

ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

THÈME :

**Les diverses étapes du développement d'un médicament générique :
application à un antidiabétique la metformine.**

Présenté par : **BELHOCINE KAMILIA**

BENYAHIA SABRINA

BOUCHELOUCHE AMEL

Soutenu le : **01 JUILLET 2018**

Devant le jury composé de :

- | | | | |
|---------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| - Président : | D^r HANI. A | Maitre assistante classe A | ENSV Alger |
| - Promoteur : | D^r ZAOUANI. M | Maitre de conférences classe B | ENSV Alger |
| - Examineur: | D^r REMICHI. H | Maitre de conférences classe B | ENSV Alger |
| - Examineur : | D^r BENMOHAND. C | Maitre assistante classe A | ENSV Alger |

Année universitaire : **2017/2018**

Remerciements

Au terme de ce modeste travail

Nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir aidé dans la réalisation de ce travail et de nous avoir donné force et courage durant tout notre cursus.

Nos plus vifs remerciements s'adressent aux membres du jury pour l'attention qu'ils ont bien voulu porter à notre travail.

Merci à:

Docteur HANI.A, Maitre assistante à l'ENSV d'ALGER pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury et porter son appréciation sur notre travail.

Docteur REMICHI.H, Maitre de conférences à l'ENSV d'ALGER.

Docteur BENMOHAND.C, Maitre assistante à l'ENSV d'ALGER.

Pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour toute l'attention qu'ils y auront portée.

À notre promoteur Docteur **ZAOUANI.M**, Maitre de Conférence à l'ENSV d'ALGER pour sa disponibilité, son soutien et d'avoir toujours apporté des réponses à nos questions malgré son emploi du temps chargé et pour ces précieuses orientations.

On remercie également :

L'équipe SAIDAL pour l'encadrement et les informations fournies au cours de notre stage pratique, et à la **famille AOUN** pour nous avoir ouvert les portes de SAIDAL.

Docteur **YAHIAOUI.F**, pour son aide précieuse et la sympathie qu'elle a eue à notre égard.

Au final nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire

Et nos profondes gratitude vont à l'ensemble de nos professeurs pour le bon déroulement de notre formation.

Je dédie ce modeste travail à :

Ma mère Fati ; il est naturel que ma pensée la plus forte aille vers elle, à qui je dois la vie, à elle qui m'a appris tant de choses durant toutes ces années, qui a montré la valeur de la bonté du cœur, la force de la patience, le courage et le sacrifice. Maman tu seras toujours la personne qui compte le plus à mes yeux, tu es la femme la plus forte que je connaisse, j'ai beaucoup de respect pour toi, je tiens aussi à souligner que tu es la femme que j'ai toujours voulu être car tu es celle que j'admire le plus. Je te remercie de tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance, je te suis reconnaissante de tout et même plus encore. J'espère être digne de l'éducation et des précieux conseils que tu m'as toujours prodigués. Puisse Dieu le très haut t'accorder santé bonheur et surtout une longue vie à nos côtés. Je t'aime maman.

Mon père Abdelkader, décédé trop tôt, la vie est un rêve dont la mort nous réveille une fois de plus j'espérais que tu sois là pour la plus importante de toutes mes réussites, assis au 1^{er} rang au milieu de tout ce beau monde. Une réussite qu'on attendait patiemment car tu étais le 1^{er} à m'encourager dans ce que je fais, on était deux à aimer ce noble métier car on partageait le même amour pour les animaux. Quelle tristesse que je ressens aujourd'hui encore à constater ton absence ! Je me demande si tu es fier de moi, si tu serais fier de moi si tu étais encore en vie mais j'espère te rendre fier, même si tu n'es plus là pour le voir. Hélas tu es parti sans t'avoir dit que j'étais si fier que tu sois mon Papa. Puisse Dieu t'accueillir en son paradis en récompense de toutes les bonnes actions réalisées sur terre. Repose en paix Papa !

Ma grande et unique sœur Nesrine ; mon second modèle dans la vie, tu es une femme formidable, aimante, calme, admirable, généreuse... Ta gentillesse et ton soutien ne m'ont jamais fait défaut. J'espère avoir atteint le seuil de tes espérances, je te remercie de m'avoir supporté pendant toutes ses années, puisse notre entente demeurer éternelle ! Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Mon neveu Chahine qui m'a offert une nouvelle dimension du mot amour, puisse Dieu te protéger, te garder et t'aider à réaliser à ton tour tes vœux les plus chers.

Nina et Camille ; les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous au quotidien. Mes plus fidèles compagnons dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux toujours compter.

Toute ma famille : je cite plus particulièrement **mes deux chères tantes Malika et Hayet, mes chers oncles Mustapha et Abes, mes cousins Zoubir, Mourad et Julie** ; en témoignage de mon affection, je vous souhaite une vie paisible et pleine de bonheur.

Mon cher beau-frère Nadir et sa famille, Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement.

Besma ; une amie chère pour laquelle je suis heureuse de formuler cette dédicace, tu es un personnage entier, sincère, naturel comme je les aime. Ton amitié me va droit au cœur et tu peux compter sur la mienne. Avec toute mon affection.

A Zahra, Farida, et Nadia ; en témoignage de mon respect et de ma grande affection.

Nihad ; en souvenir de notre amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Et à tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

BOUCHELOUCHE AMEL

Dédicace

Autant de phrases aussi éloquentes soient-elles ne sauraient montrer mon amour et gratitude...aussi c'est tout simplement que je dédie ce modeste travail à :

Ma tendre mère, la personne qui ne quitte jamais mon esprit qui a œuvré pour ma réussite ; de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils qui guidèrent mon parcours, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, rien n'est comparable à une mère; mon modèle de labeur et de persévérance.

Mon père, qui peut être fier, retrouve ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations, pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour ta tendresse et ta compréhension. Et reçois à travers ce travail l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Ma sœur Sally aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude. Ton encouragement et ton soutien furent la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles de solitude et de souffrance. Merci d'être toujours à mes côtés; merci d'être tous simplement toi.

Rafik le meilleur beau frère qui puisse être pour toute l'ambiance et la spontanéité dont tu fais preuve au quotidien.

Besma plus qu'une amie depuis tant d'année toi qui me supporte. Merci pour l'empathie que tu as toujours à mon égard, de m'entourer et de m'aider chaque jour à être meilleure.

Amel et **Nina** qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, aux bons moments passés ensemble aux fous rires qu'on a eu, mais aussi aux mauvais qui nous ont encore plus soudé. Ces cinq années d'études n'auraient point été les mêmes sans votre présence, Puissent tous nos projets et souhaits se concrétiser.

Nadia, **Fatima** et **Farida** en témoignage de mon respect et ma grande affection.

Vous voir aujourd'hui tous réunis à mes côtés est tout bonnement la meilleure satisfaction qui puisse être.

Belhocine kamilia

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Merci pour votre patience et votre encouragement.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheurs et longues vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive. Je vous aime tellement.

À mon cher frère ANIS et mes sœurs IMEN et YASMINE, en témoignage de mon amour fraternel, en souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments, pour toute la complicité et l'entente qui nous unit. De ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheurs et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde. Je vous aime profondément.

À ma belle-sœur Siham, mes neveux ADAM et RYAD vous me manquez beaucoup

Je vous aime, votre joie et votre gaieté me comblent de bonheurs, puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

À toute ma famille grands parents, oncles, tantes et cousins pour leur soutien et leur amour que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible, merci d'être toujours là pour moi. J'ai la meilleure famille qu'ont pu rêver d'avoir.

Aux personnes qui m'ont aidé et encouragé et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes amies **Mari (poupoussa), Mira, nihed** je vous remercie pour votre aide et votre amitié, je vous adore.

À la tendre et douce **BESMA** merci pour ton aide, ton amitié, ta joie, t'es un bonheur de fille.

À l'une de mes meilleurs amie qui m'accompagne depuis plusieurs années maintenant t'es mon amie pour la vie **SARA** ma sœur de cœur merci. T'as toujours été là pour moi. Je t'adore.

À mes fofolle de copines **AMEL ET CAMILLE** merci d'être toujours là pour moi, j'ai passé des moments inoubliables en votre compagnie vous êtes plus que des amies je vous aime. Je sais que pleins de belles choses nous attendent à l'avenir inshallah.

À AHMED merci pour ton soutien moral ta gentillesse sans égale et ton profond attachement et merci de toujours être là pour moi que Dieu te garde et te protège.

À Fati, zouzou, nadia, en témoignage de mon respect et ma grande affection.

Enfin je tiens à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail

BENYAHIA SABRINA

Tables des tableaux

Tableau 1 : Modes d'administrations et formes galéniquesp n°25

Tableau 2 : Résultats du contrôle de qualité in process pendant de l'étape..... p n°51
de compression.

Tableau 3 : Résultats du contrôle qualité in process pendant l'étape dep n°52
Pelliculage.

Tableau 4 : Résultats du contrôle physico -chimique du produit fini..... p n°53
DIAGUANID® 850 mg.

Tableau 5 : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini.....p n°54
DIAGUANID®.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des moyennes de la glycémie.....p n°54
et leurs pourcentages de réduction des différents lots.

Tables des figures

Figure 1 : Structure de l'alloxane.....	p n°05
Figure 2 : Schéma du pancréas.....	p n°06
Figure 3 : Plante Galega officinalis.....	p n°21
Figure 4 : Mécanisme d'action de la metformine	p n°22
Figure5 : DIAGUANID® comprimé de 850mg.....	p n°40
Figure 6 : Colette.....	p n°41
Figure 7 : La pesée.....	p n°41
Figure 8 : Pied à coulisse.....	p n°42
Figure 9 : Balance de précision.....	p n°42
Figure 10 : Friabilimètre.....	p n°42
Figure 11 : Durometre.....	p n°42
Figure 12 : Désintégrateur.....	p n°42
Figure13 : Spectrophotomètre.....	p n°42
Figure 14 : Photo d'une paillasse du contrôle microbiologique.....	p n°43
Figure 15 : Glucomètre.....	p n°44
Figure 16 : Alloxane.....	p n°44
Figure 17 : dosage de la glycémie à l'aide d'un glucomètre.....	p n°50

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

AMP: Adénosine Mono Phosphate.

AMPK: AMP-activatedprotein kinase.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

AKT :protein kinase B.

ATP :Adénosine Tri Phosphate.

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire.

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé.

CLV : Certificat de Libre Vente.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DMF : Drug Master File.

EGF : EpidermalGrowth Factor.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HB : Hémoglobine.

HbA1c : Hémoglobine glyquée.

ICH : Conférence International d'Harmonisation d'étude des médicaments.

JO : Journal Officiel.

LKB1 :Liver kinase B1 ou kinase hépatique B1

LMR :Limite Maximale de Résidus.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe actif.

PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1pour plasminogenactivator inhibitor-1.

pH : unité de mesure d'acidité.

PI3K : phosphoinositide 3-kinase.

SMR : Service Médical Rendu.

UI : Unité Internationale.

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie.

