- Accumulation dans l'organisme avec une administration répétée, mais pas significative avec l'administration quotidienne. [28]

## **Effets secondaires et contre-indications :**

### **Effet secondaire :**

- Prise de poids.
- Rétention d'eau et œdèmes en particulier au niveau des membres inférieurs.
- Hépatotoxicité : des cas d'atteinte hépatique ont été signalés avec certaines glitazones (troglitazone).

- Anémie.

### **Contre-indications des glitazones :**

- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance hépatique ou augmentation des alanines amino-transférases.

### **Interactions médicamenteuses :**

Les glitazones peuvent interagir avec d'autres médicaments grâce à l'induction de certains cytochromes, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie. De plus, elles peuvent interagir avec les contraceptifs oraux, avec des médicaments affectant la coagulation sanguine, la fonction hépatique, cardiaque et rénale, ainsi que ceux modifiant leur propre métabolisme.

### **Les inhibiteurs de SGLT2 :**

#### **Histoire :**

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont une classe relativement récente. Leur origine remonte aux premières recherches sur la fonction rénale et la régulation du glucose dans le corps. Phlorizin, le premier inhibiteur naturel du SGLT2, a été isolé en 1835 à partir de l'écorce de racines d'arbre de pommier et son effet de glycosurie a été découvert par la suite, mais il n'a pas été utilisé en raison de sa dégradation rapide par voie orale.

L'idée de cibler spécifiquement SGLT2 pour le traitement du diabète est réapparue au début des années 2000. L'objectif était de bloquer sélectivement cette protéine afin d'empêcher la réabsorption excessive du glucose par les reins. [29]

La première molécule de cette classe, la Dapagliflozine qui a été approuvée par la FDA en 2013. Depuis lors, d'autres inhibiteurs de SGLT2 tels que la Canagliflozine et l'Empagliflozine ont également été développées et approuvées pour le traitement du diabète de type 2.

#### **Propriétés pharmacologiques :**

Les inhibiteurs de SGLT2 agissent en bloquant spécifiquement le co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dans les reins. Leur mécanisme d'action permet d'augmenter la glycosurie en inhibant la réabsorption du glucose et du sodium au niveau du tube contourné proximal, réduisant ainsi la glycémie. [27]

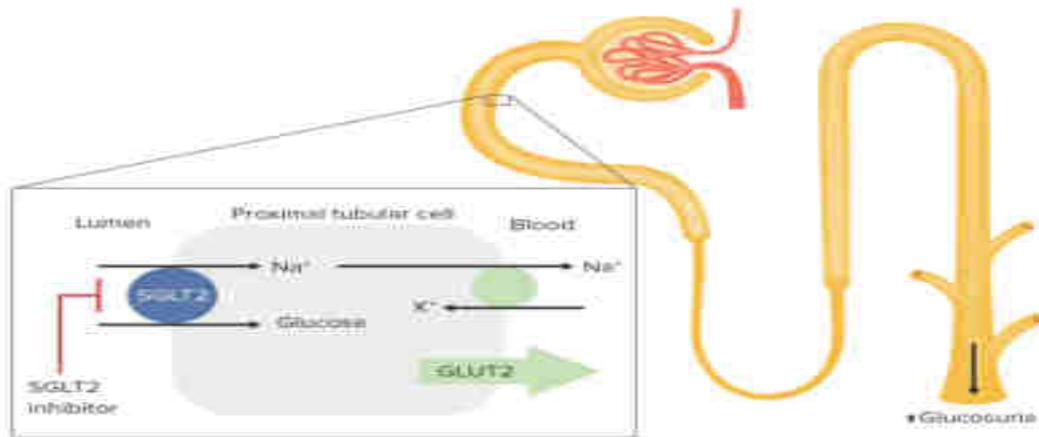


Figure 10 : Mode d'action des inhibiteurs SGLT2. [27]

### Propriétés pharmacocinétiques :

| SGLT2 inhibitor | Approval            | Route | Dose and dose interval                                  | Mixture products                             | Bioavailability | Time to peak action/<br>Half-life | Excretion                    | Interactions  | Contraindications   |
|-----------------|---------------------|-------|---|--|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|---|---|
| Empagliflozin   | EMA<br>FDA          | Oral  | • Initial dose 10 mg OD<br>• Titration up to 25 mg OD   | • With<br>Linagliptin<br>• With<br>Metformin | ~75%            | 1.5 h/13 h                        | Renal (55%)<br>Fecal (40%)   | No significant with other drugs commonly used in T2DM | • Hypersensitivity<br>• Severe renal impairment, ESRD, or dialysis<br>• Pregnancy or breastfeeding              |
| Canagliflozin   | EMA<br>FDA          | Oral  | • Initial dose 100 mg OD<br>• Titration up to 300 mg OD | • With<br>Metformin                          | ~65%            | 1-2 h/11-13 h                     | Fecal (41.5%)<br>Renal (33%) | No significant with other drugs commonly used in T2DM | • Hypersensitivity<br>• Severe renal impairment, ESRD, or dialysis<br>• Pregnancy or breastfeeding (precaution) |
| Dapagliflozin   | EMA<br>FDA          | Oral  | • Initial dose 5 mg OD<br>• Titration up to 10 mg OD    | • With<br>Saxagliptin<br>• With<br>Metformin | ~78%            | 1-1.5 h/13 h                      | Renal (25%)<br>Fecal (21%)   | No significant with other drugs commonly used in T2DM | • Hypersensitivity<br>• Severe renal impairment, ESRD, or dialysis<br>• Pregnancy or breastfeeding (precaution) |
| Ertugliflozin   | EMA<br>FDA          | Oral  | • Initial dose 5 mg OD<br>• Titration up to 15 mg OD    | • With<br>Sitagliptin<br>• With<br>Metformin | 70-90%          | 0.5-1.5 h/11-17 h                 | Renal (50%)<br>Fecal (41%)   | No significant with other drugs commonly used in T2DM | • Hypersensitivity<br>• Severe renal impairment, ESRD, or dialysis<br>• Pregnancy or breastfeeding (precaution) |
| Ipragliflozin   | Japan               | Oral  | • Initial dose 50 mg OD<br>• Titration up to 100 mg OD  | • With<br>Sitagliptin<br>• With<br>Metformin | ~90%            | 1.3 h/15-16 h                     | Fecal (~100%)<br>Renal (<2%) | No significant with other drugs commonly used in T2DM | • Hypersensitivity<br>• Severe renal impairment, ESRD, or dialysis<br>• Pregnancy or breastfeeding (precaution) |
| Tofogliflozin   | Japan               | Oral  | • Initial dose 20 mg OD<br>• Titration up to 40 mg OD   | -  | 97.3%           | 0.5-1.5 h/5-6 h                   | Renal (76%)<br>Fecal (20%)   | No significant with other drugs commonly used in T2DM | • Hypersensitivity<br>• Severe renal impairment, ESRD, or dialysis<br>• Pregnancy or breastfeeding (precaution) |
| Scopigliozin    | Under investigation | Oral  | • Initial dose 200 mg OD<br>• Titration up to 400 mg OD | -  | -               | 3 h/13.5-20.7 h                   | Mostly renal                 | -   | -   |

Figure 11 : Pharmacocinétique et Pharmacodynamie des inhibiteurs des SGLT2 [30]

Ils sont administrés par voie orale et sont bien absorbés dans le tube digestif. [30] Ils se lient aux protéines plasmatiques à un degré modéré. Ces médicaments subissent peu ou pas de métabolisme hépatique significatif. La plupart d'entre eux sont éliminés dans leur forme inchangée par les reins, où ils exercent leur action inhibitrice sur le SGLT2 dans les tubules rénaux. Ils sont excrétés dans l'urine sous forme active. La demi-vie est généralement courte et leur effet est dose-dépendant.

### **Effets secondaires et contre-indications :**

Ils peuvent entraîner des effets indésirables tels que des infections urinaires et génitales.

### **Interactions médicamenteuses :**

L'utilisation conjointe avec des diurétiques peut induire une déshydratation. Certains antibiotiques, comme la rifampicine, peuvent également affecter l'efficacité des inhibiteurs de SGLT2, nécessitant parfois des ajustements de dose.

### **Les incrétino-mimétique :**

Le concept d'incrétines remonte aux années 1960 lorsque les chercheurs ont observé que l'ingestion de nourriture provoquait une réponse insulinaire plus importante que l'administration intraveineuse de glucose. Ils ont identifié les hormones intestinales produites appelées incrétines assurant la stimulation d'insuline.

Au cours des années 1980 et 1990, les scientifiques ont commencé à explorer comment ces incrétines pourraient être utilisées pour traiter le diabète. Les premiers médicaments de cette classe ont été développés :

1. **Agonistes du GLP-1** (glucagon-like peptide-1).
2. Peu de temps après, **les inhibiteurs de la DPP-4** ont été développés comme une autre approche permettant d'augmenter les taux d'incrétines dans le sang. Le sitagliptine (commercialisé sous le nom de Januvia®) a été le premier inhibiteur de la DPP-4 à être approuvé en 2006.

Ces médicaments sont appréciés pour leur capacité à réduire la glycémie sans entraîner une hypoglycémie sévère, ainsi que pour leurs effets bénéfiques sur le poids corporel. [31]

### **Les analogues du Glucagon-Like-peptide 1 (GLP1):**

#### **Histoire :**

Le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) est un peptide appartenant à de la famille des incrétines. Il agit par la stimulation de la sécrétion de l'insuline, l'inhibition de la production de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit l'appétit et l'apport alimentaire. Ces actions contribuent à maintenir la glycémie à un niveau équilibré. Sa durée de vie dans le corps est très courte, environ 2 minutes après une injection intraveineuse, il est rapidement métabolisé par une enzyme appelée Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) en deux formes inactives.

L'histoire des analogues de GLP-1 remonte aux années 1990, lorsque les chercheurs ont envisagé le développement des approches thérapeutiques visant à augmenter la durée de vie du GLP-1 natif. Ils ont

conduit au développement des analogues GLP-1 résistants à la DPP-4. Le premier analogue de GLP-1 à être approuvé pour une utilisation clinique a été l'exénatide (commercialisé sous le nom de Byetta®) en 2005 par la FDA.

Depuis lors, plusieurs autres analogues de GLP-1 ont été développés et approuvés pour le traitement du diabète de type 2. Parmi les plus connus figurent le liraglutide (Victoza®), le dulaglutide (Trulicity®), l'exénatide (Bydureon®), le semaglutide (Ozempic®), et plus récemment, le tirzepatide (Mounjaro®).

**Structures :**

- **Exénatide (BYETTA®)** a une structure similaire à celle du GLP-1 naturel, mais avec quelques modifications (arginine remplacée par la Glycine en position 8) pour augmenter sa stabilité. L'exénatide est un polypeptide de 39 acides aminés et correspond à la version synthétique de l'exendine 4 produit par les glandes salivaires d'un lézard, le monstre de Gila.
- **Liraglutide (VICTOZA®)** est un analogue du GLP-1 constitué de 97 acides aminés et d'une chaîne de 16 carbones. Il a subi deux modifications : une substitution d'acide aminé en position 34 et une liaison à un acide glutamique et à un acide gras libre qui a pour but d'établir la liaison non covalente avec l'albumine et d'augmenter la durée de vie de la molécule. [32]
- **Dulaglutide (Trulicity ®)** a une structure complexe, il s'agit d'une protéine de fusion recombinante contenant 2 GLP-1, un linker et un domaine IgG4 FC modifié.
- **Semaglutide (Ozempic®)** est constitué de 59 acides aminés et d'une chaîne carbonée 18C. La modification chimique dans le semaglutide implique l'ajout d'un acide gras à une lysine en position 26 de sa séquence. [33]

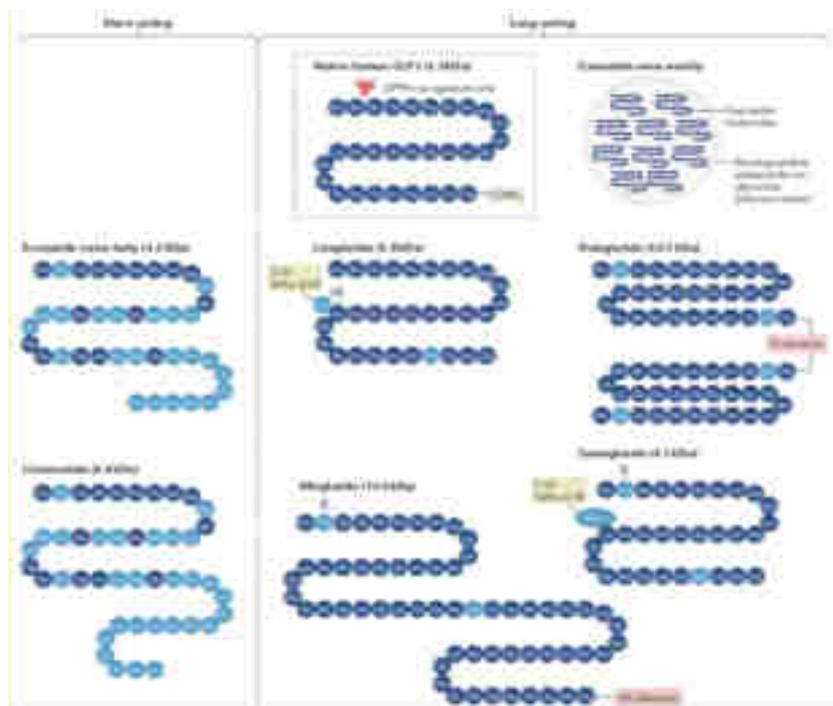


Figure 12 : Structures des analogue GLP-1. [33]

## **Propriétés pharmacologiques :**

Le repas induit des adaptations physiologiques qui vont permettre l'absorption et le métabolisme des nutriments. Parmi ces adaptations, les hormones gastro-intestinales vont faciliter le métabolisme du glucose par la stimulation de la sécrétion d'insuline, on parle d'incrétine.