Table des matières

Introduction.	1
Synthèses et bibliographie.	
Chapitre I : Généralités sur le diabète.	3
I-1 Définitions du diabète.	3
I-2 Les différents types de diabète.	4
I-2-1 Le diabète de type 1	4
I-2-2 Le diabète de type 2	4
I-2-3 Le diabète gestationnel	4
I-3 Le diabète expérimental	5
I-3-1 La streptozotocine	5
I-3-2 L'alloxane	5
I-4 Physiologie du pancréas	6
I-4-1 Pancréas endocrine = ilots de langerhans	6
I-4-2 Pancréas exocrine	6
I-4-3 Rôle et sécrétion	7
I-5 Epidémiologie du diabète	7
I-5-1 Facteur induisant le diabète	7
I-5-2 Symptômes	8
I-6 Diagnostic	9
I-6-1 L'examen clinique	9
I-6-2 Examen biologique	9
I-6-2-1 Examen urinaire	9
I-6-2-2 Examen sanguin	10
I-6-3 L'hémoglobine glyquée	10
I-6-3-1 Méthode de dosage	11
I-6-3-2 Intérêt de dosage le l'HbAc1	11
I-6-4 Diagnostic différentiel	11
I-6-4-1 L'hypercorticisme (syndrome de cushing)	11
I-6-4-2 L'insuffisance rénale chronique	12
I-6-4-3 Hyperthyroïdie	12

I-6-4-4 Le diabète rénal	12
I-6-4-5 Malnutrition protéique et affection hépatique	13
I-6-4-6 Diabète transitoire	13
Chapitre II : LES ANTIDIABETIQUES	15
II-1 Traitement médical	15
II-1-1 L'insulinothérapie	15
II-1-2 Les hypoglycémiants oraux	16
II-2 Traitement non médical	18
II-2-1 Le régime alimentaire	18
II-2-2 Les mesures hygiéniques	18
II-3 Les antidiabétiques oraux	19
II-3-1 Les insulinosécréteurs	19
II-3-1-1 Les sulfamides hypoglycémiants	19
II-3-1-2 Les glinides	19
II-3-2 Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales	20
II-3-3 Les insulinosensibilisateurs	20
II-3-3-1 Les glitazones (thiazolidinediones)	20
II-3-3-2 Les biguanides	20
Chapitre III : CONCEPTION ET DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT	23
III-1 Développement d'un médicament princeps	23
III-1-1 Les besoins du marché	23
III-1-2 Qu'est-ce qu'un médicament	23
III-1-3 Origine et composition des médicaments	23
III-1-3-1 Origine	23
III-1-3-2 Composition	24
III-1-4 Dénomination du médicament	24
III-1-5 Mode d'administration et les formes galéniques	25
III-1-6 Processus de recherche et développement	25
III-1-6-1 La recherche exploratoire	25
III-1-6-2 Les études précliniques	26
III-1-6-2-1 Pharmacologie expérimental	26
III-1-6-2-2 Test de toxicologie	26

III-1-6-2-3 Etude Pharmacocinétique et métabolisme du médicament	26
III-1-6-3 La recherche clinique	26
III-1-6-3-1 Phase 1 : étude de la tolérance ou l'innocuité	26
III-1-6-3-2 Phase 2 : étude de l'efficacité	27
III-1-6-3-3 Phase 3 : essai comparatif	27
III-1-7 La mise sur le marché	27
III-1-8 Après avoir obtenu notre autorisation	28
III-1-8-1 Fixation du prix et taux de remboursement	28
III-1-8-2 Publication au Journal Officiel	28
III-1-9 Suivi du médicament pendant la commercialisation	29
III-1-9-1 La pharmacovigilance	29
III-1-9-2 La pharmacovigilance vétérinaire	29
III-2 Développement d'un médicament générique	30
III-2-1 Sélection du principe actif	30
III-2-1-1 Homologation des producteurs	30
III-2-1-2 Homologation des principes actifs	30
III-2-1-3 Validation des principes actifs	31
III-2-2 Développement pharmaceutique	31
III-2-2-1 Etude de la spécialité de référence	31
III-2-2-2 Mise au point galénique du médicament générique	31
III-2-3 Etude de stabilité sur les lots d'essais dite étude de pré-stabilité	32
III-2-4 Validation industrielle	33
III-2-4-1 Les lots pilotes	33
III-2-4-2 Le lot de biodisponibilité	33
III-2-5 Mise au point analytique	33
III-2-6 Etude de biodisponibilité	34
III-2-7 Constitution du dossier AMM ou CLV	34
III-2-7-1 Partie 01 : Résumé du dossier	34
III-2-7-2 Partie 02 : Documentation chimique, pharmaceutique et biologique	35
III-2-7-3 Partie 03 : Documentation toxicologique et pharmacologique	35
III-2-7-4 Partie 04 : Documentation clinique	35
III-2-8 Obtention de L'AMM	35
III-2-9 Obtention du prix de remboursement	35

III-2-10 Marketing et promotion	36
Partie expérimental	37
I-Présentation du groupe Saidal	37
I-1 Historique	37
I-2 Organisation de SAIDAL	39
I-2-1 Unité pharma	39
II-La metformine et DIAGUANID®	40
II-1 Metformine	40
II-2 DIAGUANID® 850mg	40
III- Matériels	41
III-1 Développement galénique	41
III-1-1 Réactifs	41
III-1-2 Appareillage	41
III-2 Contrôle physico-chimique	42
III-3 Contrôle microbiologique	43
III-3-1 Réactifs	43
III-3-2 Appareillages	43
III-4 Développement pharmacologique	44
III-4-1 Réactifs	44
III-4-2 Appareillages	44
IV- Méthodes	45
IV-1 Développement galénique	45
IV-2 Contrôle physicochimique	46
IV-2-1 Caractères organoleptiques	46
IV-2-1-1 L'aspect	46
IV-2-1-2 La solubilité	46
IV-2-1-3 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	46
IV-2-1-4 Réaction chimiques colorées	46
IV-2-2 Essais limite	46
IV-2-3 Dosage de la teneur en metformine dans le produit fini DIAGUANID® 850mg	47
IV-2-4 Test pharmaco technique	47
IV-3 Contrôle microbiologique	48
IV-3-1 Préparation de l'échantillon : (Solution A)	48
IV-3-2 Dénombrement des germes aérobies totaux et de moisissures et levures totales : DGAT et DMLT par méthode d'ensemencement en profondeur	48

IV-3-3 Recherche d'Escherichia Coli	49
IV-4 Développement pharmacologique	49
IV-4-1 Activité antidiabétique	49
IV-4-1-1 Protocole expérimental pour l'induction du diabète par l'alloxane aux rats	49
IV-4-1-2 Méthode de prélèvement de sang pour dosage de la glycémie et autres procédures	50
V- Résultats	51
V-1 Développement galénique	51
V-1-1 Pesée	51
V-1-2 Préparation	51
V-1-3 Compression	51
V-1-4 Pelliculage	51
V-1-5 Conditionnement	52
V-2 Contrôle physico-chimique du produit fini DIAGUANID®	52
V-3 Contrôle microbiologique du produit fini DIAGUANID®	53
V-4 Développement pharmacologique	54
V-4-1 Résultats de l'activité antidiabétique	54
L'élévation des pourcentages de réduction	54
Discussion	55
Conclusion	57

INTRODUCTION :

La découverte de nouveaux médicaments s'est longtemps limitée à l'observation empirique des effets produits par certaines substances naturelles sur le cours des maladies. Au 16^e siècle, Paracelse a écrit : « tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose ». Considéré comme un des pères de la toxicologie, ce médecin suisse jeta alors les bases de la pharmacologie moderne dans une société où la plupart des remèdes provenaient de plantes ou d'éléments naturels. Paracelse croyait qu'il existe un médicament spécifique pour chaque maladie, il est premier théoricien de la relation dose-effet.

C'est Paracelse au XVI^{ème} siècle prônera la nécessité d'un médicament spécifique pour chaque maladie ; le XIX^e siècle marque une étape nouvelles avec l'isolement des principes actifs de l'opium puis on isole la morphine puis la codéine. On dispose aussi de papavérine extrait du pavot ainsi que metformine extraite de galéga officinalis. Avant la fin de ce siècle, les médicaments étaient fabriqués dans chaque pharmacie ou apothicaire à partir de diverses substances végétales, voire minérales.

L'industrie pharmaceutique moderne est née à la fin du XIX^{ème} siècle, avec le développement des médicaments de synthèse issus de la chimie. Les grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux tirent en général leur origine du développement de la chimie. (DELTENRE E, 2007).

Il est impossible aujourd'hui de s'intéresser aux médicaments sans évoquer l'industrie pharmaceutique, vaste secteur économique, regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Sa rentabilité et son impact économique la désigne comme la plus rentable au monde. Ainsi le médicament doit répondre a priori aux besoins de la santé ; mais sa mise à la disposition du malade passe par le circuit du marché.

On distingue dans le secteur pharmaceutique deux types d'entreprises: les entreprises innovatrices et les entreprises de médicaments génériques. Les entreprises innovatrices les plus importantes sont des filiales d'entreprises multinationales qui fabriquent ou distribuent des médicaments de marque protégés par des brevets. Elles sont qualifiées d'innovatrices parce qu'elles mettent sur le marché des médicaments qui sont le produit d'activités de recherche et de développement impliquant les laboratoires de l'entreprise.

Légèrement plus nombreuses que les filiales innovatrices, les entreprises de médicaments génériques. Il s'agit le plus souvent de PME qui produisent des médicaments dont le brevet est expiré; de ce fait, leurs efforts de développement portent surtout sur les procédés de fabrication et visent une réduction des coûts de production. Le recours à des médicaments génériques est très important pour les pays ainsi que pour les citoyens consommateurs, (Deschamps 2005).

En ce début du 21ème siècle, le fossé entre les pays montés et les pays pauvres ne cesse de s'agrandir, le médicament générique (copie conforme du médicament d'origine) reste pour ces derniers l'unique possibilité de maintenir un niveau de santé acceptable grâce à ces prix plus abordables donc tout en restant rentable que celui du laboratoire d'origine.

Ce travail porte alors sur l'étude des procédés de conception et du développement (galénique, physicochimique, microbiologique et pharmaco toxicologique) d'un médicament générique antidiabétique. Le diabète est un problème émergeant de santé publique, il présente une croissance exponentielle. Il est caractérisé par une glycémie élevée. L'hyperglycémie est dangereuse pour elle-même à court terme (polyurie, cétose, toxicité directe pour le néphron et les artérioles) mais aussi à long terme en provoquant des lésions micro-angiopathiques et favorisent les lésions d'athéroscléroses qui réduisent la durée de vie des patients. Le traitement consiste à la mise en œuvre de mesures hygiéno-diététiques avec des antidiabétiques oraux.

L'antidiabétique étudiée est le Diaguanid[®] 850 mg dont le principe actif est la metformine ; ce dernier est un produit générique développé par le groupe pharmaceutique SAIDAL leader national dans son domaine d'activités.

Le présent travail a été réalisé en trois parties :

- Première partie : Etude bibliographique : Revue de la littérature ;
- Deuxième partie : Matériels et Méthodes ;
- Troisième partie : Résultats et Discussions.

Chapitre I : Généralités sur le diabète

I-1 Définitions du diabète

Le diabète est une maladie complexe tant par ses mécanismes physiologiques que par son déterminisme génétique, c'est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par un taux de sucre dans le sang (glycémie) élevé c'est l'hyperglycémie. **(ORGANISMES MONDIALE DE LA SANTE, 2013).**

Quelques chiffres :

5.1 Millions de décès dû au diabète dans le monde soit 1 personne toutes les 7 secondes donc cela fait 6 fois plus de diabétiques qu'il y'a 15 ans (Le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014)

En 2015, on a estimé que 1,6 million de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie en 2012

En 2014, 8,5% de la population adulte (18 ans et plus) était diabétique. En 2015, le diabète a été la cause directe de 1,6 million de décès et en 2012 l'hyperglycémie avait causé 2,2 millions de décès supplémentaire.

Près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7e cause de décès dans le monde

Les complications du diabète (facteur de destruction irréversible de la santé) :

- 1ère cause d'amputation (hors accidents) avec 8.000 cas par an en France
- 5 à 10 % des diabétiques sont ou seront amputés de l'orteil, du pied ou de la jambe.
- 2ème cause d'accidents cardio-vasculaires
- 25% des cas de maladies détruisant les reins lui sont imputables.
- 1ère cause de cécité après 65 ans, plus de 1000 cas par an.
- 2% des diabétiques sont aveugles.

En Algérie 10 malades pour 100 000 habitants il atteint 12% de la population ; mais aussi Savez-vous qu'environ 1 chien sur 300 et 1 chat sur 200 sont atteints de diabète, et tout comme pour les humains, ces chiffres sont en constante augmentation.

I-2 Les différents types de diabète

I-2-1 Le diabète de type 1

Connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile, caractérisé par un déficit de sécrétion d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière. La cause de diabète de type 1 n'est pas connue il n'est donc pas évitable.

I-2-2 Le diabète de type 2

Nommé aussi non insulino-dépendant ou diabète adulte, résultant de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme.