La première incrétine identifiée, le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), une hormone de 42 acides aminés synthétisée par les cellules K entéro-endocrines au niveau du duodénum et du jéjunum. La seconde, le GLP-1 (glucagon-like peptide-1), un produit du gène du pro-glucagon et sécrété par les cellules L entéro-endocrines dans l'iléon distal et le côlon.

Le GIP ne peut être utilisé comme cible thérapeutique chez les patients atteints de diabète de type 2 en raison de l'insensibilité à cette hormone. En revanche, le GLP-1 conserve son efficacité thérapeutique chez ces patients, ce qui en fait une cible très intéressante.

### **Le GLP1 agit par effet incrétine :**

**L'effet incrétine décrit la réponse sécrétoire accrue des cellules bêta, au-delà de celle de la glycémie elle-même, qui résulte des actions de facteurs dérivés de l'intestin (McIntyre et al., 1964). [34]**

- Il induit la biosynthèse d'insuline et sa sécrétion par les cellules bêta du pancréas en se liant à un récepteur spécifique de manière gluco-dépendante.
- Il exerce une action trophique sur les cellules bêta, réduisant leur apoptose.
- Il diminue la sécrétion de glucagon et augmente la sécrétion de somatostatine.
- Il ralentit la vidange gastrique, ce qui réduit l'appétit et peut favoriser la perte de poids.
- Enfin il offre une protection cardiovasculaire en favorisant la sécrétion de monoxyde d'azote (NO), réduisant ainsi la formation de lésions et de plaques d'athérosclérose, tout en protégeant les cardiomyocytes de la nécrose.

## **Propriétés pharmacocinétiques :**

- Administration par injection sous-cutanée : absorption progressive.
- Contrairement au GLP-1 natif, qui a une demi-vie très courte d'environ 2 minutes, les analogues de GLP-1 sont conçus pour avoir une demi-vie prolongée d'où les injections moins fréquentes (une fois par jour ou une fois par semaine).
- Le liraglutide et le dulaglutide sont métabolisés comme les grosses protéines et ne possède pas de voie d'élimination principale. Le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale des acides gras. [35]
- Les analogues du GLP-1 sont distribués dans tout le corps via la circulation sanguine.
- Excrétion par les reins, bien que certaines voies métaboliques hépatiques puissent également être impliquées.

## Analyse comparative des molécules GLP-1 : Différences :

Bien que tous les analogues du GLP-1 aient des mécanismes d'action similaires, il y a des différences entre les molécules qui les rendent uniques :

1. **Durée d'action** : les différents analogues du GLP-1 ont des durées d'action différentes.

- **Exénatide (Byetta®, Bydureon®)** : Byetta est administré deux fois par jour, tandis que Bydureon est administré une fois par semaine.
- **Liraglutide (Victoza®)** est administré une fois par jour.
- **Dulaglutide (Trulicity®)** est administré une fois par semaine. Il est formulé pour une libération lente et prolongée.
- **Semaglutide (Ozempic®)** est administré une fois par semaine. Il est similaire au liraglutide en termes de durée d'action prolongée.

2. **Efficacité** : les analogues du GLP-1 sont efficaces dans la réduction de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2, mais certains peuvent être plus efficaces que d'autres :

- Une méta-analyse a montré que les agonistes GLP-1 à action hebdomadaire étaient plus efficaces pour la réduction de l'HbA1c que l'exénatide à injection biquotidienne, mais pas aussi efficaces que le liraglutide à injection quotidienne. [36]
- Une autre méta-analyse (AWARD-1 et AWARD-6) a montré qu'il n'y avait pas de différence entre le liraglutide et le dulaglutide. [37]
- L'adoption du dulaglutide a également montré une meilleure observance des patients et moins d'abandons sur une période de six mois.
- Une étude récente (SUSTAIN) a comparé le sémaglutide au dulaglutide et à l'exénatide et a montré que le sémaglutide était supérieur pour le contrôle glycémique et la perte de poids. [38]

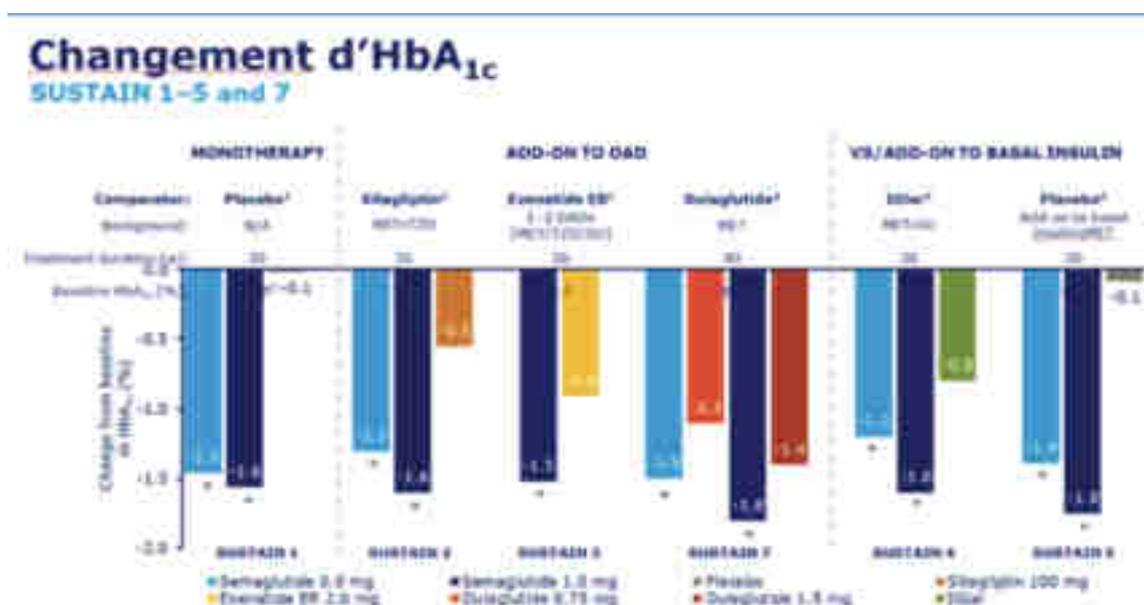


Figure 13 : Effets glycémiques du Semaglutide dans le programme SUSTAIN. [38]

3. **Effets secondaires** : les analogues du GLP-1 sont bien tolérés, en revanche, certains effets secondaires dose-dépendants d'origine gastro-intestinale ont été rapportés => l'augmentation de la posologie doit être effectuée de manière graduée.
4. **Coût** : les différents analogues du GLP-1 ont des coûts différents. Le liraglutide est moins cher que le dulaglutide et le semaglutide, mais cela peut varier en fonction de l'assurance maladie.

### **Effets secondaires et contre-indications :**

- Troubles digestifs (principalement en début de traitement). [39]
- Lithiase biliaire (peu fréquent), lipase augmentée voire pancréatite aiguë (rare mais grave).
- Vertiges, augmentation de la fréquence cardiaque, allongement de l'espace PR sur l'ECG.
- Majoration du risque d'hypoglycémie en cas d'association avec d'autres antidiabétiques oraux insulino-sécréteurs ou l'insuline.

### **Interactions médicamenteuses :**

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses significatives ou contre-indications à relever hormis une adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale.

### **Inhibiteurs de la DPP-4 (DPP-4) :**

#### **Histoire :**

Les inhibiteurs de la DPP-4, également appelés Gliptines, ont été initialement développés comme thérapies anti-immunitaires, étant donné que la DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4), est exprimée en tant qu'antigène d'activation des lymphocytes T CD26 par certaines cellules du système immunitaire.

Des études précliniques ont démontré par la suite que l'inhibition de la DPP-4 peut entraver la dégradation rapide des incrétones. [40]

Le premier inhibiteur de la DPP-4, la sitagliptine (**JANUVIA®**), a été développé par Merck. Il a été approuvé par la FDA en 2006 aux Etats-Unis et en 2007 en Europe. Par la suite, d'autres inhibiteurs de la DPP-4 tels que la saxagliptine (**Onglyza®**), la linagliptine (**Trajenta®**) et la vildagliptine (**GALVUS®**) ont été développés et approuvés pour le traitement du diabète de type 2.

### **Propriétés pharmacologiques :**

- Réduction de l'activité DPP-4 endogène ce qui permet de prolonger la durée d'action des incrétones.
- Sécrétion d'insuline glucose-dépendante de manière spécifique en réponse à l'élévation de la glycémie, en particulier après la prise alimentaire.
- Pas d'effet sur la vidange gastrique ou la perte de poids.

- Diminution modérée de l'HbA1C d'environ 0,8 %.
- Effets intéressants sur la fonction cardiovasculaire (sauf sitagliptine).

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

- **Bonne absorption** dans le tractus gastro-intestinal, ils atteignent des concentrations plasmatiques maximales dans l'heure suivant la prise.
- **Distribution** principalement dans le plasma sanguin, ils ont une faible liaison aux protéines plasmatiques.
- **Métabolisme** hépatique, sauf la Vildagliptine qui est exclusivement hydrolysée au niveau rénal.
- **Élimination** se fait principalement par voie rénale, sous forme inchangé ou de métabolites inactifs.
- Le temps de demi-vie varie en fonction de la molécule.

| Drug         | Oral bioavail-ability (%) | Protein binding (%) | Half life ( $t_{1/2}$ , h) | Metabolism                           | Excretion                          |
|--------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Sitagliptin  | 87                        | 38                  | 10-12                      | Low                                  | 80% via kidney<br>13% via liver    |
| Saxagliptin  | 75%                       | <10                 | 2,5-3,1                    | By CYP3A4/5 to 5-hydroxy-saxagliptin | 75% via kidney<br>22% via liver    |
| Vildagliptin | 85%                       | 9.3                 | 2.8                        | Via cyano-group hydrolysis to LAY151 | 85% via kidney<br>15% via liver    |
| Alogliptin   | 100%                      | 20%                 | 12.5-21.1                  | By CYP2D6, CYP3A4                    | 60-71% via kidney<br>13% via liver |
| Linagliptin  | 30                        | 70                  | 12                         | Low                                  | 5% via kidney<br>85% via liver     |

Figure 14 : Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de DPP-4. [40]

### **Effets secondaires et contre-indications :**

- Troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales.
- Somnolence et sensations vertigineuses.
- Risque de pancréatite : surveillance régulière.

### **Interactions médicamenteuses :**

Les inhibiteurs de la DPP-4 ont un faible potentiel d'interactions médicamenteuses.

### **Les besoins non satisfaits dans la gestion du patient diabétique :**

#### **Définition de la notion du besoin :**

Afin de définir la notion du besoin, on se réfère à la théorie de Maslow connue sous le nom de la "hiérarchie des besoins". [41] Elle décrit les besoins humains fondamentaux et les classe en cinq catégories, présentées de la manière suivante, de la base vers le sommet de la pyramide :

**Besoins physiologiques** : ce sont les besoins les plus élémentaires nécessaires à la survie, tels que la nourriture, l'eau, l'air, le sommeil.

**Besoins de sécurité** : les individus recherchent la sécurité et la stabilité, y compris la sécurité physique, la stabilité financière, et la prévisibilité dans leur environnement.

**Besoins d'appartenance et d'amour** par l'établissement de relations sociales.

**Besoins d'estime** se divise en deux catégories, l'estime de soi, qui englobe la confiance en soi, le respect du soi et le sentiment de compétence. Ensuite, il y a l'estime de l'autre, qui inclut le désir de reconnaissance, de respect et de valeur de la part des autres.

**Besoins d'accomplissement de soi** : une fois que les besoins précédents sont satisfaits, les individus cherchent à réaliser leur plein potentiel, à poursuivre leurs passions, à être créatifs, à s'engager dans des activités significatives et à contribuer à l'évolution de la société. **C'est le plus haut niveau de la hiérarchie des besoins de Maslow.**



Figure 15 : Pyramide de Maslow

Exemple : besoin d'avoir un traitement efficace pour mieux gérer son diabète.

### **Les besoins insatisfaits :**

Malgré les avancées dans le traitement du diabète, il y a encore des besoins insatisfaits, importants pour les patients diabétiques.

- Besoins physiologiques : maintien d'un bon contrôle glycémique et l'adhésion à un régime alimentaire équilibré pour de bon résultat clinique.
- Besoins de sécurité : accès aux soins (enjeu de santé publique important), prévention des crises hypoglycémiques et des différents facteurs de risque. Besoin de nouvelles thérapies plus efficaces, plus sûres, faciles à utiliser et avec moins d'effets secondaires.
- Besoin d'appartenance : soutien social et empathie.
- Besoin d'estime : ceci peut influencer l'observance et le bon contrôle glycémique.

- Besoin d'accomplissement personnel : le patient diabétique a le droit de chercher à réaliser des objectifs personnels malgré les défis de la maladie.