Il est caractérisé soit par :

- Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (pour l'homme) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- La présence de symptômes évoquant la maladie (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l ;
- Une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose ;

Le diabète de type 2 représente 90% des diabètes rencontrés dans le monde. Son origine peut être génétique environnementale ou culturelle. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et d'une sédentarité.

1-2-3 Le diabète gestationnel

C'est une affection provisoire se manifestant au cours de la grossesse, associé à un risque à long terme de diabète de type 2, pour ensuite disparaître après l'accouchement. Son dépistage s'effectue lors des examens prénatals, et non par la déclaration de symptômes.

I-3 Le diabète expérimental

Le diabète expérimental est induit par substances chimiques qui sont toxiques pour cellules β pancréatiques ; les plus utilisées sont l'alloxane et la streptozotocine.

I-3-1 La streptozotocine

La streptozotocine est une substance chimique d'origine naturelle qui se situe dans certaines cellules pancréatiques chargées de produire de l'insuline appelées les îlots de Langerhans. C'est un agent diabétoène, c'est-à-dire qu'elle est susceptible de provoquer (ou d'aggraver) un diabète, ce qui explique qu'elle soit fréquemment utilisée dans des études cliniques. À forte dose, elle détruit littéralement les cellules pancréatiques.

1-3-2 L'alloxane

L'alloxane, le 2, 4, 5,6-tetraoxypyrimidine, est une pyrimidine oxygénée. Cette molécule est préparée par oxydation de l'acide urique sous l'action de l'acide nitrique [SZKUDELSKI, 2001]. Le diabète induit par l'alloxane est connu sous le nom de « Diabète alloxanique »

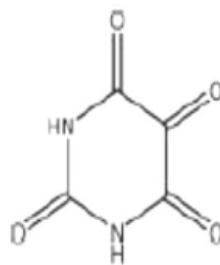


Figure 1: Alloxane

L'alloxane, par une analogie structurale au glucose, pénètre à travers les transporteurs de glucose GLUT2 des cellules β pancréatiques. Au cytosol, l'alloxane est réduit en acide dialurique. Elle inhibe donc la sécrétion de l'insuline glucose-dépendante et augmente la perméabilité des membranes des cellules β [WATKINS ET AL, 1964].

I-4 Physiologie du pancréas

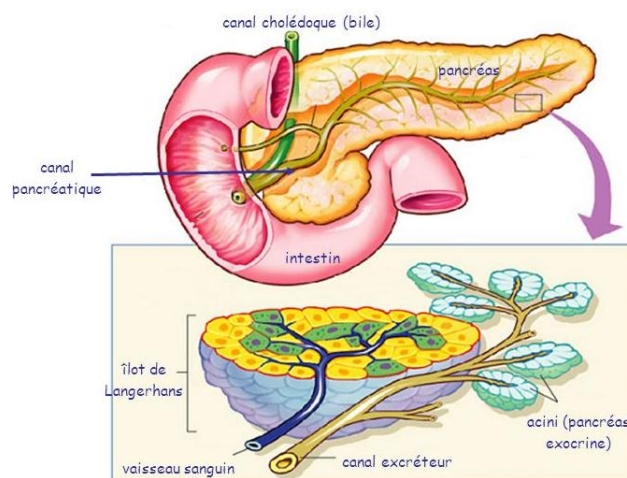
Le pancréas est une glande annexe situé dans la cavité abdominale près de l'estomac et du foie, caractérisée par la coexistence de deux populations cellulaires : les cellules endocrines et les cellules exocrines.

I-4-1 Pancréas endocrine = ilots de langerhans

- Cellules Bêta représente 75% de la totalité et secrète l'insuline (hormone hypoglycémiant) ;
- Cellules Alpha représente 20% de la totalité et secrète le Glucagon (hormone hyperglycémiant) régulation de l'hémostasie glucidique ;
- Cellules Delta représente 4% de la totalité et secrète Somatostatine
- Cellule PP représente 1% de la totalité et se sont les polypeptides pancréatique.

I-4-2 Pancréas exocrine

- Il représente 90% des cellules restantes qui sont principalement des cellules zymogènes (Responsables de la sécrétion d'enzymes pancréatiques [amylase, trypsine, lipase], de l'eau, des électrolytes) et s'organisent de façon acineuse pour déverser leurs contenus dans le duodénum (Précisément dans l'ampoule de Vater) par le billet du canal de Wirsung. Des cellules canalaire bordent les canaux et secrètent de l'eau et des électrolytes en quantité plus importante que les zymogènes.



Thibodeau GA, Patton K: *Anatomy & physiology*, ed 5, St Louis, 2003, Mosby.)

Figure 2 : pancréas endocrine et exocrine.

I-4-3 Rôle et sécrétion

Le pancréas a deux fonctions bien précises la première étant la sécrétion de suc digestif nécessaire à la digestion et la seconde qui est la sécrétion de l'insuline pour la régulation de la glycémie.

Il secrète un suc pancréatique qui est un liquide servant à la digestion, C'est la fonction exocrine du pancréas. Ce liquide pancréatique contient de nombreuses enzymes (protéines capables de fragmenter les aliments). Ainsi, l'amylase sert à la digestion des sucres (glucides), la lipase à la digestion des graisses (lipides) et la trypsine à celle des protéines.

Il est également endocrine et la plus importante des hormones qui est sécrété est l'insuline qui régule le taux de sucre dans le sang (glycémie). L'ablation d'une partie du pancréas (pancréatectomie) peut ainsi, par manque d'insuline, provoquer un diabète dont la fréquence est d'autant plus importante que la pancréatectomie est étendue (**EMMANUEL TIRET, PIERRE BALLADUR ET AL, 2018**).

Les produits synthétisés par le pancréas endocrine sont les hormones suivantes :

- l'insuline (seule hormone hypoglycémiante) ;
- le glucagon (hormone hyperglycémiante) ;
- la somatostatine (diminue la plupart des mécanismes digestifs et inhibe la sécrétion de l'insuline et du glucagon).

I-5 Epidémiologie du diabète

L'hyperglycémie est à l'origine de plusieurs mécanismes pouvant être responsables des troubles observés chez les sujets diabétiques. Celle-ci va induire une augmentation du stress oxydant ainsi qu'une augmentation des produits de glycation, qui vont enfin aboutir à des lésions vasculaires touchant différents organes. Le stress oxydant peut également entretenir le dysfonctionnement insulinaire.

I-5-1 Facteur induisant le diabète

Le diabète de type 2 survient incontestablement sur un terrain génétique de prédisposition et est favorisé par un mode de vie inapproprié (diminution de l'activité physique, enrichissement

de l'alimentation en glucides et lipides). Il est presque toujours associé à une surcharge pondérale.

Les facteurs induisant le diabète sont les suivants ;

- La prédisposition génétique.
- L'excès de poids.
- L'obésité abdominale.
- L'hypertension.
- L'alimentation déséquilibrée : riche en acides gras saturés, en graisses animales, pauvre en fruits, légumes et en fibres.
- La sédentarité

I-5-2 Symptômes

Les symptômes sont les mêmes quel que soit le type de diabète ;

- Envie d'uriner fréquente (polyurie jour et nuit)
- Soif importante. (polydipsie)
- Augmentation de la faim.
- Fatigue et faiblesse excessives.
- Amaigrissement.
- Infections récurrentes touchant la peau, les gencives, la vessie, la vulve ou le prépuce.
- Mauvaise cicatrisation.
- Engourdissement, fourmillements dans les mains, les pieds.
- Mais parfois, ce sont les signes des complications qui indiquent un diabète :
- Troubles visuels (vision floue).
- Douleurs ou crampes des jambes.
- Impuissance.
- Pathologie cardiaque ou vasculaire.
- Coma diabétique (crise acido-cétosique). **(ISABELLE EUSTACHE, E-SANTE, 2008).**

Attention toutefois, en cas de diabète de type 2, les symptômes sont souvent encore plus insidieux. En effet, le diabète est souvent longtemps silencieux pour ne se déclarer que

tardivement avec des symptômes parfois discrets et non spécifiques. C'est ainsi que nombre de cas de diabète sont dépistés tardivement, au stade des complications, ou fortuitement à l'occasion d'un bilan pour une autre affection.

I-6 Diagnostic

Le diagnostic du diabète chez les carnivores peut être établi à la suite d'une suspicion créée par une série de symptômes suffisamment probant pour que le vétérinaire puisse confirmer son hypothèse plus des examens biochimiques de certitude.

Dans de nombreux cas la découverte du diabète est fortuite au détour d'analyse de routine ou lors de recherche lors de décompression c'est à dire lorsque des signes cliniques s'expriment donc le praticien doit être attentif et procéder par ordre dans sa démarche diagnostique et passer par toutes les étapes afin d'assurer qu'il soigne le bon animal pour la bonne pathogénie.

I-6-1 L'examen clinique

Le pilier de tout diagnostic, il doit se faire correctement afin de desseller tous signes présenter par l'animal qui nous orientera dans notre démarche ;

- Examen physique ou général
- Une bonne anamnèse et commémoratif est de mise; généralement le propriétaire ramène son animal au vétérinaire alarmé par une perte de poids malgré la prise alimentaire augmentée (**HERRIOT J., 1976 ET JAVILLIER M., 1956**)
- Voir l'âge le sexe la race le mode de vie et le type d'alimentation sans oublier depuis quand présente-t-il ces manifestation (**HORST-JOACHIM C., 1976 ET DESCHAMPS Y.J., 2000**)

I-6-2 Examen biologique

Des prélèvements sont effectués tels que ;

I-6-2-1 Examen urinaire

Pour un chien le seuil rénal se situent autour de 10 mmol/L (1.80g/L) (**WAINSPEN J.P., 2009**) dans le cas où ce seuil est dépassé c'est la glycosurie. Le glucose est excrété dans les urines.

Un peu d'urine est prélevé sur notre animal et à l'aide d'une bandelette réactive et la glycosurie est recherchée (**DESCHAMPS J.Y., 2000**).

I-6-2-2 Examen sanguin Se fait sur des sujets à jeun et nous procédons à la mesure de la glycémie, trois cas de figures peuvent apparaître :

- Une glycémie inférieure à 1g/l notre chien n'est pas diabétique et là nous allons orienter le diagnostic vers une autre affection soit ;
- Une glycémie supérieure à 2g/l donc animal diabétique soit ;
- Une glycémie comprise entre 1,20 et 1,30 g/l nous pratiquerons un test d'hyperglycémie provoquée consistant à administrer du sucre per os puis nous mesurons le temps décroissance de l'état hyper glycémique ; si ce temps dure trop longtemps nous sommes face à un diabète débutant (**J.Y. DESCHAMPS ,2000**)

Le diagnostic clinique accompagné de tests cités ci-dessus permet de se prononcer si nous sommes devant un état diabétique ou non.

Cependant la mesure de la glycémie et de la glucosurie serait-elle suffisante pour un diagnostic de certitude ?

Devant un animal polyurie polydipsie polyphagie accompagné d'un amaigrissement, nous songerons à divers affections le syndrome de cushing, hyperthyroïdie malnutrition protéique insuffisance hépatique et la mesure de glycémie nous permet de trancher et d'orienter notre diagnostic vers un état diabétique en vue que l'hyperglycémie constitue un critère propre au diabète contrairement aux affections citées précédemment. Cependant si notre animal est stressé ou atteint d'une maladie intercurrente qui induit un état diabétique transitoire, son taux de glycémie sera élevé. Et la mesure de la glycémie à elle seule ne reflète pas si notre animal est diabétique ou non.

I-6-3 L'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) est le reflet de la glycémie. Tandis que la glycémie capillaire et la glycémie à jeun sont des instantanés de l'état glycémique, l'HbA1c permet, par un dosage sanguin, d'évaluer l'équilibre glycémique sur une plus longue période (environ deux à trois mois).