### **Le rôle pharmacien auprès des patients diabétiques :**

Les pharmaciens, qu'ils soient industriels, hospitaliers ou officinaux, ont un rôle crucial à jouer pour aider à surmonter les nombreux défis liés à la gestion du diabète :

- Les pharmaciens peuvent fournir une éducation approfondie aux patients sur la gestion du diabète au quotidien. Cela inclut l'explication des médicaments prescrits, des régimes alimentaires appropriés, des techniques de surveillance de la glycémie. Ils peuvent également aider les patients à établir des schémas thérapeutiques pour garantir une observance optimale.
- Ils jouent un rôle clé dans la prévention et la gestion des complications liées au DT2. Ils peuvent surveiller les indicateurs biologiques, comme la pression artérielle et travailler en étroite collaboration avec les médecins afin d'ajuster les traitements en conséquence.
- Les pharmaciens hospitaliers peuvent participer activement à la coordination des soins pour les patients atteints de DT2, en particulier lors des transitions entre les soins hospitaliers et ambulatoires.
- En tant que professionnels de la santé de proximité, ils peuvent contribuer à sensibiliser le public à la stigmatisation liée au diabète et promouvoir l'inclusion et la compréhension.
- Les pharmaciens industriels sont impliqués dans la recherche et le développement de nouvelles thérapies antidiabétiques.

### **Les formes injectables des incrétino-mimétiques :**

Dans la continuité de cette thèse, l'accent sera mis sur les analogues du GLP-1. L'objectif principal est d'analyser en profondeur l'impact du conditionnement primaire sur leur formulation injectable.

L'obtention d'un médicament passe par un processus en trois phases distinctes et primordiales :

- Caractérisation et identification du principe actif.
- Formulation de manière appropriée, en tenant compte de la galénique adéquate, des excipients appropriés, et de la voie d'administration.
- Production à grande échelle, répondant ainsi aux impératifs de l'industrialisation pharmaceutique.

### **Voies d'administration :**

Le devenir du médicament au sein de l'organisme est intrinsèquement lié à sa voie d'administration dont le choix dépend de l'emplacement anatomique de la cible.

La distinction entre les administrations locales et systémiques a un impact significatif sur la pharmacodynamie, on peut différencier la voie entérale, qui implique le passage par le système digestif,

de la voie parentérale, qui contourne la voie digestive. Chacune de ces approches présente des caractéristiques distinctes :

### **Voies parentérales à visée systémiques :**

- Voie transdermique implique l'application d'un patch sur la peau. Le médicament est absorbé à travers la peau pour une libération lente et continue.
- Voie sous-cutanée : le médicament traverse la peau pour pénétrer dans le tissu sous-cutané. La vitesse d'absorption est généralement lente, le volume d'injection est limité, et la vitesse de résorption dépend de la dilatation des vaisseaux sanguins.
- Voie intramusculaire : les médicaments sont injectés directement dans le muscle, qui est bien vascularisé, ce qui permet une absorption plus rapide que la voie sous-cutanée. On peut utiliser des solutions aqueuses ou huileuses, ainsi que des préparations à libération prolongée.
- Voie intraveineuse implique l'injection directe du médicament dans une veine. Elle permet une administration rapide et précise de la posologie requise. Les solutions huileuses ne sont pas utilisées, il s'agit de la voie privilégiée dans les situations d'urgence.
- Voie intra-artérielle est principalement utilisée en milieu hospitalier, elle consiste en l'injection directe de médicaments dans une artère. Elle est réservée à des situations particulières, par exemple lors de l'administration de vasodilatateurs en cas d'artérite ou de thrombotiques.

### **Voies parentérales à visée locale ou locorégionale :**

- Voie intradermique utilisée en allergologie et en mésothérapie.
- Voie intrarachidienne utilisée en anesthésie pour une administration directe dans le liquide céphalorachidien par ponction lombaire.
- Voie intra articulaire employée en rhumatologie, elle consiste en l'injection de médicaments (souvent des anti-inflammatoires tels que la cortisone) directement dans une articulation.
- Voie pulmonaire : Les aérosols doseurs sont utilisés pour administrer des médicaments directement dans les poumons.
- Voies locales : la voie vaginale, oculaire, auriculaire, nasale, ainsi que des voies plus spécialisées en milieu hospitalier telles que les injections intracardiaques, intra-pleurales, intrapéritonéales ou intraoculaires.

### **Voies entérales à visée systémique :**

- Voie perlinguale utilisée dans les situations d'urgence, où une action rapide est nécessaire. Le médicament est placé sous la langue, une zone très vascularisée. De cette manière, il est rapidement

absorbé dans la circulation sanguine, produisant un effet presque aussi rapide que l'administration intraveineuse (IV).

- Voie orale (per os) : c'est la voie la plus couramment utilisée, le médicament passe par la bouche, le système digestif et puis entre dans la circulation sanguine.
- Voie rectale est parfois utilisée lorsque d'autres voies ne sont pas possibles. L'objectif est souvent d'éviter l'effet de premier passage hépatique : si la réabsorption se produit au niveau des veines rectales inférieures ou moyennes, le médicament ne passe pas par le foie (shunt du foie) mais si la réabsorption se produit au niveau de la veine rectale supérieure, une partie du médicament (environ 30 %) passe par le foie.

### **Voies entérales à visée locale :**

- Voie perlinguale : aphtes, mycose, maux de gorges.
- Voie orale : traitement local du tube digestif, par exemple les pansements gastro-intestinaux, ou traitement antiparasitaire.
- Voie rectale : constipation.

### **Mode d'administration des analogues GLP1 :**

Les analogues des GLP-1 sont administrés par voie sous-cutanée (voie parentérale à visée systémique), ce processus implique la pénétration d'une aiguille de l'épiderme à l'hypoderme. [42]

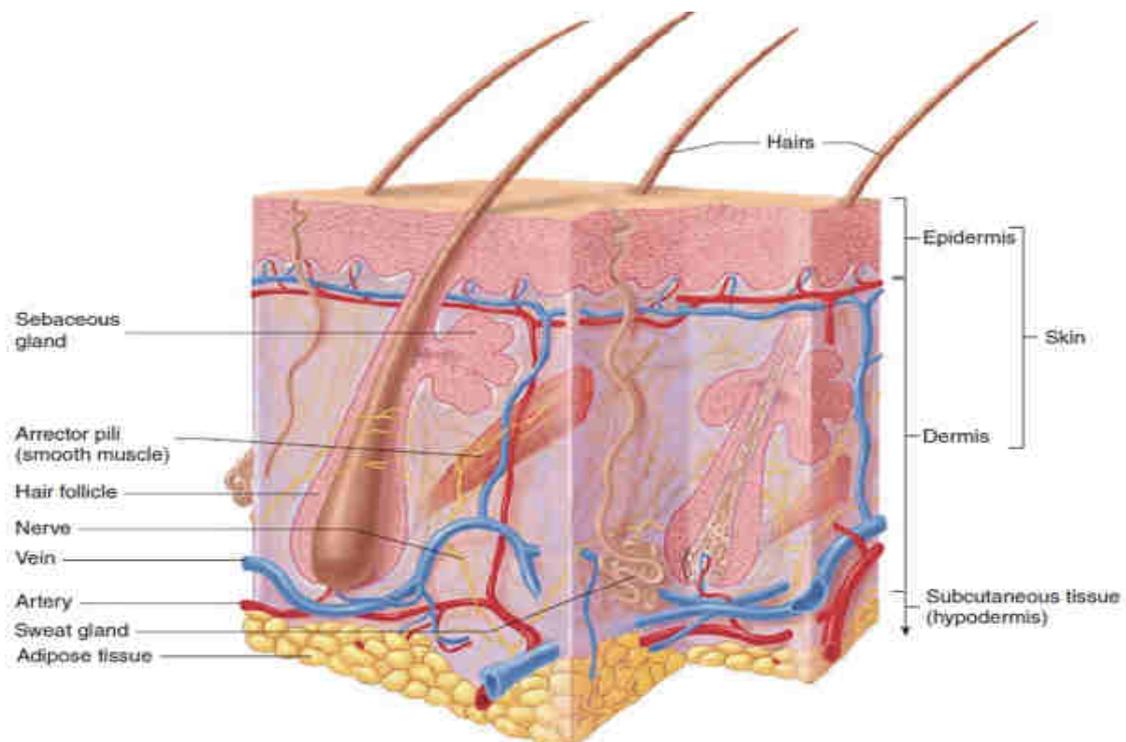


Figure 16 : Anatomie de la peau humaine. [42]

Le tissu sous-cutané est principalement composé de tissu adipeux, qui remplit les fonctions d'isolation et de régulation thermique. Les cellules adipeuses dans ce tissu sont peu vascularisées, ce qui se traduit par une activité métabolique relativement faible. Par conséquent, l'absorption des analogues GLP-1 administrés dans cette zone est uniforme et prévisible, car elle n'est pas influencée par les fluctuations du débit sanguin.

Cette méthode d'administration est généralement réalisée à l'aide d'un stylo pré-rempli ou d'une seringue spécialement conçue pour l'auto-injection.

La voie sous-cutanée peut présenter des inconvénients, tels que :

- La variabilité de l'absorption entre les individus qui dépend de l'épaisseur du tissu cutané.
- La barrière psychologique liée à la phobie des injections.

Mais ce mode d'administration est privilégié pour les analogues du GLP-1 pour plusieurs raisons :

- Le métabolisme rapide dans le tractus gastro-intestinal rendrait la prise orale de ces peptides inefficace, car ils seraient rapidement dégradés par les enzymes digestives.
- Les injections sous-cutanées permettent un contrôle précis de la libération.
- Il offre une facilité d'auto administration permettant aux patients de réaliser les injections à domicile.
- Pas d'effet du premier passage hépatique, favorisant ainsi une biodisponibilité élevée et constante.

### **Galénique des analogues GLP-1 :**

Les analogues de GLP-1 se présentent sous forme de solution injectable conditionnée dans des cartouches et administrée via un stylo injecteur.

### **La solution injectable : propriétés et réglementation**

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal.

La solution injectable fait partie des préparations parentérales injectables, elle peut se présenter en unidoses ou multidoses.

Il s'agit de préparation liquide homogène dans laquelle le principe actif est dissous dans un solvant. Elle se caractérise par les points suivants : [43]

| Propriétés | Explication   | Contrôles et essais  |
|------------|---|--|
| Limpidité  | Le liquide est clair et exempt de particules en suspension. | - Mirage<br>- Microscope<br>- Compteur électronique de particule |

|            |  |   |
|------------|--|---|
| Neutralité | Le pH doit être neutre, car il conditionne la stabilité et l'efficacité.             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthodes colorimétriques</li> <li>- Méthodes électrométriques</li> <li>- Pouvoir tampon</li> </ul> |
| Isotonie   | Même pression osmotique, et même concentration molaire que les liquides tissulaires. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osmomètre</li> </ul>   |
| Apyrogène  | Pas de substances bactériennes susceptibles d'augmenter la température.              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai pyrogène chez le lapin</li> <li>- Limulus Test</li> </ul>                                    |
| Stérilité  | La préparation doit être exempt de micro-organismes viables.                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle de stérilité selon la pharmacopée</li> </ul>  |

**Tableau 4 : Solution Injectable : Propriétés et contrôle**

## **Conditionnement des analogues GLP1 :**

### **Généralité :**

La réglementation précise, à l'article L 5111-2 du CSP qu'« On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ». [44]

Le conditionnement est donc un élément primordial et fait partie intégrante de toute spécialité pharmaceutique. Il se définit comme l'ensemble des étapes permettant de protéger, d'identifier et de présenter les médicaments. [45]

"L'histoire du conditionnement remonte à l'Antiquité, les médicaments étaient conservés dans des récipients en céramique ou en verre fermés avec des bouchons en liège ou en bois et une feuille de plomb. Plus tard, des bouchons en métal ont été développés assurant une meilleure étanchéité.

Au XIXe siècle, l'obligation d'étiquetage a été introduite, marquant ainsi une évolution significative des exigences réglementaires.

Lors du XXème siècle, les bouchons en caoutchouc ont commencé à être utilisés permettant la prolongation de la durée de conservation. Les emballages en plastique ont également été introduits, offrant une alternative légère mais résistante.

Le 13 juillet 1926, un décret relatif aux médicaments préparés à l'avance en vue de la distribution publique a été promulgué. Il a imposé que le nom, la composition et le dosage du médicament, ainsi que le nom et l'adresse du pharmacien soient indiqués. [46]

En 1943, la définition réglementaire précise du conditionnement comme étant "l'ensemble constitué par l'enveloppe ou le récipient contenant le médicament, le prospectus qui l'accompagne, l'emballage et les étiquettes".

Au fur et à mesure, d'autres informations sont devenues obligatoires comme l'indication, la voie d'administration, la durée et les conditions de conservation puis le prix et le numéro d'AMM, etc. Cette évolution a transformé le conditionnement médicamenteux en un véritable support d'information pour les patients et les professionnels de la santé. "

Aujourd'hui, le conditionnement est une science complexe qui doit respecter des normes strictes en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité.

### **Le rôle du conditionnement :**

Le conditionnement remplit plusieurs fonctions cruciales visant à assurer l'efficacité, la sécurité, et la qualité du médicament, tout en facilitant l'utilisation du médicament.

Tout d'abord, il doit garantir l'intégrité du médicament en évitant toute fuite et en le protégeant des facteurs externes tels que la température, la lumière, l'oxygène, l'humidité, et des éventuelles contaminations pendant toute sa durée de vie.

Par ailleurs, la lutte contre la contrefaçon est un enjeu majeur dans le domaine pharmaceutique. Pour y faire face, plusieurs méthodes d'identification ont été développées, notamment les codes 2D Datamatrix, les systèmes RFID (Radio Frequency Identification) et les codes CIP (Code Identifiant de Présentation). Ces méthodes d'authenticité font partie du conditionnement et permettent de tracer le médicament depuis la fabrication jusqu'à l'utilisation par le patient.

En ce qui concerne l'inviolabilité du médicament, des mécanismes tels que les étiquettes de sécurité, les opercules de scellage, les cartons pré-perforés et les systèmes multicouches autocollants sont utilisés. Ils ne préviennent pas l'ouverture du conditionnement, mais laissent une trace visible en cas d'ouverture.

Enfin, l'identification du médicament est assurée par des mentions obligatoires sur l'emballage : [47]



Figure 17 : Mentions figurant sur le conditionnement du médicament. [47]

Ces informations sont essentielles pour permettre d'assurer un usage conforme.

## **Choix du conditionnement :**

L'interaction entre le conditionnement et le médicament est un aspect critique pris en compte tout au long du cycle de vie du médicament.

L'objectif principal est d'éviter que le conditionnement n'ait d'effets néfastes sur le médicament. Il ne doit en aucun cas altérer sa qualité ni compromettre son efficacité. De plus, il ne doit pas agir comme une source de contamination, ce qui pourrait compromettre la sécurité et l'efficacité.

La réciprocité est essentielle afin d'assurer le bon usage du médicament par les patients malgré les conditions de stockage et de distribution.

## **Les différents types de conditionnement :**

Le conditionnement peut être divisé en trois types distincts, chacun jouant un rôle essentiel dans la protection, la présentation et la distribution du médicament.

**Le conditionnement primaire** en contact direct avec la forme galénique, il protège le médicament de la contamination extérieure et garantit sa stabilité. Les conditionnements primaires les plus courants sont les flacons, les blisters, les seringues préremplies et les cartouches.

**Le conditionnement secondaire** contient le conditionnement primaire, il peut être utilisé à des fins de protection, de présentation, de sécurité et d'information. Les différents types d'emballages secondaires comprennent les cartons, les étiquettes, les feuilles d'aluminium, les sachets, etc. Le choix de ce conditionnement dépend de plusieurs facteurs tels que la nature du médicament, la durée de conservation, la méthode d'administration, la sécurité et la réglementation en vigueur.

**Le conditionnement tertiaire** permet de regrouper plusieurs unités de conditionnement secondaire afin de faciliter le stockage et la distribution à grande échelle. Les conditionnements tertiaires les plus courants sont les palettes, les caisses et les conteneurs. Le choix du type de conditionnement tertiaire dépend de la quantité à transporter, la distance et les conditions environnementales.

## **Différents types de matériaux de conditionnement :**

Il existe plusieurs types de matériaux utilisés pour le conditionnement des médicaments, en fonction des caractéristiques et des besoins spécifiques :

| <b>Matériaux</b> | <b>Conditionnements</b>   |
|------------------|---|
| Carton           | Boîtes, unités de distribution  |
| Papier           | Étiquettes, notices   |
| Verre            | Ampoules, bouteilles, flacons, seringues, cartouches                                |
| Plastique        | Bouchons, bouteilles, sachets, tubes  |
| Métal            | Tubes, bouteilles, aiguilles, feuilles alu, cartouches de gaz, systèmes pressurisés |
| Caoutchouc       | Bouchons, tétines   |

Tableau 5 : Matériaux des conditionnements médicamenteux

### **Exploration du conditionnement primaire :**

Le conditionnement primaire doit protéger le médicament contre la contamination, la détérioration, l'altération, l'humidité, la lumière, l'oxydation et tous autres facteurs externes qui pourraient altérer la qualité, l'efficacité ou la sécurité. Il existe trois familles de conditionnements primaires :

**Conditionnement unitaire :** chaque unité de prise est emballée individuellement avec toutes les mentions légales requises. Cependant, il peut être encombrant, poser des problèmes d'environnement et de lisibilité.

**Conditionnement pseudo-unitaire :** Il est couramment utilisé pour les formes orales, notamment sous forme de blister prédécoupé ou non. Après découpage, les mentions légales ne seront plus présentes sur chaque unité, mais cela offre une meilleure lisibilité et est moins encombrant.

**Conditionnement en vrac :** les unités thérapeutiques ne sont pas isolées individuellement, mais sont regroupées dans un seul contenant, comme un flacon. On a une bonne lisibilité des informations et moins d'encombrement. Ce type peut entraîner des problèmes d'hygiène, de contamination et de conservation, ainsi que des erreurs de dosage.

### **Matériaux du conditionnement primaire des formes injectables :**

Le choix du conditionnement primaire dépend du type de médicament, de sa formulation et de ses exigences de stabilité.

#### **Le verre :**

Le verre est largement utilisé pour les médicaments injectables en raison de sa stabilité chimique, de son imperméabilité à l'air et de son inertie vis-à-vis des principes actifs et des excipients. Il est également recyclable, ce qui en fait un choix respectueux de l'environnement.

Il est utilisé dans divers contenants pharmaceutiques tels que les flacons, les cartouches et les ampoules. Cependant, il présente certains inconvénients, notamment sa fragilité, son poids et son encombrement.

La composition du verre comprend généralement du sable en tant qu'élément vitrifiant, de la chaux en tant que stabilisant, et des fondants qui réduisent le point de fusion, tels que le sodium. De plus, des décolorants comme l'oxyde de cobalt peuvent être utilisés pour éliminer toute teinte jaunâtre et des colorants minéraux, tels que des dérivés du fer, pour protéger le contenu de la lumière.

La production du verre implique principalement la silice à hauteur de 70 %, avec l'ajout de stabilisants et de fondants. Pour le faire fondre, il est chauffé à environ 1600°C, cette température est maintenue grâce à l'effet des fondants, puis on a un refroidissement rapide qui donne au verre son état vitreux.

Le verre est considéré comme étant d'un certain type lorsqu'il satisfait aux exigences d'une pharmacopée spécifique :

**Le verre de type 1** est nommé verre neutre, il s'agit d'un verre borosilicate qui résiste bien à la décharge hydrolytique, ce qui en fait un choix privilégié pour les produits pharmaceutiques injectables. Il est coûteux, mais peut être réutilisé après autoclavage.

**Le verre de type 2** est neutre en surface, mais il est moins résistant à la chaleur et aux autoclaves, ce qui le rend plus approprié pour les solutions administrées par voie intraveineuse.

Enfin, **le verre de type 3**, appelé calcosodique, est couramment utilisé pour des produits pharmaceutiques non injectables en raison de sa résistance hydrolytique moins élevée.

Le verre pharmaceutique est soumis à divers essais selon les normes de la Pharmacopée Européenne. Ces essais comprennent des tests de surface, des essais sur le verre en grains, et des essais de corrosion. Ils permettent d'évaluer la qualité du verre et de le classer en fonction de sa résistance à la décharge hydrolytique et à la corrosion.

### **Les élastomères :**

Les élastomères sont des polymères naturels ou synthétiques possédant une élasticité caoutchoutique qu'ils obtiennent à travers le processus de vulcanisation. Ceci implique la formation de liaisons souples disulfures entre les chaînes moléculaires permettant l'obtention de déformations réversibles, c'est-à-dire que le matériau peut retrouver sa forme initiale. L'élasticité est particulièrement importante dans le cas des bouchons et aiguilles utilisés dans les formes injectables, car elle assure une étanchéité efficace. Les élastomères pharmaceutiques sont composés de plusieurs éléments :

- Des plastifiants, tels que les acides gras, qui facilitent le malaxage et permettent d'avoir la forme désirée et de bien adhérer aux surfaces.
- Des vulcanisants, comme le soufre.
- Des accélérateurs de vulcanisation, généralement des amines permettant de réduire la quantité de soufre nécessaire.
- Des antioxydants, comme les phénols.
- Des charges, telles que la craie ou le talc pour augmenter la dureté et la résistance du matériau.
- Des pigments ou des colorants pour donner la couleur souhaitée.

Il existe différents types d'élastomères, chacun a des propriétés spécifiques. Les principaux types d'élastomères pharmaceutiques comprennent :

**Le caoutchouc naturel**, dérivé de l'isoprène, est obtenu à partir de la sève d'arbres comme l'hévéa. Il offre une excellente élasticité, mais présente des inconvénients tels qu'une variabilité de qualité, une perméabilité aux gaz et une sensibilité à l'oxydation. Il est couramment utilisé pour les tétines, les protège-aiguilles, les doigtiers, etc.

**Les caoutchoucs synthétiques**, dérivés des monomères, ils sont plus résistants aux solvants et moins perméables aux gaz. Ils sont utilisés pour diverses applications pharmaceutiques, en fonction de leurs propriétés spécifiques.

Le choix d'élastomères dépend de la nature du produit pharmaceutique, de ses interactions et des exigences spécifiques.

### **Types de conditionnements primaires des formes injectables :**

Il existe plusieurs types de conditionnement primaire pour les médicaments injectables. Chaque type présente des avantages et des inconvénients en termes de protection, de facilité d'utilisation et de coût.

**Les flacons en verre** sont fabriqués à partir de verre neutre de type I et peuvent être équipés d'un bouchon en caoutchouc et d'une bague d'étanchéité en aluminium pour assurer une fermeture hermétique et prévenir la contamination. Ils peuvent également être équipés d'un dispositif de reconstitution pour permettre la préparation du médicament juste avant l'administration.

**Les ampoules** sont des petits récipients en verre scellés contenant une dose unique. Elles sont principalement utilisées pour les médicaments injectables qui doivent être administrés rapidement et en doses précises. Les ampoules sont fragiles et peuvent se briser facilement, ce qui peut être un risque pour la sécurité du personnel qui les manipule.

**Les seringues pré-remplies** sont des dispositifs d'administration prêts à l'emploi. Elles contiennent une dose précise de médicament, elles sont faciles à utiliser chez les patients qui doivent s'auto-administrer leurs médicaments ce qui peut jouer un rôle important dans l'observance du traitement. Cependant, elles peuvent être coûteuses et produisent des déchets supplémentaires.

**Les cartouches** sont des récipients en verre scellés contenant des doses multiples de médicament. Elles sont incluses dans des dispositifs d'administration et sont souvent utilisées pour les médicaments qui doivent être administrés en doses précises sur une longue période (Analogues GLP-1).

**Les poches** sont des récipients en plastique souples utilisés pour les médicaments liquides à administrer par perfusion intraveineuse. Les poches peuvent contenir de grandes quantités de médicament et être équipées d'un système de perfusion pour une administration continue et précise. Cependant, elles peuvent être perméables à l'oxygène et causer une dégradation du médicament au fil du temps.

### **Conditionnement primaire des analogues GLP-1 :**

Les incrétino-mimétiques sont conditionnés sous forme de **cartouches** délivrées dans des **stylos injecteurs** pour une administration pratique.

Les stylos comprennent généralement un support pour l'aiguille, la cartouche intégrée, un sélecteur de dose et un piston pour déclencher l'injection.

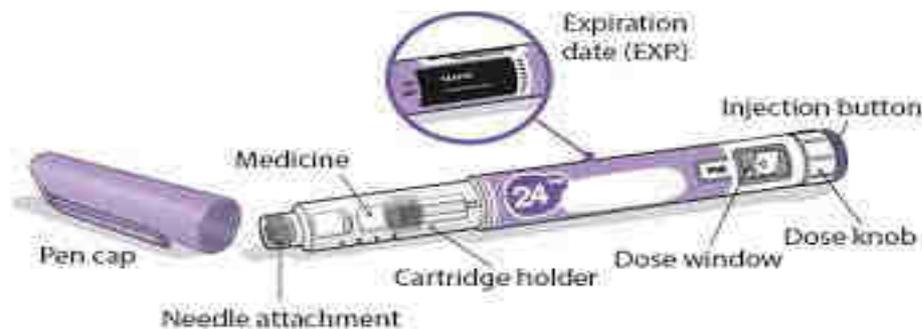


Figure 18 : La composition d'un stylo injecteur

### **Dispositifs médicaux :**

Les stylos injecteurs sont considérés comme dispositifs médicaux et nécessite un marquage CE. Avant de pouvoir expliquer l'évolution des stylo pré-remplis, il est important de définir la notion de dispositif médical.

La définition des dispositifs médicaux selon le Code de la Santé Publique en France se trouve à l'article L5211-1 du CSP. "Les dispositifs médicaux sont des instruments, appareils, équipements, matériels, produits, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autres articles utilisés seuls ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de ces dispositifs, destinés par le fabricant à être utilisés chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens." [48]

Les dispositifs médicaux sont classés en différentes catégories en fonction de leur niveau de risque pour les patients. La classification européenne comporte :

- Classe I : Dispositifs médicaux de faible risque. Exemple : Thermomètres médicaux.
- Classe IIa : Dispositifs médicaux de risque modéré. Exemple : Seringues préremplies.
- Classe IIb : Dispositifs médicaux de risque élevé. Exemple : Stents coronaires.
- Classe III : Dispositifs médicaux de risque très élevé. Exemple : Dispositifs implantables actifs.

### **Évolution des stylos injecteurs :**

L'injection à l'aide d'un stylo-injecteur est aujourd'hui la méthode la plus populaire d'administration sous cutanée d'antidiabétique. Le lancement du NovoPen (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark) en 1985 a établi un nouveau schéma pour le traitement du diabète. Aujourd'hui, de nombreux stylos sont disponibles auprès de plusieurs fabricants : certains sont jetables, tandis que d'autres utilisent des cartouches insérables et remplaçables. [49]

Lors d'une injection, le capuchon du stylo est retiré et une aiguille jetable est fixée à la cartouche. Le stylo est amorcé en composant une très petite dose de 1 à 2 unités et en expulsant le médicament. Ensuite, la dose nécessaire est composée, l'aiguille est insérée dans le tissu sous-cutané pour l'administration du médicament qui se fait en appuyant à fond sur le piston.