On sait que l'hémoglobine est la molécule qui véhicule l'oxygène par les globules rouges, alors que l'hémoglobine glyquée est quant à elle une hémoglobine sur laquelle s'est fixée de façon permanente des résidus osidiques simple sur ses fonctions amines par une liaison cetoamine, cette réaction est appelé la glycation. Elle peut se produire sur toutes les fonctions amines libres de la protéine soit une l'acine aminé N-terminale soit la chaine latérale d'un résidu de lysine é l'intérieur de la chaine peptidique elle affecte toutes les protéines de l'organisme

L'intensité de la glycation dépend principalement de deux facteurs de la concentration en oses et de la durée de vie de la protéine (**TRIBOULIN C .M .M.O. 2010, LEA DEI 2009**)

Cette réaction de fixation est non enzymatique passive lente et irréversible

Il a été démontré que la quantité d'HbA1c était directement proportionnelle à la quantité de glucose restait liée à la mesure de l'HbA1c reflète la glycémie moyenne d'un sujet au cours de cette période (**GRIZARD J.P., 1971**)

I-6-3-1 Méthode de dosage

a- Les techniques qui dosent spécifiquement l'HbA1c :

Technique basée sur les caractéristiques physicochimique de l'Hb; Elles sont basées sur la plus grande électro gravité des Hbglyquées sur l'extrémité N-terminale des chaînes beta.

- Technique chromatographiques :

On utilise généralement des résines d'échange cationique et des tampons de force ionique et/ou de PH différent qui permettent de séparer les fractions glyquée de l'hémoglobine dans la charge est modifiée (**DEL L.2009, RODIER M., 2001**)

- L'électrophorèse :

c'est une méthode de séparation des fractions selon leur charge qui est réalisé le plus souvent en gel d'agarose et la quantification des fractions est densitométrique. C'est une technique simple qui permet de doser plusieurs échantillons à la fois (**DEI L., 2009**)

b- Techniques basées sur les caractéristiques immunologiques de l'Hb.

C'est une technique très spécifique; les anticorps monoclonaux ou polyclonaux utilisés dans ces méthodes reconnaissent le peptide N-terminale des chaînes beta modifiées par la fixation du glucose.

c- Techniques dosant l'hémoglobine glyquée totale

Ce principe longtemps appliqué à des techniques de chromatographie manuelle, a depuis fait l'objet d'adaptions automatique (L. DEI, 2009, BIGOT-CORBEL E., 2012)

I-6-3-2 Intérêt de dosage de l'HbA1c

Cette technique permet de déterminer l'équilibre glycémique en raison de la durée de vie importante des hématies (12° jours) et de faibles variations intra-individuelles elle constitue également un paramètre essentiel dans le suivi du diabète et permet d'estimer le risque de complication couru par le patient (GRIZARD J. P., 1971 ET BOUENIZABILA E., 2013).

I-6-4 Le diagnostic différentiel

Le diabète sucré présente des symptômes caractéristiques qui permettent de le diagnostiquer aisément cependant, le praticien peut se fourvoyer des fois quand il se trouve face à des affections qui présentent un ou plusieurs symptômes semblables à lui. C'est pourquoi il faut éliminer toutes les affections qui partagent des symptômes en commun avec le diabète qui sont les suivants :

I-6-4-1 L'hypercorticisme (syndrome de Cushing)

C'est une maladie fréquente des carnivores résultant d'un trouble endocrinien. Les surrénales secrètent excessivement le cortisol et ce va se répercuter sur l'état général par l'apparition d'une polyurie polydipsie polyphagie au bout de 6 mois et apparition d'une alopecie non prurigineuse bilatérale et systémique commençant au flanc et s'étendant progressivement sur tout le corps, la peau devient fine et il y aura apparition de comédons et de calcinose (DESCHAMPS J.Y., 2000 ET MULNET P., 1980)

I-6-4-2 L'insuffisance rénale chronique

C'est une affection des reins qui est l'aboutissement d'une maladie rénale quelle qu'en soit la cause. Caractérisée par une diminution du nombre de néphrons. Il va y avoir une augmentation compensatrice de la filtration glomérulaire par les néphrons restants et des volumes liquidiens

plus conséquent arrivent dans les tubes distaux ce qui diminue la résorption de l'urée et du sodium **(DESCHAMPS J.Y ; 2000)**

I-6-4-3 Hyperthyroïdie

Une affection de la thyroïde ou les hormones T3 et T4 y sont synthétisées en excès. Ce trouble est dû à la présence d'un adénocarcinome au niveau de la glande. l'animal présentera une polyurie polydipsie associé à un amaigrissement malgré la polyphagie l'animal sera nerveux agités quelques fois une diarrhée **(MULNET .P ,1980 ET DESCHAMPSJ.Y ; 2000).**

I-6-4-4 Le diabète rénal

Se traduit par une perturbation isolée de la réabsorption du glucose au niveau rénale et ce à l'exclusion de toute autre perturbation des fonctions tubulaires proximales et de toute atteinte glomérulaire **(PERLMUTER G., 2002).**

I-6-4-5 Malnutrition protéique et affection hépatique

Une malnutrition protéique grave ou une affection hépatique avancée engendrent la diminution de la concentration de l'urée dans l'interstitium médullaire ce qui réduit la volémie de la branche descendante de l'anse de Henlé provoquant une polyurie **(BERTHEZENE F. ET AL., 1979)**

I-6-4-6 Diabète transitoire

Interprété par une glucosurie faisant suite à une hyperglycémie et ce a l'occasion d'un facteur intercurrent ; diminution importante de la vascularisation dans la région hypothalamique ; ou siège le centre de la régulation de la glycémie ; une irritation de la région, hypothalamique (traumatisme, lésion tumorale, encéphalite) **(PERLMUTER G., 2002 ET BERNIER J.J., 1963).**

Chapitre II : LES ANTIDIABETIQUES

L'objectif du traitement n'est pas de restaurer une glycémie permanente à 1g/l (ce serait très difficile), mais de redonner une qualité de vie correcte à l'animal diabétique et de limiter les conséquences de la maladie pour les autres organes. Il faut bien sensibiliser le propriétaire au fait que l'on ne va pas guérir l'animal, mais gérer son diabète. Le diabète étant une maladie fréquente dans la population humaine, il est en général relativement aisé de faire comprendre le principe au propriétaire.

Lorsque le diabète n'est pas bien pris en charge ou s'il est laissé sans traitement, le risque est que l'animal arrive en acidocétose diabétique : en raison de concentrations en glucose sanguin extrêmement fortes ainsi que d'un manque important en insuline, l'organisme va alors mobiliser les graisses pour lui fournir de l'énergie. Ce processus métabolique produit des corps cétoniques dans le sang et les urines : le chien vomit, halète et son haleine a une odeur de pomme. Il risque le coma et la mort.

II-1 Traitement médical

Deux solutions médicamenteuses existent aujourd'hui face au diabète sucré de type 2 : l'insulinothérapie et l'administration d'hypoglycémifiants oraux. A ces molécules peuvent, et doivent, s'ajouter des mesures hygiéniques, notamment alimentaires.

II-1-1 L'insulinothérapie

Administrer cette hormone, qu'elle soit naturelle ou synthétique a pour but de suppléer la fonction des cellules β pancréatiques qui ne peuvent plus assumer sa sécrétion.

En France, il existe une seule insuline avec Autorisation de Mise sur le Marché vétérinaire pour le traitement du diabète sucré destinée au chien et au chat : Caninsulin® fabriquée par Intervet. C'est une insuline porcine hautement purifiée. Elle est dosée à 40 UI par millilitre, ce qui permet une bonne précision dans le dosage de l'insuline chez le chien. Elle s'administre par voie sous-cutanée. Le Caninsulin® est une insuline de durée d'action qualifiée d'intermédiaire elle a un délai et une durée d'action plus longue.

Les études visant à modifier les formes d'insuline administrables s'appuient sur les changements de pharmacocinétique, le but étant d'obtenir une action plus rapide ou au

contraire plus prolongée. Une insuline à action rapide est en effet très intéressante pour stimuler au mieux la diminution de la glycémie en période postprandiale, alors qu'une insuline à action longue permettra de diminuer le nombre d'administrations quotidiennes et d'adapter plus facilement les doses (**DEWITT, ET AL. 2003**).

À l'apparition d'un diabète de type 2, c'est une insulinothérapie qui sera proposée d'office. Toujours sous forme injectable, et particulièrement en sous-cutanée pour l'usage quotidien.

Le propriétaire joue un rôle crucial dans la réussite de cette thérapie. C'est ainsi lui qui compose et administre les repas, qui réalise les injections d'insuline, et qui conserve la molécule dans de bonnes conditions, nécessaire pour que le traitement fonctionne. Elle doit être conservée au réfrigérateur à $+ 4^{\circ}$ et ne doit être sortie qu'au moment de l'utilisation, la congélation est à bannir car elle détruit les molécules de l'insuline.

Il doit aussi surveiller l'apparition de signes cliniques chez son animal. Ce dernier point est très important dans la mesure où il représente, en dehors des contrôles, le seul véritable signe d'alerte que le traitement n'est plus adapté.

Les injections se font avec de l'insuline dosée à 40U/ml en sous-cutanée à l'aide de seringues à graduations uniques afin d'éviter tout risque d'erreur.

La dose choisie au départ est la dose moyenne efficace, qui doit permettre de gérer l'hyperglycémie sans prendre le risque d'une hypoglycémie.

On réalise des dosages de glucose toutes les heures en prélevant une petite goutte de sang à l'oreille. L'élaboration de la courbe de glycémie, permet d'ajuster la dose, le type d'insuline, le nombre d'injections, les heures de distribution des repas.

Pour certaines insulines, des stylos injecteurs peuvent rendre les injections beaucoup plus faciles pour les propriétaires. La réponse au traitement insulinique est généralement très satisfaisante mais une surveillance et des contrôles réguliers sont nécessaires.

Un contrôle de la glycémie très régulier est recommandé, toutes les 4 à 6 semaines. (Exemple on peut assister dans l'espèce féline à une levée soudaine de la glucotoxicité, donc des besoins en insuline nettement diminués, associés à une importante et dangereuse hypoglycémie). C'est donc un traitement qui devra, pour la plupart des individus, être ajusté à plusieurs reprises

dans l'espèce féline, de par cette réversibilité de la glucotoxicité, caractéristique par rapport à l'humain.

II-1-2 Les hypoglycémiants oraux

Il n'existe pas d'hypoglycémiants oraux avec autorisation de mise sur le marché vétérinaire : ce sont uniquement des médicaments humains, destinés au traitement du diabète de type 2. Ils sont très rarement utilisés chez le chien, et très peu d'études sont disponibles à propos de leur efficacité. Ils sont parfois employés lors de diabète chez le chat, particulièrement lorsque les injections répétées d'insuline ne sont pas réalisables par le propriétaire.

Il existe différentes classes potentiellement utilisables, et plusieurs classes sont souvent associées en médecine humaine :

a- Les sulfonylurées, aussi nommés sulfamides hypoglycémiants :

Elles stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, en favorisant l'exocytose des vésicules la contenant. Chez le chien diabétique, aucune évaluation sérieuse de leur efficacité n'a été effectuée [**SILIART.B et al, 2011**].

b- Les biguanides :

Agissent en augmentant la sensibilité des tissus cibles à l'insuline, en diminuant la néoglucogenèse hépatique et l'absorption intestinale du glucose. Il pourrait être utilisé comme traitement complémentaire lorsqu'une insulino-résistance est avérée, par exemple chez une chienne en dioestrus. Les effets secondaires sont nombreux chez le chat mais non décrits dans la littérature chez le chien [**FELDMAN ET AL, 2004 ET POSTOR ET AL, 2009 ET SILIART ET AL, 2011**].

c- Les inhibiteurs des α -glucosidases (ex : acarbose, miglitol) :

Perturbent la digestion des sucres complexes dans la bordure en brosse de l'intestin grêle et ralentissent l'absorption intestinale du glucose : le pic d'hyperglycémie et l'insulinémie sont diminués pendant la phase post prandiale. Chez le chien diabétique, il a été mis en évidence que l'ajout d'acarbose au traitement à base d'insuline permet de diminuer la dose d'insuline à administrer quotidiennement pour avoir un bon contrôle de la glycémie [**NELSON ET AL, 2000**]. Des effets secondaires digestifs sont fréquemment présents. Il n'y a pas d'étude

rapportant l'utilisation seule d'acarbose pour le traitement du diabète chez le chien **[FELDMAN ET AL, 2004]**.

d- Les thiazolidinediones :

Sont une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, ces molécules agissent en augmentant la sensibilité des tissus cibles à l'insuline mais sans stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules β . Certaines molécules ont déjà été interdites chez l'homme et aucune étude n'est disponible chez l'animal. Il n'est pas conseillé de les utiliser chez le chien diabétique **[SILIART ET AL, 2011]**.