L'évolution des stylos injecteurs au fil du temps a introduit des améliorations significatives, telles que des pistons plus souples qui demandent moins d'effort lors de l'injection, améliorant ainsi le confort et la précision de l'administration. Certains stylos réutilisables sont désormais équipés d'un écran numérique affichant la dose administrée et le temps écoulé depuis la dernière injection.

Le mécanisme de dosage permettant de garantir une administration précise et cohérente de la dose prescrite. L'utilisation du caoutchouc a été également un élément important, avec des bouchons souples permettant de protéger l'aiguille et maintenir l'étanchéité du stylo. Le piston en caoutchouc facilite également l'administration du médicament en poussant le liquide à travers l'aiguille.

### **L'impact du conditionnement primaire sur la forme injectable de l'analogue GLP1 :**

Les études ont montré que le choix du matériau de conditionnement primaire peut avoir un impact significatif sur la stabilité et la sécurité du médicament. [50] Des problèmes tels que la dégradation du médicament, la contamination microbienne et la libération de produits chimiques du matériau de conditionnement ont été signalés dans certains cas.

Par conséquent, des réglementations ont été mises en place afin de garantir la qualité et la sécurité des matériaux de conditionnement primaire. Les autorités réglementaires telles que la FDA aux États-Unis et l'EMA en Europe ont émis des directives sur les matériaux acceptables pour le conditionnement primaire des médicaments injectables.

En outre, les industries pharmaceutiques doivent effectuer des études de stabilité approfondies pour déterminer les caractéristiques de performance des matériaux de conditionnement primaire, notamment leur compatibilité avec le médicament et capacité à le protéger contre les facteurs environnementaux.

### **Les interactions contenant-contenu :**

Dans cette section, il sera abordé les différentes interactions qui peuvent survenir entre le contenu (le produit pharmaceutique) et le contenant (le matériau de conditionnement). Il s'agit de la migration d'un ou de plusieurs constituants du matériau dans la solution médicamenteuse ou l'inverse.



Figure 19 : Les phénomènes d'interaction contenant-contenu. [51]

Ils se manifestent sous diverses formes :

1. **Relargage de composés chimiques du matériau de conditionnement** qui peuvent entrer en contact avec la solution pharmaceutique. [51]

Exemple : les cartouches en verre disposent d'une liste connue d'extractibles, le verre a une composition spécifique ; par conséquent, la véritable variable est la quantité de chaque élément qui peut être libérée dans une solution. On peut également déterminer les extractibles par des méthodologies prédictives pour prévenir les interactions contenant/médicament.

2. **Délamination** : ce phénomène dépend de plusieurs facteurs tels que la nature intrinsèque du verre lui-même (composition, coefficient d'expansion, type de verre), et le médicament (pH, tampons, excipients).

Après une période prolongée de contact, la délamination apparaît sous la forme de morceaux de verre détachés de la surface interne du conditionnement primaire et ensuite libérés directement dans la solution médicamenteuse. Les lamelles de verre sont généralement minces et peuvent être visibles à l'œil nu.

3. **Absorption** qui implique la pénétration du principe actif dans le matériau, **et adsorption** qui se produit lorsque le principe actif adhère sur les parois du conditionnement.

4. **Perméation** fait référence à la capacité du principe actif à traverser le matériau et inversement.

5. **Perméabilité à la suite du procédé de formulation** : notamment, la stérilisation, peut avoir un impact sur les propriétés du matériau de conditionnement et, par conséquent, sur son interaction avec le produit pharmaceutique.

Ces interactions sont indésirables et nécessitent une étude approfondie pour les comprendre et les maîtriser. Elles peuvent entraîner plusieurs conséquences dommageables, notamment :

- La réduction de l'efficacité du médicament
- La dégradation du principe actif
- La précipitation du contenu
- Modifications : pH, des changements d'aspect, des interférences analytiques
- Des risques pour la sécurité liés à la libération de composants toxiques
- Des altérations des propriétés physiques du conditionnement

### **Impact du conditionnement primaire sur la qualité :**

Le conditionnement primaire préserve la qualité de l'analogue du GLP-1. Les matériaux utilisés dans la fabrication du conditionnement primaire peuvent avoir une incidence sur les propriétés du médicament. Les deux principaux types de matériaux utilisés pour le conditionnement primaire des médicaments injectables sont le verre et le caoutchouc.

Le verre est non réactif, ce qui permet de minimiser les interactions contenant-contenu. Cependant, il peut présenter des défauts tels que des fissures ou des éclats, qui peuvent affecter la qualité du médicament.

Les élastomères sont de plus en plus utilisés en raison de leur résistance aux chocs et de leur flexibilité. Cependant, ils peuvent présenter des problèmes de compatibilité.

La solution est de réaliser des tests de compatibilité chimique afin d'identifier les potentiels composants chimique capables de migrer dans la solution.

### **Impact du conditionnement primaire sur la sécurité :**

Le conditionnement primaire peut également avoir un impact significatif sur la sécurité du médicament injectable.

Le matériau doit être compatible avec le médicament et ne pas entraîner de contamination ou d'interaction indésirable qui pourrait affecter la sécurité du patient. En outre, le conditionnement primaire doit être étanche pour empêcher toute fuite lors du stockage, la distribution et l'administration. Les fuites peuvent non seulement réduire l'efficacité du médicament, mais aussi provoquer des réactions indésirables chez les patients.

De plus, le conditionnement primaire doit être facile à utiliser par les patients, car les erreurs d'administration peuvent entraîner des conséquences graves. Par exemple, si le bouchon de la seringue pré-remplie est difficile à retirer ou si l'aiguille n'est pas correctement fixée, cela peut entraîner une administration inadéquate ou une contamination.

Enfin, il doit garantir la traçabilité du médicament, en fournissant des informations claires sur le produit, ce qui est important en cas de rappel ou d'incident.

### **Impact du conditionnement primaire sur l'intégrité :**

Le conditionnement primaire doit protéger le produit contre toute altération ou contamination externe, telle que la lumière, l'humidité, l'air, les micro-organismes, etc. Comme indiqué précédemment, certains matériaux peuvent interagir avec le médicament et affecter sa stabilité ou son efficacité.

Par exemple, certains produits pharmaceutiques peuvent interagir avec les ions métalliques du verre.

### **Solution : sélection de matériau pour le conditionnement primaire :**

En ce qui concerne les voies parentérales, la conformité à la Pharmacopée européenne ne suffit pas à elle seule, mais nécessite des études complémentaires. La réalisation d'une étude d'extractibles et éventuellement de relargables dépend des résultats des études de cytotoxicité. En cas de non-conformité, il est conseillé d'envisager un changement de matériau.

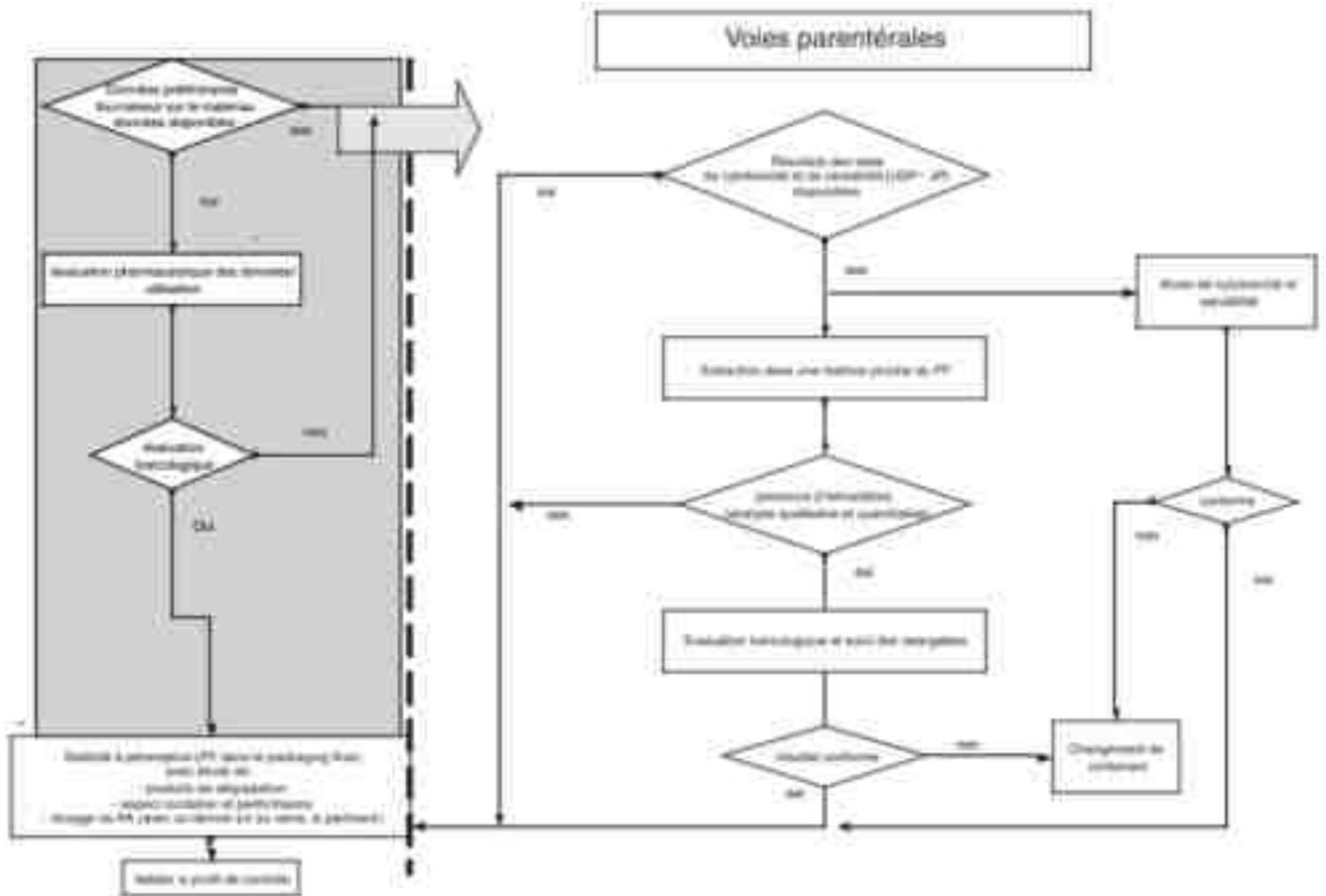


Figure 20 : Approche globale de sélection de matériau pour conditionnement primaire. [51]

### **Analyse des interactions entre le stylo injecteur et l'analogue GLP-1 :**

Dans cette section, il sera examiné les interactions potentielles qui peuvent survenir entre le stylo injecteur et l'analogue GLP-1.

#### **1. Interactions Physiques :**

- **Agitation :** l'utilisation du stylo injecteur peut entraîner des mouvements qui agitent la solution de l'analogue GLP-1 et provoquer la formation de bulles d'air.
- **Incompatibilité :** des composants du stylo injecteur pourraient être incompatibles avec l'analogue GLP-1.

2. **Interactions Chimiques :** bien que rares, il est possible que la cartouche ou le stylo injecteur réagissent chimiquement avec l'analogue GLP-1 en cas de conditions environnementales extrêmes.

3. **Interactions Microbiologiques :** le stylo injecteur pourrait introduire des micro-organismes dans le médicament, ce qui peut engendrer une contamination et une dégradation du médicament.

### **Fiabilité et Consistance des Stylos Injecteurs pour les Analogues de GLP1 :**

Les fabricants de conditionnement primaire pour les analogues de GLP1 doivent garantir que le conditionnement fonctionne de manière fiable et constante, en délivrant des doses précises et en assurant une manipulation facile et sûre pour les patients.

Il ne faut surtout pas que les stylos présentent des défauts ou des variations de délivrance de doses. Toutes les informations doivent être indiquées afin d'éviter les erreurs de manipulation ou de stockage qui peuvent affecter l'intégrité des analogues de GLP1. Par exemple, si les stylos injecteurs ne sont pas conservés au réfrigérateur selon les instructions du fabricant, cela pourrait entraîner une dégradation ou altération du médicament.

### **Les bonnes pratiques de fabrication et le contrôle qualité :**

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». [52]

Les bonnes pratiques de fabrication sont donc les exigences de qualité réglementaires que les industries pharmaceutiques doivent respecter, elles couvrent toutes les étapes de la production, de la conception du médicament au conditionnement, en passant par la fabrication et le contrôle qualité.

Les BPF comprennent des exigences concernant les installations, les équipements, les matières premières, les procédés, la documentation et les qualifications du personnel. Les fabricants doivent mettre en place des systèmes de contrôle qualité pour garantir la conformité aux normes de qualité et assurer la traçabilité de chaque lot.

En ce qui concerne les analogues GLP-1, les fabricants doivent s'assurer que les matériaux utilisés sont compatibles avec le principe actif et ne présentent pas de risques d'interaction chimique ou physique ou microbiologique. Les procédés de fabrication doivent être validés pour garantir la qualité et l'uniformité et doivent être écologiquement viables. Les analogues GLP-1 doivent être stockés dans des conditions appropriées pour garantir leur stabilité avec des programmes de surveillance et de détection des impuretés afin de garantir leur pureté et sécurité.