II-2 Traitement non médical

II-2-1 Le régime alimentaire

L'alimentation représente un point essentiel dans le traitement du diabète et doit être modifiée de telle sorte à convenir aux altérations métaboliques notamment du glucose perçues lors du diabète. L'animal devra recevoir une alimentation fractionnée en trois repas égaux. **(CLARK, LEWIS ET ROBERTS)**.

Nous pouvons trouver plusieurs modèles de régimes :

- BLOOM propose 14 parties de viande maigre, 3 parties de pain ou de riz et 14 parties de lait entier.
- EIKMEIER propose 8 parties de bœuf, 1 de riz et 1 de légumes verts **(GRALL B.A.M. 1978)**.

Il est important de préciser au propriétaire qu'il ne faudrait en aucun cas limiter l'apport hydrique.

Un patient obèse doit être pris en charge par le biais d'une gestion du poids, associée à un contrôle sérieux de la glycémie. Dès que le diabète est diagnostiqué, la perte de poids est indispensable. De la même façon, chez les patients diabétiques ou souffrant d'intolérance au glucose, la prévention de la prise de poids doit constituer le pilier de la thérapie mise en place **(COLAGIURI, 2010)**.

II-2-2 Les mesures hygiéniques

Un animal diabétique doit avoir une activité physique journalière accompagnant un traitement et un régime alimentaire adéquat. Le propriétaire doit soumettre son animal à une activité physique journalière et doit faire en sorte que les dépenses énergétiques soient les mêmes chaque jour ainsi la ration sera établie en fonction de l'effort fourni.

Il est déconseiller de soumettre l'animal à une activité forcée ou à un exercice violent et soudain car cela risquerait de provoquer une hypoglycémie. **(LEROY J. 1994 et GRALL B.A.M. 1978).**

Le diabète résulte à la fois d'anomalies de la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et d'une résistance périphérique des tissus à l'action de l'insuline. L'approche thérapeutique consiste à :

- Stimuler la sécrétion de l'insuline ;
- Favoriser l'utilisation périphérique du glucose et diminuer sa production hépatique ;
- Réduire la résorption intestinale des hydrates de carbone.

L'arsenal thérapeutique se compose de plusieurs molécules bien spécifiques et d'actions différentes.

II-2 Les antidiabétiques oraux

II-2-1 Les insulinosécréteurs

II-2-1-1 Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes sont administrés aux diabétiques dès les années 1950 **[VAUBOURDOLLE, 2007]**.

La plupart appartient au groupe des Alcoyl Sulfonylurées **[DEROT, HAZARD]** où on peut citer :

- La Carbutamine ;
- La Tolbutamine ;
- La Chlorpropamide ;
- La Glibenclamide et autres.

Commercialisés sont lecarbutamide (Glucidoral®), le gliclazide (Diamicron®), le glibenclamide (Daonil®), leglipizide (Glibénese®) et le glimépiride (Amarel®).

II-2-1-2 Les glinides

Les glinides ont une action globalement superposable à celle des sulfamides sur les canaux potassiques [VAUBOURDELLE, 2007]. Ils se lient à Cette famille d'insulino-sécrétants est représentée par la répaglinide et la natéglinide.

II-2-2 Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

Les α -glucosidases sont des enzymes contenues dans la salive, le suc pancréatique et les cellules de l'intestin grêle (les anthérocytes), ils sont essentiellement actifs sur l'hyperglycémie postprandiale [GUILLAUSSEAU, 2003].

II-2-3 Les insulinosensibilisateurs

II-2-3-1 Les glitazones (thiazolidinediones)

Les thiazolidinediones font partie d'une toute nouvelle famille [SAUDON, 2003]. Une première thiazolidinedione, la troglitazone a été commercialisée aux Etats-Unis en 1997 et retirée du marché en 2000 en raison de son hépatotoxicité. Deux autres thiazolidinediones ont été mises sur le marché français en 2002, la rosiglitazone et la pioglitazone

II-2-3-2 Les biguanides

Leur introduction, en 1957, dans la thérapie du diabète, a constitué un progrès considérable [DARNAUD, 1999]. Les biguanides ne stimulent pas l'insulinosécrétion. Ils sont antihyperglycémiant. Ils réduisent la glycémie basale et postprandiale en diminuant la production hépatique du glucose (inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse et favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire. le chef de file de cette classe est la metformine.

a- Origine de la metformine : (BAILEY ET AL, 2004).

La metformine (1,1-diméthylbiguanide) dérive de la galé gine, une guanidine isolée de *Galega officinalis*, plante traditionnellement utilisée pour traiter le diabète.



Figure 3 : *Galega officinalis*

b- Propriétés pharmacocinétique de la metformine :

La metformine, base faible très polaire, est extrêmement soluble dans l'eau. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 50-60%, l'absorption s'effectue au niveau de l'intestin grêle ; la liaison aux protéines est négligeable et sa demi-vie plasmatique est de 1.5 à 4.9 heure. Le pic plasmatique est atteint une à deux heures après administration par voie orale.

Elle est très peu métabolisée et est éliminée sous forme inchangée par voie rénale. De ce fait, une altération de la fonction rénale, même modérée, est susceptible d'avoir un retentissement important sur les concentrations plasmatiques du produit.

L'élimination rénale de la metformine implique à la fois la filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. (HUNDAL ET AL .2003 ; ROBERT ET AL .2003).

c- Mécanisme d'action de la metformine :**- Metformine et diabète :**

Son effet sur la glycémie résulte de la diminution de la production hépatique de glucose et de l'augmentation du transport de glucose dans les cellules musculaires. Elle améliore aussi le profil lipidique et la stéatose hépatique.

La metformine agit via un régulateur cellulaire majeur du métabolisme lipidique et glucidique, l'AMP protéine kinase (AMPK) (figure 4). Par phosphorylation et activation de l'AMPK, la metformine conduit à une augmentation du métabolisme hépatique des lipides et du glucose. Il en résulte une diminution de la production de VLDL (*verylowdensitylipoproteins*) par la réduction de la synthèse hépatique des lipides, ainsi qu'une diminution de la stéatose hépatique par augmentation de l'oxydation des acides gras améliorant la sensibilité à l'insuline. En outre, la metformine améliore le transport du glucose au niveau des cellules musculaires et diminue la production hépatique de glucose. Ces effets métaboliques expliquent son indication chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses, susceptibles d'avoir une insulino-résistance.

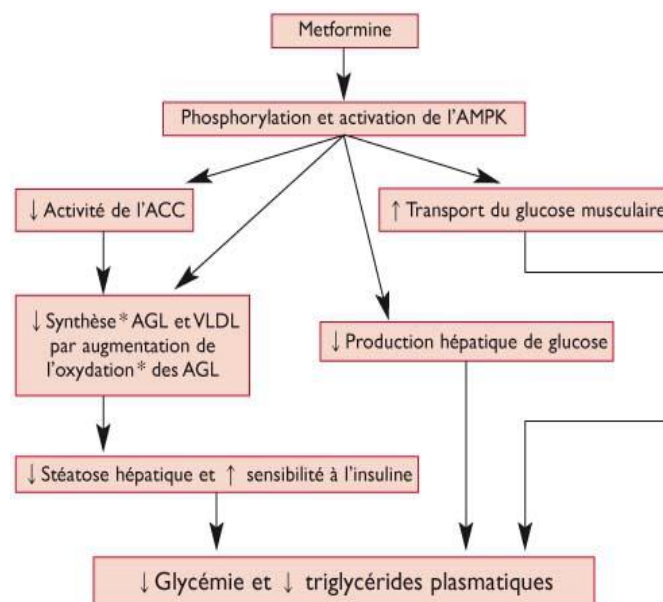


Figure 4 : mécanisme d'action de la metformine

- Metformine et maladies cardiovasculaires

Elle améliore le bilan énergétique et diminue le stress oxydatif ; mais aussi elle diminue la taille de l'infarctus du myocarde suite à l'activation de la voie PI3K / AKT, et augmente la circulation sanguine périphérique en diminuant PAI-1 (facteur de risque cardiovasculaire). Ces propriétés peuvent contribuer à son impact positif sur la protection cardiovasculaire (BATTSETSEG, 2014).

- Metformine et cancer

Les effets anti tumoraux de la metformine semblent être régulés à la fois par des mécanismes dépendants ou indépendants de l'AMPK, conduisant à l'inhibition de la voie de signalisation mTOR, de la synthèse des acides gras, de l'angiogenèse, de l'inflammation, l'EGF et la PI3K **(VIOLETT ET AL. 2011)**.

Chapitre III : Conception et développement d'un médicament

III-1 DEVELOPEMENT D'UN MEDICAMENT PRICEPS

III-1-1 Les besoins du marché

Avec la mondialisation et l'augmentation de la proximité de l'homme et de l'animal dû à l'urbanisation croissante et avec les changements climatiques, il est nécessaire de répondre rapidement aux maladies émergentes et d'apporter des solutions thérapeutiques aux vétérinaires pour assurer la santé animale. Pour ce faire, les industries du médicament et réactif vétérinaires investissent dans la recherche et l'innovation, dans la prévention et le diagnostic rapide. Elles ont pour objectif d'assurer la sécurité sanitaire et alimentaire, le bien-être des animaux et de maintenir la compétitivité de l'élevage.

III-1-2 Qu'est-ce qu'un médicament ?

Sa définition officielle donnée selon **le Code de la Santé Publique** est la suivante :

toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines et animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. De la découverte de la molécule à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par les autorités publiques et sa mise en vente dans les pharmacies, un médicament passe par un processus complexe.

III-1-3 Origine et composition des médicaments (LE HIR ALAIN ET AL. ,2009).

III-1-3-1 Origine

- a- Origine végétale : préparation à base de plantes (plantes entières ou parties de plantes) cultivé ou recueilli à l'état sauvage ex : Morphine, digitaline, quinine...
- b- Origine animal : appelée **opothérapie**, Organes, tissus ou glandes desséchés, sang et plasma, sérum à base d'animaux ..., Extraits de tissus ou de glandes (Extraits de foie, de bile..), Hormones (insuline...), enzymes (trypsine...).

- c- Origine microbiologique : Produits élaborés par les micro-organismes cultivés en milieu liquide (champignon, levure de bière), Utilisation des bactéries, de virus tués ou atténués (vaccins).
- d- Origine Biotechnologique : (génie génétique) Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.Exemple : Insuline, interférons, hormone de croissance...
- e- Origine minérale : eau, argiles, potassium,
Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique
Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal
Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs
Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques
Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné
- f- Origine synthétique : dérivés de synthèse, hormones, antibiotiques, aspirine, ou préventif paracétamol, benzodiazépine...

III-1-3-2 Composition

Le médicament contient

- un **principe actif**, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif précis dans l'organisme, c'est la molécule active du médicament.
- **des excipients**, substances d'origine chimique ou naturelle il permet de mettre en forme le médicament, facilitent sa fabrication et son utilisation mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. Doit être non toxique, non allergisant (composants sans action pharmacologique mais ils sont nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation des médicaments).

III-1-4 Dénomination du médicament

Un médicament a un nom chimique, une dénomination commune internationale (DCI) et un nom de spécialité (nom commercial).

III-1-5 Mode d'administration et les formes galéniques

Tableau 1 : Modes d'administrations et formes galéniques

Voies	Formes principales
Orale	Formes solides : comprimés, gélules Formes liquides : préparations buvables
Parentérale	Solutions, émulsions, suspensions Formes vectorisées
Rectale	Formes semi-solides : suppositoires Formes pâteuses : pommades, crèmes Formes liquides : lavements
Vaginale	Formes semi-solides : ovules Formes solides : comprimés gynécologiques Formes liquides : solutions
Ophtalmique	Formes liquides : collyres Formes pâteuses : pommades
Oto-rhino-laryngologique (ORL)	Formes liquides : solutions aérosolisées
Pulmonaire	Formes liquides : solutions, suspensions aérosolisées
Percutanée	Formes pâteuses : crèmes, pommades, gels Formes adhésives

III-1-6 Processus de recherche et développement

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme un autre : il doit démontrer une efficacité, ne pas être (trop) toxique et avoir un intérêt en santé publique. Aussi, de sa conception en laboratoire à sa mise sur le marché, ce médicament devra passer plusieurs étapes, tant scientifiques que réglementaires.

III-1-6-1 La recherche exploratoire

C'est la phase qui précède le dépôt du brevet. La recherche fondamentale s'acharne d'abord à comprendre les mécanismes de la maladie afin de déterminer la cible que le médicament devra atteindre (récepteur dont on veut modifier l'activité par exemple).

Puis c'est le criblage ; de très nombreuses molécules (plusieurs milliers) sont testées afin de ne retenir que celles éventuellement efficaces (généralement une centaine). Ces dernières font l'objet d'un dépôt de brevet valable pendant 20 ans pour protéger l'innovation liée à ces molécules.

III-1-6-2 Les études précliniques

C'est une phase de tests des différentes molécules précédemment sélectionnées obligatoires avant les essais sur l'homme. Cette phase comporte diverses composantes :

III-1-6-2-1 Pharmacologie expérimental

L'efficacité de la molécule est testée successivement sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et des cultures de tissus. Si ces tests sont concluants, des tests sont ensuite menés chez l'animal. Le nouveau produit est identifié.

III-1-6-2-2 Test de toxicologie

Ces tests évaluent les risques d'effets secondaires des médicaments en développement, d'une part définir la limite de l'innocuité du produit, d'autre part les organes ou fonctions atteints lorsque la dose utilisée est toxique. la réglementation impose des études chez l'animal selon des protocoles précis conformes aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) qui assureront la reproductibilité des essais.

III-1-6-2-3 Étude pharmacocinétique et métabolisme du médicament

Ces études portent sur les propriétés pharmaceutiques de la molécule : absorption, métabolisation, distribution, élimination. Les propriétés pharmacologiques sont aussi établies. (NATURE BIOTECH, 2001).

A l'issu de ces études une seule molécule est choisie = Candidat Médicament (tester sur l'homme).

III-1-6-3 La recherche clinique

La nouvelle molécule est administrée pour la première fois à l'homme (des volontaires adultes sains). Cette recherche se déroule chez l'humain dans des conditions bien réglementées.

Les différentes phases de l'expérimentation clinique :

III-1-6-3-1 Phase 1 : étude de la Tolérance ou l'innocuité

Des doses croissantes de la molécule sont administrées à des volontaires sains différents sous surveillance étroite, jusqu'à ce qu'apparaissent les premiers signes d'intolérance, repérés grâce à la surveillance clinique et au suivi des constantes biologiques (dose maximale tolérée)

sans effet secondaire). Cette phase comprend les premières études de pharmacocinétique permettant de déterminer la biodisponibilité, la résorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination du médicament. Elle doit aussi préciser la posologie à appliquer en phase 2.

III-1-6-3-2 Phase 2 : étude de l'efficacité

La phase 2a a lieu sur des volontaires sains tandis que la phase 2b s'effectue sur des patients modérément atteints par la pathologie cible du médicament candidat. L'administration demeure de courte durée et les critères d'évaluation sont plus physiopathologiques que thérapeutiques. Cette phase 2 permet de préciser les connaissances de pharmacocinétique et le métabolisme du produit, de recenser ses propriétés pharmacologiques, d'établir les courbes de relation entre sa concentration et les effets obtenus, de préciser la dose optimale pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires entraînés.

III-1-6-3-3 Phase 3 : essai comparatif

L'efficacité et la sécurité du médicament sont étudiées au cours d'un classique essai clinique contrôlée comparaison avec un traitement de référence reconnu efficace dans la maladie en question ou avec un placebo, sur un grand groupe de malades.

Si le médicament traverse avec succès ces différentes phases, il est éligible pour l'accession au marché. Pour ce faire, il faut ensuite suivre toute une procédure administrative.

III-1-7 La mise sur le marché

Lorsque les essais sont concluants, le laboratoire dépose auprès de l'autorité nationale, un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

La Commission d'AMM évalue le rapport bénéfice/risques du médicament : elle s'assure que le produit présente toutes les garanties de qualité et de sécurité, tant au travers du développement effectué dans le cadre des essais de laboratoire ou des essais cliniques que dans les conditions réelles d'utilisation et au travers de sa prescription. Après analyse, elle décide ou non de l'accorder.

Le nouveau médicament ne pourra être commercialisé qu'après avoir reçu cette autorisation.

Mise sur le marché d'un médicament vétérinaire

La réglementation du médicament vétérinaire est très voisine de celle du médicament humain, cependant, pour le médicament vétérinaire, des dispositions supplémentaires visant à sécuriser les denrées alimentaires d'origine animale et à protéger l'environnement ont été introduites.

Dans le cas des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, l'inscription des principes actifs dans une des annexes du règlement LMR (Limite Maximale de Résidus) 2377/90 CEE est une condition préalable obligatoire, mais non suffisante pour obtenir une AMM. Les autorités compétentes fixent, lorsque cela s'avère nécessaire, un temps d'attente minimal que doit respecter le détenteur de l'animal traité **[GEORGET L, 1995]**.

La mise en place au plan communautaire du règlement LMR a ainsi constitué une étape majeure pour protéger la santé du consommateur de denrées d'origine animale.

Les essais ne s'achèvent pas avec l'AMM, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Ces essais ont pour objectifs de repérer des effets indésirables rares et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Elle permet aussi d'analyser les interactions médicamenteuses et la mise au point de nouvelles formes galéniques et des extensions d'indications thérapeutiques **(A.F.S.S.A.P.S, 2001)**.

III-1-8 Après avoir obtenu notre autorisation

Le dossier d'AMM passe devant la commission de transparence de la HAS (haute autorité de santé) qui Donne son avis sur : SMR (service médical rendu) et ASMR (amélioration du service médical rendu).

III-1-8-1 Fixation du prix et taux de remboursement

Suite à cela une fixation du prix se fera par CEPS et un taux de remboursement par l'UNCAM. Une fois passé toute l'étape administrative, le médicament est commercialisé en pharmacie.

Les médicaments non remboursables sont directement commercialisables après l'AMM, à prix libre.

III-1-8-2 Publication au Journal Officiel

Les étapes précédentes étant réalisées, l'arrêté d'inscription sur les soins remboursables et les avis de fixation du taux de remboursement et du prix sont publiés de manière concomitante au Journal Officiel. À partir de ce moment, le médicament peut être commercialisé et remboursé par l'Assurance Maladie.

III-1-9 Suivi du médicament pendant la commercialisation**III-1-9-1 La pharmacovigilance**

Pour assurer la sécurité des patients dans l'utilisation du médicament en situation réelle, des procédures de pharmacovigilance sont prévues qui accompagnent toute la vie du médicament.

Tout accident de santé lié à la prise d'un médicament doit obligatoirement être signalé dans un délai donné aux instances réglementaires.

Le médicament vétérinaire est, tout comme le médicament humain, très réglementé, de son autorisation de mise sur le marché jusqu'à sa vente et même après, puisqu'il existe une obligation de pharmacovigilance.

III-1-9-2 La pharmacovigilance vétérinaire

A pour principal objet la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires sur les animaux et les êtres humains.

Elle recueille aussi les informations sur le médicament vétérinaire concernant:

- une efficacité insuffisante par rapport à celle prévue;
- les risques éventuels de son utilisation pour l'environnement;
- la validité de son temps d'attente.

Cette activité de veille sanitaire s'exerce sur:

- tous les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'AFSSA ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission européenne;
- les médicaments homéopathiques vétérinaires bénéficiant d'un enregistrement;
- les auto-vaccins;
- les aliments médicamenteux ainsi que les médicaments vétérinaires extemporanés.

III-2 Développement d'un médicament générique

III-2-1 Sélection du principe actif

Une fois que la substance active entre dans le domaine public, le tout premier travail consiste à rechercher les sources d'approvisionnement en principes actifs.

III-2-1-1 Homologation des producteurs

Il est utile de sélectionner un ou plusieurs producteurs pour les principes actifs.

L'industriel va devoir identifier ces derniers (échelle mondiale) et recueillir des informations sur leur savoir-faire, les volumes annuels produits, et sur la qualité des molécules produites.

Pour plus de sécurité, la préférence sera donnée à un producteur dont la matière première a déjà été enregistrée sous forme de DMF (Drug Master File) auprès d'une agence du médicament en Europe (France, Angleterre, Allemagne).

Le DMF est un document scientifique détaillant la synthèse mise en œuvre par le producteur du principe actif. Il est déposé à l'agence du médicament de façon concomitante ou préalable à une demande d'AMM au laboratoire.

Tout producteur ayant un avis favorable à son DMF de principe actif s'engage à ne modifier aucun élément décrit dans ce document sans en avoir préalablement averti le laboratoire utilisateur et l'agence du médicament.

III-2-1-2 Homologation des Principes Actifs

Le laboratoire demande alors au producteur, pour ses propres contrôles, des échantillons de P.A provenant de différents lots ainsi que des échantillons de toutes les impuretés de synthèse susceptibles d'être engendrées lors de la synthèse de la molécule.

Par ailleurs, le laboratoire demande, quand cela est possible, à la pharmacopée européenne un échantillon de la substance de référence de ce même principe actif pour avoir un étalon pour les échantillons à analyser. En même temps, la partie << ouverte >> du DMF qui décrit entre autres la structure, les taux d'impuretés, les spécifications et la stabilité du principe actif est fournie par le producteur pour être analysée en détails par le laboratoire.

Tous ces éléments permettent d'entreprendre une analyse approfondie du principe actif et de déterminer la qualité, la pureté et la conformité du principe actif proposé au regard des normes en vigueur.

III-2-1-3 Validation des principes actifs

Les principes actifs à l'étude subissent différents tests pharmaco techniques et comportementaux pour prédire si leur mise en œuvre galénique apportera les mêmes caractéristiques que la spécialité de référence. Une fois tous ces tests sur le principe actif réalisés, le laboratoire sera en mesure d'accepter ou non le référencement d'une matière première (principe actif) en provenance d'un producteur bien défini qui ne sera homologué qu'après avis favorable de l'agence du médicament.

III-2-2 Développement pharmaceutique

III-2-2-1 Etude de la spécialité de référence

Des tests pharmaco techniques sont mis en œuvre sur plusieurs lots de spécialité de référence afin de fixer des valeurs <<cibles>>. Ainsi pour les formes sèches, les paramètres classiques sont, par exemples : Dureté, Temps de désagrégation, Friabilité, Masse moyenne, Test de dissolution in vitro.

A partir de ce dernier essai (dissolution in vitro), qui est un test fondamental dans la mise au point du produit générique, il est déterminé un profil de dissolution type auquel on se référera tout au long du développement du médicament générique.

III-2-2-2 Mise au point galénique du médicament générique

a- les prototypes

Cette étape du développement a pour but de tester de très nombreuses formules, c'est-à-dire l'association du P.A avec divers excipients qui permettent la mise en galénique (comprimé, gélule, suppositoire....) afin d'en sélectionner une seule qui constituera le prototype. Ce prototype correspond à une formule qui présente le même le même profil de dissolution in vitro que la spécialité de référence.

b- Les lots d'essais

Les lots d'essais, Réalisés à partir de la formule prototype, permettent de s'orienter vers un procédé de fabrication.

Cette étape va permettre de fixer et de confirmer un certain nombre de paramètres de fabrication.

Exemple pour une granulation humide :

- Temps et vitesse de mélange,
- Temps et vitesse de mouillage,
- Temps et température de séchage.

Dans ces lots d'essais, différents lots de principe actif sont utilisés pour confirmer la validation des matières faites précédemment.