### **Les Bonnes Pratiques de Fabrication des stylos injecteurs :**

Il s'agit d'un dispositif médical, les fabricants doivent s'assurer que le stylo injecteur est conçu, fabriqué et testé conformément aux normes de qualité en vigueur. Les principales exigences des BPF pour les stylos injecteurs comprennent :

- La conception et la validation du stylo injecteur pour assurer une administration précise et reproductible de la dose.
- La validation de la stérilité et de la pyrogénicité du stylo injecteur.
- La validation de la compatibilité du stylo injecteur avec le médicament, y compris la stabilité chimique et physique.
- La validation de la fonctionnalité du stylo injecteur, y compris la fiabilité de l'injection et la facilité d'utilisation pour le patient.

- La mise en place de systèmes de contrôle qualité pour surveiller la fabrication du stylo injecteur, y compris la documentation complète de toutes les étapes de fabrication et de tests.

### **Cadre réglementaire :**

Le cadre réglementaire du conditionnement primaire des analogues GLP1, tout comme celui des médicaments en général, est soumis à des normes strictes visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits.

1. **Bonnes pratiques de fabrication (BPF)** : contrôle de matière première, d'articles de conditionnement, du milieu de travail et du produit fini.
2. La pharmacopée européenne ou américaine, contiennent des directives spécifiques concernant les matériaux de conditionnement, les contenants et les méthodes de test pour garantir leur qualité et leur conformité aux normes.
3. **Directive sur les dispositifs médicaux** (pour les stylos injecteurs) notamment la Directive européenne 93/42/CEE (et ses révisions) pour les produits commercialisés en Europe. Cette directive établit des exigences en matière de conception, de fabrication, de documentation et de marquage des dispositifs médicaux. [53]
4. Les fabricants doivent réaliser des **études de compatibilité, d'extractible et de relargables** entre l'analogue GLP-1 et les matériaux de conditionnement pour s'assurer qu'il n'y a pas d'interactions indésirables susceptibles de compromettre la qualité ou la sécurité du produit.
5. **Tests de stabilité** pour évaluer la capacité du conditionnement primaire à préserver la qualité du médicament tout au long de sa durée de conservation prévue.
6. **Étiquetage et information du patient** conformément aux exigences réglementaires pour assurer l'information appropriée du patient.
7. **Inspections et conformité** : les autorités de réglementation, telles que EMA ou la FDA, effectuent des inspections régulières des installations de fabrication et du conditionnement pour s'assurer de la conformité aux réglementations en vigueur.
8. **Normes internationales** telles que les normes ISO, peuvent également s'appliquer. Par exemple, l'ISO 11607 qui traite les exigences de conditionnement des dispositifs médicaux. [54]

### **Surveillance post-AMM de l'analogue GLP1 en stylo injecteur :**

La surveillance en post autorisation de mise sur le marché du stylo injecteur de l'analogue GLP1 est une étape cruciale dans la sécurité du médicament. Elle consiste à collecter des données sur les effets indésirables et les événements liés à l'utilisation du médicament après sa mise sur le marché. Le fabricant est tenu de signaler tous les effets indésirables graves au régulateur de santé compétent tels que ANSM, EMA ou la FDA. Cette surveillance post-AMM permet d'identifier rapidement tout problème de sécurité

émergent lié à l'utilisation du médicament et de prendre les mesures nécessaires pour protéger la santé publique.

## **PARTIE II :**

### **Nouvelles aires thérapeutiques pour le traitement du diabète de type II :**

Malgré les avancées scientifiques dans le traitement médicamenteux du diabète de type II, de nombreux patients demeurent confrontés à des défis constants concernant le contrôle de leur glycémie et la prévention des complications associées.

Dans ce contexte, la recherche scientifique s'est efforcée de découvrir de nouvelles approches thérapeutiques qui visent à améliorer la gestion de la glycémie et adresser les aspects sous-jacents de la maladie.

Dans cette section, il sera exploré certaines de ces aires thérapeutiques émergentes, mettant en lumière les avancées les plus récentes. Cette exploration permettra de mieux comprendre comment ces innovations pourraient transformer la prise en charge du diabète de type II et améliorer la qualité de vie des patients atteints de diabète de type II.

#### **Les doubles agonistes des incrétino-mimétiques :**

Les doubles agonistes sont une classe émergente de médicaments utilisés pour le traitement du diabète de type 2. Contrairement aux agonistes des récepteurs GLP-1 traditionnels, les doubles agonistes ciblent deux récepteurs hormonaux **GLP-1** et le **GIP** en même temps.

Ils offrent des avantages supplémentaires par rapport aux agonistes des récepteurs GLP-1 traditionnels, notamment une meilleure régulation de la glycémie et une perte de poids plus importante.

#### **Le Tirzepatide (Mounjaro®) :**

Tirzépate est une innovation médicamenteuse de la compagnie Eli Lilly approuvée par la FDA en mai 2022 pour le traitement du diabète de type 2. Ce peptide synthétique composé de 39 acides aminés est le premier co-agoniste des récepteurs du polypeptide inhibiteur gastrique et du glucagon-like peptide 1. Fonctionnellement, il stimule la libération d'insuline par le pancréas, réduit l'hyperglycémie et augmente également les niveaux d'adiponectine. Sa double agonie conduit à une réduction plus significative de l'hyperglycémie que les agonistes du GLP-1 seuls.

#### **Résultats :**

Les études cliniques sur le Tirzépate ont montré des résultats prometteurs en termes de régulation de la glycémie et de perte de poids chez les patients atteints de diabète de type 2. [55]

Les essais SURPASS ont évalué l'innocuité et l'efficacité de tirzépate chez les personnes atteintes de DT2, de la monothérapie à l'ajout d'insuline, dans des populations mondiales, avec deux autres essais dédiés à la population japonaise. Sur des périodes de traitement allant jusqu'à 104 semaines, les doses hebdomadaires de tirzépate de 5 à 15 mg ont réduit de manière significative le taux d'hémoglobine glyquée de 1,87 % à 3,02 %, ont entraîné une perte de poids de 5,4 à 12,9 kg et ont amélioré divers facteurs de risque cardiométaboliques.

Ces améliorations comprenaient une réduction des graisses hépatiques, une diminution de l'incidence de la macroalbuminurie, une baisse de la pression artérielle et une amélioration des profils lipidiques, offrant ainsi des avantages sur l'ensemble du spectre du DT2.

Tirzépate a démontré une efficacité supérieure par rapport au placebo et aux médicaments couramment utilisés pour abaisser la glycémie, tels que le semaglutide à 1 mg (réduction d'hémoglobine glyquée de 1,6% uniquement et 6 kg en moyenne de perte de poids), le dulaglutide et l'insuline.

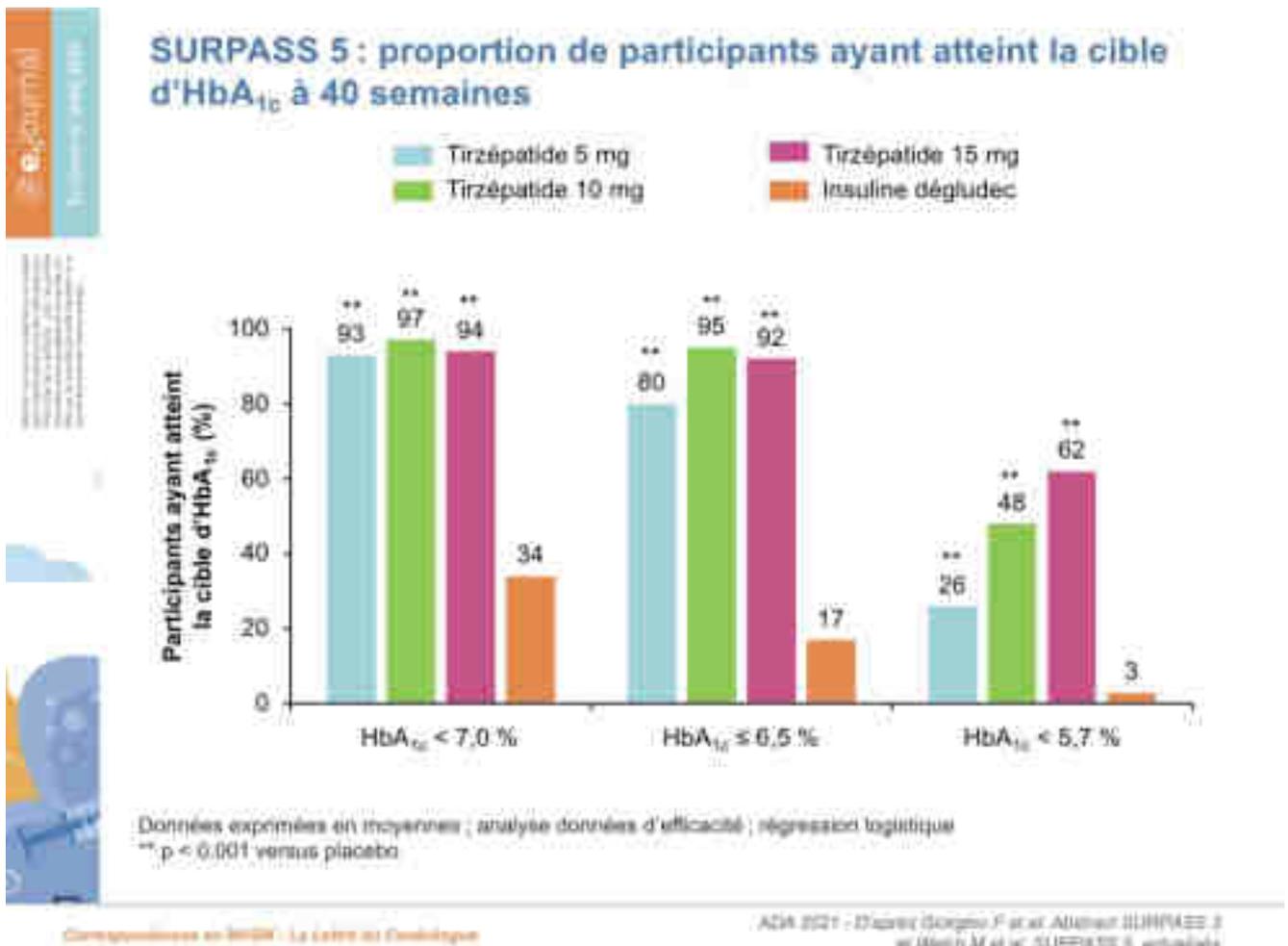


Figure 21 : Effet du tirzépate sur l'HbA1c. [55]

Chez les personnes non atteintes du diabète, les doses hebdomadaires de tirzépate de 5 à 15 mg, utilisées dans le cadre du traitement de l'obésité dans l'étude SURMOUNT-1, ont entraîné une réduction substantielle du poids corporel, variant de 16,5 % à 22,4 %, sur une période de 72 semaines.

### **Administration :**

Le tirzépate est administré par injection sous-cutanée. Il est disponible à différentes doses, allant de 2,5 mg/0,5 ml à 15 mg/0,5 ml. La posologie standard est d'une injection par semaine, avec une dose initiale habituelle de 5 mg/0,5 ml. [56]

### **Effets indésirables :**

Les principaux effets indésirables rapportés sont gastro-intestinaux, notamment une diminution de l'appétit, des nausées et de la diarrhée. D'autres effets indésirables moins courants tels que des variations de la fréquence cardiaque, des réactions d'hypersensibilité et des problèmes pancréatiques, ont été rapportés.

### **Contre-indications :**

Le tirzépate devrait être évité chez les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints de syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (MEN 2). Il ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ni chez ceux utilisant déjà d'autres agents GLP-1.

### **Les triples agonistes des incréto-mimétiques :**

Les stratégies pharmacologiques qui mobilisent plusieurs mécanismes d'action ont démontré des avantages synergiques pour le traitement du diabète dans les modèles précliniques. L'approche de multirécepteurs visant l'activation simultanée des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), du glucose-dépendant insulino-tropique peptide (GIP) et du glucagon (Gcg), combine les activités anorexigènes et insulino-tropes du GLP-1 et du GIP avec l'effet de dépense énergétique du glucagon.

### **Le Retatrutide (LY3437943) :**

Le Retatrutide est un nouveau peptide agoniste triple au récepteur du glucagon (GCGR), au récepteur du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIPR) et au récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1R).

### **Résultats :**

In vitro, LY3437943 présente une activité équilibrée au niveau du GCGR et du GLP-1R, mais une activité accrue au niveau du GIPR. Chez les souris obèses, l'administration de LY3437943 a entraîné une diminution du poids corporel et une amélioration du contrôle glycémique. La perte de poids a été

renforcée par l'ajout de l'augmentation de la dépense énergétique médiée par le GCGR à la réduction de l'apport calorique induite par le GIPR et le GLP-1R. [57]

Dans une étude de phase 1 à dose unique en ascension, LY3437943 a montré un profil d'innocuité et de tolérance similaire à celui d'autres incrétines. Son profil pharmacocinétique a soutenu une administration une fois par semaine, et une réduction du poids corporel a persisté jusqu'au jour 43 après une seule dose.

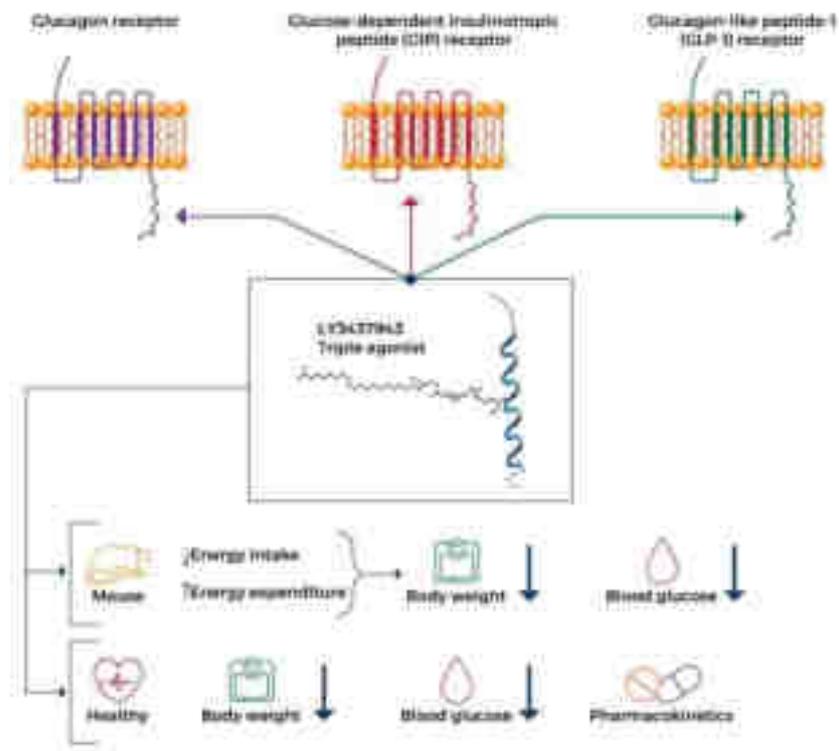


Figure 22 : Mode d'action du Retatrutide. [57]

### Concernant le diabète :

Dans l'étude de phase 2, l'efficacité et la sécurité de retatrutide ont été examinées chez des personnes les diabétiques type II. [58]

- L'étude a inclus 281 participants atteints de diabète de type 2.
- Les participants ont été répartis dans plusieurs groupes, recevant soit retatrutide à différentes doses, soit un placebo, soit le dulaglutide à 1,5 mg : Retatrutide a entraîné une réduction significative de l'HbA1c par rapport au placebo à toutes les doses testées (la dose de 12 mg de retatrutide a conduit à une réduction de l'HbA1c de -2,02%, tandis que le placebo n'a montré qu'une réduction de -0,01%) pendant 24 semaines.

### Concernant l'obésité :

L'étude de phase 2 de recherche clinique sur le rétatrutide (LY3437943) pour l'obésité : [59]

- Les participants ont été répartis en plusieurs groupes, chacun recevant une dose différente de rétatrutide ou un placebo une fois par semaine pendant 48 semaines.

- À la semaine 24, la réduction moyenne du poids corporel était de 7,2 % dans le groupe recevant 1 mg de rétatrutide, de 12,9 % dans le groupe combiné de 4 mg, de 17,3 % dans le groupe combiné de 8 mg et de 17,5 % dans le groupe de 12 mg, par rapport à seulement 1,6 % dans le groupe placebo.
- À la semaine 48, les réductions moyennes du poids étaient respectivement de 8,7 %, 17,1 %, 22,8 % et 24,2 % dans les groupes de rétatrutide, comparé à 2,1 % dans le groupe placebo.
- Les participants sous rétatrutide ont continué à perdre du poids jusqu'à la fin des 48 semaines, indiquant que l'effet de perte de poids n'avait pas encore atteint un plateau.
- Des améliorations ont été observées dans les mesures cardio-métaboliques, notamment la circonférence de la taille, la pression artérielle, l'hémoglobine glyquée, la glycémie à jeun, l'insuline et les taux de lipides, chez les participants sous rétatrutide.
- Environ 72 % des participants avec un prédiabète au début de l'étude sont revenus à une glycémie normale grâce au ce traitement.

### **Administration :**

Le Retatrutide dispose d'une demi-vie d'environ 6 jours, ce qui permet une administration une fois par semaine.

### **Effets Indésirables :**

Les effets secondaires étaient similaires à ceux observés avec d'autres médicaments de la classe des agonistes des récepteurs GLP-1 ou GIP-GLP-1.

### **Thérapie ciblée Adipeutics :**

Actuellement, la majorité des médicaments disponibles sur le marché se concentrent sur la régulation de la glycémie pour traiter le diabète de type 2, sans aborder directement la cause sous-jacente de la maladie. Malgré le besoin de développer des traitements plus efficaces, il n'y a eu aucune avancée majeure sur le marché.

C'est là qu'interviennent les recherches menées par le chercheur Vincent Marion, et son équipe au laboratoire de génétique médicale (Inserm/Université de Strasbourg). En collaboration avec l'Université de Birmingham et l'Université de Monash, ces scientifiques ont développé un nouveau médicament appelé PATAS, qui appartient à une toute nouvelle classe de médicaments antidiabétiques baptisée "Adipeutics".

### **Patas :**

Ce traitement représente une avancée significative dans le domaine médical. Il repose sur la restauration d'un mécanisme altéré dans les tissus adipeux, particulièrement chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Chez les personnes en bonne santé, les adipocytes ont la capacité de capter environ 10 % du

glucose circulant dans le sang. Ils transforment ensuite ce glucose en lipides bénéfiques pour l'organisme. Cependant, chez les individus diabétiques, cette capacité de captation du glucose par les tissus adipeux est compromise. [60]

Les chercheurs avaient identifié que les anomalies dans le tissu adipeux, résultant de la perte de fonction d'une protéine nommée ALMS1, conduisaient à une résistance sévère à l'insuline et au développement précoce du diabète de type 2 chez les individus atteints du syndrome d'Alström. De plus, les études précliniques, ont mis en évidence que la restauration de la fonction de cette protéine uniquement dans les adipocytes rétablissait l'équilibre glycémique.

En absence d'insuline, la protéine ALMS1 se lie à une autre protéine appelée PKC alpha. En revanche, lorsque l'insuline est activée dans l'adipocyte, cela provoque la séparation de ces deux protéines, ce qui favorise l'absorption du glucose. Chez les individus atteints de diabète, cette liaison entre les deux protéines persiste.

Le peptide PATAS, conçu pour rompre l'interaction entre ALMS1 et PKC alpha, rétablissant ainsi la signalisation de l'insuline dans les adipocytes défailants.

Patas, administré par des injections régulières, peut réguler le taux de sucre dans le sang, traitant ainsi la résistance à l'insuline avec des effets bénéfiques sur l'ensemble de l'organisme. De plus, il peut favoriser l'absorption des acides gras non estérifiés nocifs.

### **Études précliniques :**

Les résultats obtenus chez l'animal sont très prometteurs, montrant une nette amélioration de la résistance à l'insuline et d'autres paramètres métaboliques. Cela inclut une meilleure régulation de la glycémie, une réduction de la stéatose dans le foie et de la fibrose hépatique. [61] Ces résultats prometteurs chez l'animal laissent envisager des essais cliniques futurs sur l'homme.

### **Challenges :**

Les thérapies émergentes pour le traitement du diabète de type 2, telles que les doubles et triples agonistes des incréтино-mimétiques, ainsi que la thérapie ciblée Adipeutics, offrent de nouvelles opportunités pour améliorer la prise en charge de cette maladie complexe. Cependant, elles sont confrontées à plusieurs défis potentiels :

1. **Effets Secondaires et tolérance :** toutes ces thérapies peuvent être associées à des effets indésirables, tels que des problèmes gastro-intestinaux, des réactions allergiques ou des variations de la fréquence cardiaque. La tolérance à long terme doit être étudiée.
2. **Études cliniques :** pour prouver leur efficacité et leur sécurité, les traitements doivent être administrés à un large nombre de patient.

3. **Sécurité à long terme** : il est essentiel de comprendre les effets à long terme de ces thérapies, notamment en ce qui concerne les interactions médicamenteuses.
4. **Personnalisation du traitement** : le diabète de type 2 est une maladie hétérogène, ce qui signifie que chaque patient peut présenter des caractéristiques différentes. Il est important de déterminer quelles thérapies conviennent le mieux à chaque patient pour une approche plus personnalisée.
5. **Accessibilité et coût** : assurer que ces traitements soient accessibles aux patients et abordables est un défi crucial pour garantir que tous ceux qui en ont besoin puissent en bénéficier.

## **Conclusion :**

La recherche présentée dans ce mémoire de thèse a exploré en profondeur l'impact crucial du conditionnement primaire sur les formes injectables des incrétinomimétiques, ainsi que les avancées significatives dans les nouvelles aires thérapeutiques pour le traitement du diabète de type II.

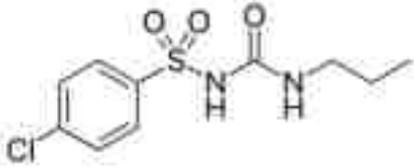
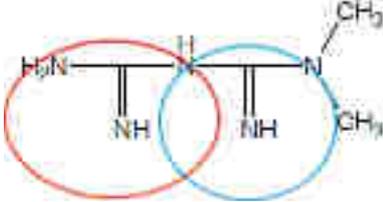
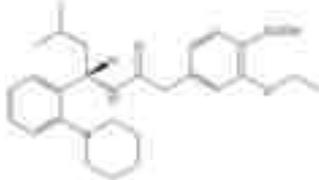
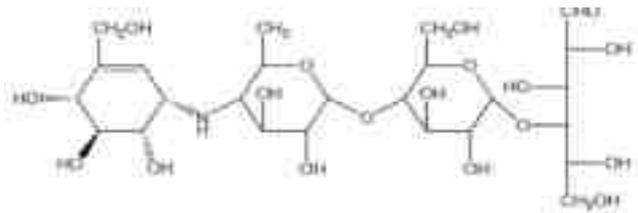
Cette investigation a mis en évidence l'importance capitale du conditionnement primaire dans la préservation de l'efficacité, de la stabilité et de la sécurité des médicaments, en particulier dans le domaine des thérapies injectables.

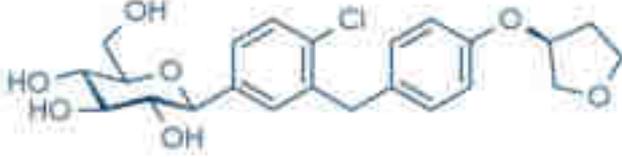
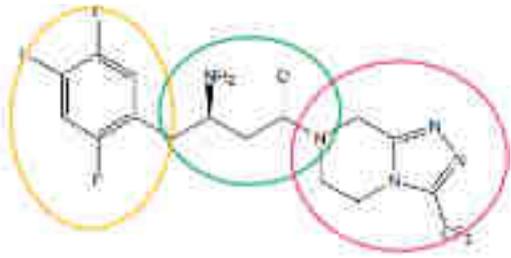
Nous avons abordé de manière détaillée les aspects clés du conditionnement primaire, y compris les types de matériaux, les technologies d'administration et les considérations de conception. Notre analyse a montré que des choix appropriés dans le conditionnement primaire sont essentiels pour garantir l'intégrité du médicament tout au long de sa durée de conservation et pour assurer son efficacité clinique. En parallèle, nous avons exploré les développements prometteurs dans le traitement du diabète de type II, notamment les doubles et triples agonistes des incréтино-mimétiques et les thérapies ciblées telles qu'Adipeutics. Ces nouvelles approches thérapeutiques offrent un potentiel considérable pour améliorer la gestion de la glycémie, réduire les comorbidités et améliorer la qualité de vie des patients diabétiques. Cependant, nous avons également souligné les défis qui subsistent, notamment en ce qui concerne les effets secondaires, la tolérance à long terme, la personnalisation du traitement, l'accessibilité et les coûts. Ces obstacles nécessitent une attention particulière de la part de la communauté médicale et pharmaceutique afin de profiter les avantages de ces nouvelles thérapies.

Des opportunités passionnantes se dessinent dans le traitement de cette maladie complexe grâce aux développements innovants. Toutefois, des recherches continues, des essais cliniques rigoureux et une collaboration entre les acteurs de la santé sont indispensables pour traduire ces avancées en bénéfices concrets pour les patients diabétiques. L'avenir s'annonce prometteur, mais il nécessite un engagement continu envers l'excellence scientifique et clinique pour relever les défis à venir.