Ces lots d'essais doivent également répondre à toutes les spécifications pharmaco technique de la spécialité de référence et être identiques à celle-ci.

Le test de dissolution in vitro devient comparatif entre les lots <<d'essais>> et la spécialité de référence. Les résultats obtenus sont particulièrement riches d'enseignement. L'objectif des lots d'essais est, d'une part, d'obtenir des profils de dissolutions similaires et, d'autre part, de confirmer la faisabilité pharmaceutique. En d'autres termes, la formule prototype est à ce stade fabriquée en quantité plus importante et on commence à fixer des normes de fabrication.

III-2-3 Etude de stabilité sur les lots d'essais dite étude de pré-stabilité

Des études de pré-stabilité sont parallèlement mise en place dans des conditions forcées de températures à différents taux d'humidité. Ces études <<stressantes>> pour les produits sont réalisées à la fois sur les lots d'essais et sur la spécialité de références, pendant plusieurs mois en fonction des principes actifs et des résultats obtenus.

Au vu des résultats de pré-stabilité et des contrôles réalisés sur les différents lots <<d'essais>>, en comparaison avec la spécialité de références, une formule et un procédé de fabrication peuvent être retenus.

III-2-4 Validation industrielle

III-2-4-1 Les lots pilotes

Ce sont des lots réalisées sur un site et sur du matériel industriels. Ils sont mis en stabilité, dans des conditionnements identiques à ceux qui seront utilisés lors de la commercialisation (flacon...), selon l'ICH (**Conférence internationale d'harmonisation d'étude des médicaments**), soit :

- 25°C et 60% d'humidité relative pendant trois ans.
- 30°C et 60% d'humidité relative pendant trois ans.
- 40°C et 75% d'humidité relative pendant six mois.

III-2-4-2 Le lot de biodisponibilité

Ce lot est réalisé sur un site industriel pharmaceutique. Cette fabrication permet de vérifier la faisabilité de la formule et d'assurer que les lots industriels, à venir seront tous à l'identique (d'une même efficacité thérapeutique) ce lot contrôlé et libéré pharmaceutiquement (par le pharmacien responsable) sera utilisé dans l'étude de biodisponibilité comparative entre le produit générique et la spécialité de référence.

III-2-5 Mise au point analytique

Cette partie correspond à la mise au point des techniques d'analyses pour contrôler le principe actif, les excipients et le produit fini, fixer ses spécifications, faire son suivi en stabilité et s'assurer ainsi de sa qualité tout au long de sa présence sur le marché.

Les techniques analytiques mises au point valident la qualité du produit tout au long de sa vie à savoir :

- Qualité des matières premières entrant dans sa composition
- Qualité en cours de fabrication pour vérifier que chaque mise en œuvre du procédé de fabrication n'altère pas le produit
- Qualité à la libération du produit fini pour assurer que chaque lot mis sur le marché répond aux spécifications et de qualité identique au lot testé lors de l'étude de biodisponibilité ;

- Qualité jusqu'à péremption pour garantir un effet thérapeutique identique pendant toute la durée de validité commerciale.

III-2-6 Etude de biodisponibilité

Le lot sélectionné pour l'étude de biodisponibilité devra au préalable passé la validation de la stabilité et des tests de dissolution in vitro.

Cette étude de biodisponibilité comparative devra démontrer la bioéquivalence des deux produits : le lot sélectionné et un lot de la spécialité de référence.

En effet, pour les génériques, on admet que les données pharmacocinétiques plasmatiques peuvent remplacer les données cliniques pour démontrer l'équivalence thérapeutiques.

Cette étude se fait en général sur un plan sur un plan croisé à deux voies, en ouvert ou en aveugle et de façon randomisée. Elle comporte au minimum 12 sujets, volontaires sains, ayant donné leur consentement éclairé de participation à l'étude et rempli les critères de sélection.

Le décret n° 97-221 du 13 mars 1997 relatif aux spécialités génériques (article R 5143-9) donne les définitions suivantes pour :

- a- La biodisponibilité : la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'actions
- b- La bioéquivalence : l'équivalence des biodisponibilités

III-2-7 Constitution du dossier AMM ou CLV

Toute les études réalisé pour la mise au point du médicament générique vont être collectée dans un dossier composé de quatre parties, il sera déposé à l'agence du médicament et à la direction des laboratoires et des contrôles.

III-2-7-1 Partie 01 : résumé du dossier

- Données administratives.
- Résumé des caractéristiques du produit.
- Rapport d'experts sur la documentation chimique, pharmaceutiques et biologique, toxicologique, pharmacologique et clinique.

III-2-7-2 Partie 02 : documentation chimique, pharmaceutique et biologique

- Composition et développement galénique
- Méthode de préparation
- Contrôle des matières premières
- Contrôle des produits intermédiaires
- Contrôle du produit fini
- Stabilité
- Autres informations

III-2-7-3 Partie 03 : documentation toxicologique et pharmacologique

Cette partie n'est pas obligatoire pour les produits commercialisés depuis au moins dix ans. Le laboratoire peut fournir une documentation bibliographique.

III-2-7-4 Partie 04 : documentation clinique

Etude de biodisponibilité, établissement de la bioéquivalence chez l'homme par rapport à la spécialité de référence.

III-2-8 Obtention de l'AMM

Le dossier va être déposé à l'agence du médicament afin d'y être évalué.

Après évaluation du dossier par des rapporteurs scientifiques (galénistes, analystes, pharmacocinéticiens, cliniciens...), l'agence du médicament notifie au demandeur un agrément par une ampliation d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

III-2-9 Obtention du prix de remboursement

Après obtention de l'AMM, le laboratoire peut solliciter l'inscription du produit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur celle des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics. Le dossier est examiné au niveau de la commission technique de remboursement qui va proposer un prix de remboursement après avoir examiné le dossier économique déposé par le laboratoire demandeur.

La fabrication industrielle de la spécialité générique après obtention des divers agréments et parution au JO, le produit peut être enfin commercialisée.

III-2-10 Marketing et promotion

Dans certaines entreprises, la phase de commercialisation est précédée par plusieurs opérations de marketing et promotion menées par des délégués médicaux et/ou des délégués commerciaux.

(SEMINAIRE INTERNATIONAL SUR LES PROCEDURES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES DU DEVELOPPEMENT DU MEDCAMENT GENERIQUE, 2000).

Objectif :

Vu notre intérêt pour cette substance actif qui est la metformine, nous voulions donc connaître tous les processus nécessaires pour l'intégration de cette dernière dans un médicament, mais aussi comment se fait sa fabrication, les contrôles physico-chimiques et microbiologiques, et son activité antidiabétique ; cela nous permettra de mieux approfondir nos connaissances.

C'est pour cela qu'on a choisi d'effectuer notre stage à SAIDAL plus précisément dans l'unité PHARMAL de production de Dar EL Beida, afin d'étudier l'un de leur produits qui est le (DIAGUANID® 850mg).

I-Présentation du Groupe SAIDAL :

SAIDAL est une société créée sous la forme d'une société par action (SPA), dont le capital social est composé de 80% publics et 20% privés et elle est régie par le droit commercial algérien. Elle a une capacité de production qui dépasse les 160 millions d'unités de vente.

Comme toutes les entreprises industrielles dans le monde, SAIDAL a connu plusieurs restructurations depuis sa création. Ces multiples transformations (organiques, industrielles, juridiques et financière) ont donné lieu à des modes d'organisations de l'entreprise correspondant au modèle de développement de l'économie nationale qui prévalu.

I-1 Historique

L'évolution de SAIDAL est synthétisée par ce qui suit :

- **1963** : Pharmacie Centrale d'Algérie (PCA) issue des Magasins Généraux ;
- **1969** : Nationalisation des dépôts et création de la Pharmacie Centrale Algérienne, par ordonnance N° 69-14 du 25 Mars 1969 portant institution du monopole d'importation des produits pharmaceutiques ;
- **1971 et 1975** : Dans le cadre de sa mission de production, elle a créé l'unité de production d'El Harrach et racheté en deux parties 1971 puis 1975, les unités de Biotic et Pharmal ;
- **1982** : Restructuration de la PCA, Décret N° 82-161 du 24 Avril 1982 portant création de :

- ENEMEDI : Production, importation et distribution des équipements médicaux ;
 - 3 PHARM : chargé de la distribution de produits pharmaceutiques, Constantine (ENCOPHARM), Alger (ENAPHARM), Oran (ENOPHARM) ;
 - ENPP : production de médicaments ayant trois (3) Unités de production :
 - Usine Biotic,
 - Usine Pharmal,
 - Usine d'EL Harrach.
-
- **1984** : Décret N° 84-151 du 16 juin 1984 portant sur le transfert de la tutelle passant du Ministère de la Santé Publique au Ministère chargé de l'énergie et des industries chimiques et pétrochimiques.
 - **1985** : Décret N° 85-74 du 13 avril 1985 relatif au changement de nom de « Pharmacie Centrale Algérienne » en « Entreprise Nationale de Production » sous le sigle SAIDAL.
 - **1988** : Rattachement du Complexe Antibiotique de Médéa, de l'EDIC (ex-SNIC→ Société Nationale des Industries Chimiques) à SAIDAL en Avril 1986 et inauguré officiellement le 4 Octobre 1988.
 - **1989** : SAIDAL devient autonome et société par action.
 - **1997** : Rattachement à SAIDAL de 3 unités de production appartenant aux « PHARMA » : 2 unités à l'EST (Constantine et Annaba) et un centre à Cherchell.
 - **1988** : Transformation de SAIDAL en groupe industriel avec 3 filiales de production et de 2 unités de services. Création et lancement en partenariat des sociétés en Joint-Venture avec des laboratoires de grandes renommées.
 - **1999** : 17 Juillet 1999 introduction à la bourse des valeurs d'Alger et cession de 20% du capital du Groupe SAIDAL aux privés. L'URMTP devient CRD (Centre de Recherche et Développement). Création d'un Centre de distribution à l'EST (CD Batna).

- **2000** : Certification aux normes ISO 9001/ version 1994 du CRD, du siège du groupe, de la filiale ANTIBIOTICAL et des ateliers solutés massifs de l'usine Gué de Constantine – filiale Biotic.
- **2002** : Création d'une unité de production à Batna (Atelier Suppositoires) – filiale Biotic.
- **2005** : Création de l'usine d'Industrie à Constantine – filiale PHARMAL et certification aux normes ISO 9001/ version 2000 du Groupe SAIDAL.
- **2006** : Le 16 Avril, inauguration officielle par le président de la République Algérienne de l'usine d'insuline.
- **2009** : SAIDAL est transformée en Groupe Industriel Autonome (GIA).

I-2 Organisation de SAIDAL :

SAIDAL est une société qui est composée de (3) trois filiales ; ANTIBIOTICAL, BIOTIC et PHARMAL, ainsi d'un centre de recherche et de développement et de (3) trois unités commerciales ; Centre, Est et Ouest qui sont chargés de la commercialisation des produits aux clients grossistes (environ 150 clients / 490 existants).

I-2-1 Unité PHARMAL

Pharmal dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

a- Usine Dar El Beida :

Située dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques.

b- Usine Constantine :

Située à Constantine, à l'Est du pays, elle dispose de deux ateliers spécialisés dans la production de sirops.

c- Unité d'Insuline :

Cette unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

d- Usine Annaba :

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

II-La Metformine et DIAGUANID®:

II-1 Metformine

La metformine (1,1-diméthylbiguanide) ses 2 dérivés disponibles sont le Glucophage® (500 ; 850 ; 1 000 mg) et le Stagid® (700mg) [TIELMANS ET AL, 2007]. La metformine est le médicament du diabète le plus couramment utilisé, bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore totalement élucidé (STEIN ET AL, 2007).

II-2 DIAGUANID® comprimé de 850mg :

Le DIAGUANID® est présenté sous forme de comprimé pelliculé à 850mg. Une boîte contient 30 comprimés, sous plaquettes thermoformées .Il est composé d'un seul principe actif : la metformine chlorhydrate et des excipients : le stéarate de magnésium, le propylène-glycol (utilisé comme solvant), la povidone (liant), l'hypromellose (contribue au pelliculage), le dioxyde de titane (opacifiant et colorant) et l'eau purifiée.