## Annexes :

### Annexe 1 :

| Molécule  | Propriétés   |
|---|--|
| <p><b>Sulfonylurée :</b></p>                                   | <p>Noyau aromatique : activité antibactérienne<br/>           Mobilité du proton sur l'azote -&gt; Molécule acide</p> <p>1ère génération : R1 de petite taille, utilisation de doses élevées.</p> <p>2ème génération : R1 volumineux (gain d'affinité) -&gt; utilisation de doses faibles.</p> <p>Hydrophobie -&gt; Fixation aux protéines plasmatiques.</p> |
| <p><b>Biguanides :</b></p>                                    | <p>Les biguanides sont constitués de 2 fonctions guanidines.</p> <p>pKa = 11,5 → base.</p> <p>Protonée à pH physiologique, ceci explique une partie des effets. La molécule se comporte en partie comme un tensioactif.</p> <p>Elle peut avoir 2 contre ions : chlorhydrate et embonate plus gros. La partie active ne change pas</p>                        |
| <p><b>Glinides :</b></p>                                     | <p>Noyau aromatique et une fonction acide → ressemble aux sulfonylurées.</p> <p>H mobile indispensable, 2 sites de fixation.</p> <p>Il s'agit d'une molécule coudée.</p>   |
| <p><b>Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : Acarbose</b></p>  | <p>Molécules aminées et très hydrophiles (nombreuses fonctions OH), atomes d'azotes indispensables pour l'action pharmacologique.</p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Glifozines :</b></p>  <p>empagliflozin</p>  | <p>Structure sucrée et bi-aromatique → phlorizine glucosurique : inhibiteur non sélectif du co-transporteur sodium-glucose (SGLT2).</p> <p>Tête glucidique dans la molécule : forme un beurre</p> <p>Puis évolution vers une sélectivité → gliflozines : inhibiteurs sélectifs de SGLT-2 rénale (pas de réabsorption du glucose ni du Na<sup>+</sup>). Ajout de cycles aromatiques</p> |
| <p><b>Analogues GLP-1 : Exenatide</b></p> <p><b>Exenatide</b><br/>(exendine 4 tronquée, carboxamide en C-termin)</p> <p>BYETTA, INJ (2005) LI</p> <p>H-His-Gly-Cys-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu(Glu)-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub></p> | <p>Substance synthétique proche de l'Exendine-4 → uniquement <b>synthétique</b> 39 aa (C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>O<sub>60</sub>S, PM = 4 186,6 Da). Molécule assez lourde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N terminal ≠ Exendine-4 (Ala/Gly).</li> <li>- C terminal carboxamide = résistant aux carboxypeptidases.</li> </ul>   |
| <p><b>Inhibiteurs DPP-4 :</b></p>   | <p>β-aminoacide : mime le substrat.</p> <p>Trifluorobenzène : occupe poche hydrophobe de l'enzyme.</p> <p>Hétérocycles azoté adjacents : stabilité métabolique accrue.</p> <p>Fluors : stabilité métabolique accrue → pour éviter</p>  |

## **Bibliographie :**

1. Valenti G, Tamma G. History of Diabetes Insipidus. *G Ital Nefrol.* 2016 Feb;33 Suppl 66:33.S66.1.
2. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia.* 2020 Oct;63(10):1966-1973. doi: 10.1007/s00125-020-05203-7. Epub 2020 Sep 7.
3. Intestinal stem cells and the Na<sup>(+)</sup>-D-Glucose Transporter SGLT1: potential targets regarding future therapeutic strategies for diabetes - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-pancreas-localization-and-anatomy-The-pancreas-is-composed-of-an-endoand\\_fig3\\_328475917](https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-pancreas-localization-and-anatomy-The-pancreas-is-composed-of-an-endoand_fig3_328475917)[consulté le 24 Oct, 2023]
4. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Feb;22(2):142-158. doi: 10.1038/s41580-020-00317-7. Epub 2021 Jan 4.
5. Draw it to know it : Endocrine system. [Insulin and Glucagon | ditki medical and biological sciences \(drawittoknowit.com\)](https://www.drawittoknowit.com/insulin-and-glucagon) consulté le 24/10/2023
6. 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. volume 402, issue 10397, p203-234, july 15, 2023.
7. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
8. Mandereau Bruno L, Fosse Edorh S, Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques Organisation mondiale de la Santé. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2017, n°. 27-28, p. 586-91.
9. Le diabète en France : Les chiffres 2020. Santé publique France : Publié le 10 novembre 2021. [Le diabète en France : les chiffres 2020 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020) consulté le 24/10/2023.
10. Lailier G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, Fosse-Edorh S. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jul;165:108252. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108252. Epub 2020 Jun 8.
11. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 May 7;20(1):101. doi: 10.1186/s12933-021-01289-4.

12. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al, Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021 Feb;64(2):275-287. doi: 10.1007/s00125-020-05319-w. Epub 2020 Dec 14.
13. Code de la santé publique, Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1), Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2), Livre Ier : Produits pharmaceutiques (Articles L5111-1 à L5161-1), Titre Ier : Dispositions générales relatives aux médicaments (Articles L5111-1 à L5112-1), Chapitre Ier : Définitions. (Articles L5111-1 à L5111-4), Article L5111-1. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922) consulté le 09/09/2023.
14. BOULIN R, GUENIOT M. Traitement du diabète sucré par les sulfamides hypoglycémiantes. *Lyon Med*. 1957 Feb 10;89(6):135-8.
15. Faure, S. (2017). *Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 7-11. doi:10.1016/j.actpha.2017.09.019 10.1016/j.actpha.2017.09.019
16. P.J. GUILLAUSSEAU. Sulfamides hypoglycémiantes et apparentés et leur utilisation. Réalité cardiologique, Paris. 2011. <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/06/Guillausseau.pdf> consulté le 05.10.2023.
17. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov;48(5):643-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
18. Ministère des solidarités et de la santé. GLICLAZIDE VIATRIS 80 mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit. Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63993490&typedoc=R> Consulté le 10/10/2022.
19. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z. Epub 2017 Aug 3.
20. Faure Sebastien (2017). La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutique*, volume 56, Issue 571, décembre 2017, Page 1-5.
21. Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC. An overview on the role of bioactive  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food Chem Toxicol*. 2020 Nov;145:111738. doi: 10.1016/j.fct.2020.111738. Epub 2020 Sep 9.
22. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. *Alpha Glucosidase Inhibitors*. 2021 Jan 12. PMID: 31643735.
23. Faure, S. (2017). Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 18-20. doi:10.1016/j.actpha.2017.09.021.

24. Chen M, Hu C, Jia W. Pharmacogenomics of glinides. *Pharmacogenomics*. 2015 Jan;16(1):45-60. doi: 10.2217/pgs.14.152.
25. Professeure Schini-Kerth.2021"Cours Pharmacologie du diabète" Faculté de Pharmacie de Strasbourg.
26. Glitazones in type 2 diabetes: an update. *Drug Ther Bull*. 2008 Apr;46(4):25-9. doi: 10.1136/dtb.2008.03.0008.
27. Non-insulinotropic diabetes Drugs. Jul 10,2023 [Non-insulinotropic Diabetes Drugs | Concise Medical Knowledge \(lecturio.com\)](#) consulté le 24/10/2023.
28. Greenberg, A. S., & Pittas, A. G. (2002). Thiazolidinediones in the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 3(5), 529–540. doi:10.1517/14656566.3.5.529
29. Halimi, J.-M. (2015). Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 9(1), S26 S29. doi:10.1016/s1957-2557(15)30054-7
30. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Dec;14(12):1287-1302. doi: 10.1080/17425255.2018.1551877. Epub 2018 Nov
31. Kendall DM, Kim D, Maggs D. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a review of emerging therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Jun;8(3):385-96. doi: 10.1089/dia.2006.8.385.
32. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
33. AF Hernandez, JB Green, S Janmohamed, RB D'Agostino, CB Granger, NP Jones, etc. Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease (Harmony Outcomes): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial *Lancet* 2018 Oct 01;[Epub Ahead of Print],
34. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol*. 2012 May;166(1):27-41. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x.
35. 29 Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Dec;57(12):1529-1538. doi: 10.1007/s40262-018-0668-z.
36. Xue X, Ren Z, Zhang A, Yang Q, Zhang W, Liu F. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2016 Aug;70(8):649-56.

37. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1349-57.
38. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A., SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):275-286.
39. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L., LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009 Jul 04;374(9683):39-47,
40. Mikov M, Pavlović N, Stanimirov B, Đanić M, Goločorbin-Kon S, Stankov K, Al-Salami H. DPP-4 Inhibitors: Renoprotective Potential and Pharmacokinetics in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Renal Impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020 Feb;45(1):1-14. doi: 10.1007/s13318-019-00570-y.
41. Hale AJ, Ricotta DN, Freed J, Smith CC, Huang GC. Adapting Maslow's Hierarchy of Needs as a Framework for Resident Wellness. *Teach Learn Med*. 2019 Jan-Mar;31(1):109-118. doi: 10.1080/10401334.2018.1456928. Epub 2018 Apr 30.
42. Wang, Y. Melanocytes, melanin-synthesis, and related signaling pathway. (2017).
43. Université de Batna 2. "Préparations Parentérales." [http://pharmacie.univ-batna2.dz/sites/default/files/pharmacie/files/preparations\\_parenterales.pdf](http://pharmacie.univ-batna2.dz/sites/default/files/pharmacie/files/preparations_parenterales.pdf). Consulté le 29/09/2023.
44. Code de la santé publique, Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1), Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2), Livre Ier : Produits pharmaceutiques (Articles L5111-1 à L5161-1), Titre Ier : Dispositions générales relatives aux médicaments (Articles L5111-1 à L5112-1), Chapitre Ier : Définitions. (Articles L5111-1 à L5111-4), Article L5111-2. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689868](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868) consulté le 10/10/2023.
45. Lucie Begert. Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients. *Sciences pharmaceutiques*. 2015. fahal-01731903f
46. Ministère du travail de l'hygiène de l'assistance et de la prévoyance sociales. Décret du 13 juillet 1926 relatif aux médicaments préparés à l'avance en vue de la délivrance au public JORF (1926)
47. Direction de la communication du Leem. « Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ? » Janvier 2013. Lien : [https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement\\_du\\_medicament.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf) consulté le 13/10/2023

48. Code De La Santé Publique. Partie Législative (Articles L1110-1 A L6441-1), Cinquième Partie : Produits De Santé (Articles L5111-1 A L5542-2). Livre II : Dispositifs Médicaux, Dispositifs Médicaux De Diagnostic In Vitro Et Autres Produits Et Objets Réglementés Dans L'intérêt De La Santé Publique (Articles L5211-1 A L5233-1). Titre Ier : Dispositifs Médicaux (Articles L5211-1 A L5214-2). [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046126069](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126069)  
Consultée Le 13/10/2023
49. Pfützner A. Diabetes Technology. *Endocr Dev.* 2016;31:57-83. Doi: 10.1159/000439389. Epub 2016 Jan 19.
50. Boltres B. Evaluating Nitrosamines From Elastomers In Pharmaceutical Primary Packaging. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2022 Mar-Apr;76(2):136-150. Doi: 10.5731/Pdajpst.2021.012645. Epub 2021 Jul 19.
51. LASCHI A., SENHAL N. - Interaction Contenant-Contenu. II. Méthodologie. - *STP Pharma Prat.*, 17, 3, 000-000, 2007.
52. Bonnes Pratiques De Fabrication De L'oms Des Produits Pharmaceutiques: Grands Principes Annex 2, WHO Technical Report Series 986, 2014
53. La Has Dispositifs Médicaux Pour Autosurveillance Et Autotraitement Revision Des Descriptions Génériques De La Liste Des Produits Et Prestations Remboursables Janvier 2007
54. Iso ISO 11607-1:2019 Emballages Des Dispositifs Médicaux Stérilisés Au Stade Terminal — Partie 1: Exigences Relatives Aux Matériaux, Aux Systèmes De Barrière Stérile Et Aux Systèmes D'emballageics 11 11.080 11.080.30 <https://www.iso.org/fr/standard/70799.html> Consulté Le 14/10/2023.
55. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503-515. Doi: 10.1056/Nejmoa2107519. Epub 2021 Jun 25.
56. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr.* 2023 Mar 30;32(1):25-45. doi: 10.7570/jomes22067. Epub 2023 Feb 8.
57. Doggrel SA. Is retatrutide (LY3437943), a GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist a step forward in the treatment of diabetes and obesity? *Expert Opin Investig Drugs.* 2023 May;32(5):355-359. doi: 10.1080/13543784.2023.2206560. Epub 2023 Apr 24.
58. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023 Aug 10;389(6):514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub 2023 Jun 26.

59. Harris E. Triple-Hormone Combination Retatrutide Induces 24% Body Weight Loss. *JAMA*. 2023 Jul 25;330(4):306. doi: 10.1001/jama.2023.12055.
60. Schreyer E, Obringer C, Messaddeq N, Kieffer B, Zimmet P, Fleming A, Geberhiwot T, Marion V. PATAS, a First-in-Class Therapeutic Peptide Biologic, Improves Whole-Body Insulin Resistance and Associated Comorbidities In Vivo. *Diabetes*. 2022 Sep 1;71(9):2034-2047. doi: 10.2337/db22-0058.
61. Krycer JR, Quek LE, Francis D, Zadoorian A, Weiss FC, Cooke KC, Nelson ME, Diaz-Vegas A, Humphrey SJ, etc, Insulin signaling requires glucose to promote lipid anabolism in adipocytes. *J Biol Chem*. 2020 Sep 18;295(38):13250-13266. doi: 10.1074/jbc.RA120.014907. Epub 2020 Jul 28.

## **Impact du conditionnement primaire sur les formes injectables des incrétino-mimétiques et les nouvelles aires thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2.**

**Mots clés** : Injectable, Médicament, Diabète, conditionnement primaire.

### **Résumé :**

Le conditionnement primaire des formes injectables des incrétino-mimétiques peut avoir un impact sur leur efficacité thérapeutique. Ces médicaments sont utilisés pour traiter le diabète de type 2 en mimant les effets de l'hormone incrétine afin de réguler la glycémie.

Les différentes options de conditionnement primaire peuvent influencer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, ainsi que la facilité d'utilisation pour les patients.

Une meilleure compréhension de l'impact du conditionnement primaire sur les formes injectables des incrétino-mimétiques peut aider à optimiser leur utilisation afin d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les nouvelles aires thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2 incluent la combinaison de plusieurs agonistes de récepteurs d'incrétines, ainsi que l'exploration de nouvelles voies métaboliques.

### **Summary:**

The primary packaging of injectable incretin mimetic formulations can significantly impact their therapeutic efficacy. These drugs are used to treat type 2 diabetes by mimicking the effects of the incretin hormone to regulate blood glucose levels.

The various options for primary packaging can influence the quality, safety, and effectiveness of the medication, as well as the ease of use for patients.

A better understanding of the impact of primary packaging on injectable incretin mimetic formulations can help optimize their use to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes.

New therapeutic areas for the treatment of type 2 diabetes include the combination of several incretin receptor agonists, as well as the exploration of new metabolic pathways.