Figure5 : DIAGUANID® comprimé de 850mg

III- Matériels

III-1 Développement galénique

III-1-1 Réactifs

- Principe actif → Metformine chlorhydrate (DCI)
- Excipients → Povidone K25
 - Stearate de magnésium
 - Hydroxypropylméthyl cellulose 5 cps
 - Propylène glycol
 - Dioxyde de titane

III-1-2 Appareillage

- Flux laminaire, Balance, Etiquettes et Sacs
- Collette (Cuveinoxydable munie de mélangeurs et malaxeurs)
- Fut en inox de 100 litres
- Agitateur électrique
- Plateaux et papiers
- Etuve
- FREWITT (Tamis avec une grille de 1.5mm de $\varnothing$)
- Comprimeuse
- Chariots à roulettes
- Turbine d'enrobage
- Blistereuse
- Bobines de PVC et d'aluminium
- Encartonneuse et une vigneteuse
- Boîtes de conditionnement, vignettes, et notices, cartons.



Figure 6 : Collette



Figure 7 : La pesée

III-2 Contrôle physico-chimique

Les figures ci-dessous représentent les appareils utilisés lors du contrôle physico chimique du DIAGUANID® 850 mg :



Figure 8 : Pied à coulisse



Figure 9 : Balance de précision



Figure 10 : Friabilimètre



Figure 11 : Durometre

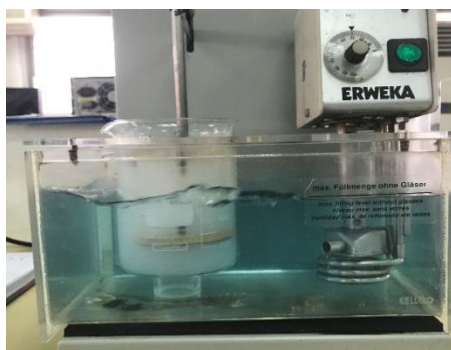


Figure 12 : Désintégrateur



Figure13 : Spectrophotomètre

III-3 Contrôle microbiologique :

III-3-1 Réactifs

- Solution tampon peptone au NaCl pH7 ou solution tampon phosphaté pH7.2
- Milieu gélosé TSA (milieu gélose aux peptones de caséine et de soja)
- Milieu SabouraudDéxtrosé-gélosé
- Milieu TSB (milieu liquide aux peptones de caséine et soja)
- Milieu liquide Mac Conkey
- Milieu gélosé Mac Conkey

III-3-2Appareillages

- Hotte à flux laminaire.
- Rampe de filtration.
- Pipettes graduée de 10ml et 1ml stériles
- Boîtes de pétrie stériles 90mm de diamètre
- Boîtes de pétrie stériles 55mm de diamètre
- Tube à vis stérile
- Etuve réglée à 30-35°C
- Etuve réglée à 20-25°C
- Etuve réglée à 42-44°C
- Bain marie
- Bec benzène
- Agitateur vortex
- Microscope
- Compteur de colonies



Figure 14 : Photo d'une paillasse du contrôle microbiologique

III-4 Développement pharmacologique

III-4-1 Réactifs

- Substances utilisés → Alloxane
→ Ether
→ Glucophage
- Animaux utilisés → Rats albinos ; Nombre : 18 ; Sexe : male ; Alimentation : granulés ; Boisson : eau de ville.

III-4-2 Appareillages

- Balance analytique de précision
- Balance pour animaux de laboratoire
- Spectrophotomètre
- Bain marie thermostaté à 37°C
- Centrifugeuse
- Agitateur pour tube à essai
- Micropipette automatiques, embouts.
- Tubes héparines
- Tube à essai
- Tubes capillaires héparinés à l'hématocrite
- Canule pour gavage, seringues de 5 ml
- Verrerie (bécher, fiole, pipettes graduées)
- Mortier, Coton
- Cristalliseur
- Glucomètre



Figure 15 : Glucomètre



Figure 16 : Alloxane

IV- Méthodes

IV-1 Développement galénique

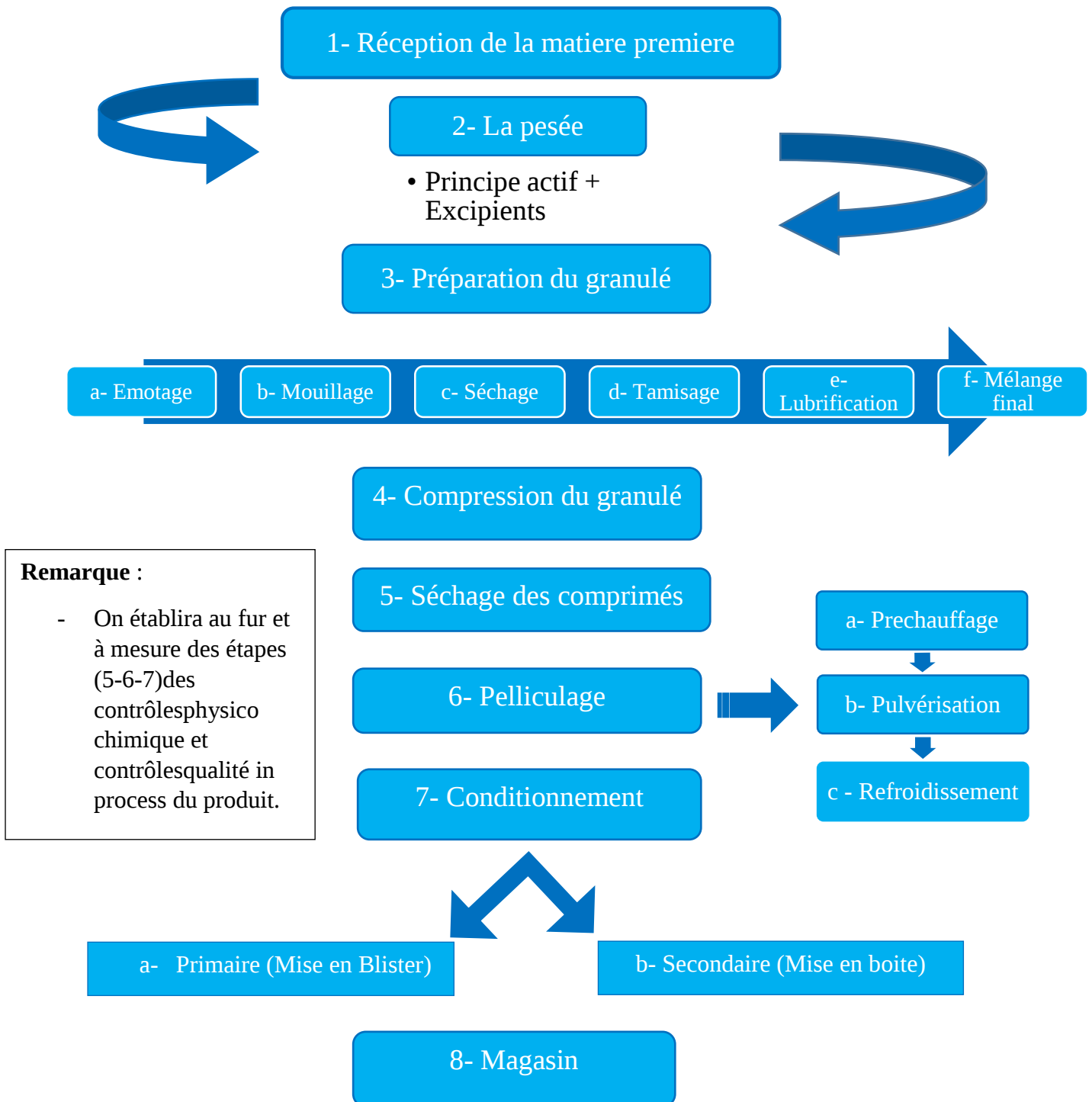


Schéma montrant toutes les étapes de la fabrication du Diaguanid® 850mg

IV-2 Contrôle physicochimique

Mettre en œuvre différentes techniques de contrôle microbiologique sur notre médicament afin d'obtenir des résultats conformes aux normes préconisées par la pharmacopée européenne 2014, 8^{ème} édition.

IV-2-1 Caractères organoleptiques

L'appréciation des caractères organoleptiques est basée sur l'estimation à l'œil.

IV-2-1-1 L'aspect

On examinera la limpidité et la fluidité des liquides et l'homogénéité des poudres, la forme et la dimension des cristaux pour les solides.

IV-2-1-2 La solubilité

Elle est exprimée en termes de volume du solvant nécessaire pour dissoudre 1g de substance.

IV-2-1-3 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Lorsqu'un corps est traversé par un rayonnement IR, certaines de ses liaisons chimiques entrent en résonance pour certaines fréquences du rayonnement. Le rayonnement IR émergent subit alors une atténuation pour les domaines de fréquences caractéristiques des liaisons du corps analysé ; l'importance de l'atténuation est en fonction de la concentration des liaisons considérées.

IV-2-1-4 Réactions chimiques colorées

Ces réactions permettent de définir qualitativement une substance en solution par addition d'un réactif qui peut réagir avec une fonction de cette molécule pour donner un produit qui sera reconnu par sa couleur.

IV-2-2 Essais limite

Ils permettent à l'analyste de vérifier l'absence ou la présence ou la teneur limite de l'impureté de synthèse, à la recherche de substances toxiques avant son administration à l'Homme ou à l'animal.

Par la vérification des paramètres suivants :

- a- Métaux lourds
- b- Perte de dessiccation
- c- Cendres sulfuriques.

IV-2-3 Dosage de la teneur en metformine dans le produit fini DIAGUANID® 850Mg

Nous allons doser la teneur en metformine dans le produit semi fini par spectrophotométrie dans l'ultraviolet, le principe repose sur la proportionnalité entre la concentration en molécules absorbantes d'une solution, et sa densité optique selon la loi de BEER-LAMBERT qui est défini par l'équation suivante :

$$A=DO=\sum LC$$

La teneur en metformine doit être conforme à la norme fournie par le dossier pharmaceutique du DIAGUANID sachant que les normes sont de 95 à 105%

IV-2-4 Test pharmaco technique

Ses tests consistent à étudier des paramètres bien précis des comprimés nus et comprimés pelliculés,

- a- poids moyen

20 unités prélevées au hasard sont pesées individuellement afin de déterminer la masse moyenne.

- b- uniformité de masse

20 unités prélevées sont pesées individuellement afin de déterminer le poids maximal et le poids minimal ; les deux valeurs ne doivent pas s'écarter de 5% de la masse moyenne

- c- friabilité

10 unités sont prélevées au hasard sont pesées, et placée dans un tambour a 100 rotation par 4 minutes ; les comprimées sont prélevés du tambour et pesées a nouveau après élimination des poussières ; le taux de friabilité est déterminé par la formule suivante :

$$\rightarrow T = \frac{P1-P2}{P2} \times 100$$

- P1 : poids de 10 comprimés en gramme
- P2 : poids de 10 comprimés après rotation en gramme
- T : taux de friabilité en %

d- temps de désagrégation

6 comprimés sont immergés successivement dans le panier de délitement et sont mis dans un godé contenant 1000ml d'eau à une température de 37°C afin de déterminer le temps moyen de désagrégation des comprimés

e- test de dissolution

6 comprimés choisis aléatoirement sont introduits dans l'appareil de dissolution afin de déterminer leurs taux en metformine

IV-3 Contrôle microbiologique

IV-3-1 Préparation de l'échantillon : (Solution A)

- Faire fondre au bain marie 100°C le milieu gélosé et le milieu sabouraud dextrosé-gélosé en desserrant les fermetures et maintenir en surfusion à 45°C.
- Préparer une solution de 10g de produit à examiner dans 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH7 ou dans la solution tampon, phosphatée pH7.2 (solution A)

IV-3-2 Dénombrement des germes aérobies totaux et de moisissures et levures totales : DGAT et DMLT par méthode d'ensemencement en profondeur

- Après avoir préparé la solution A, agiter jusqu'à homogénéisation complète.
- Prélever 4 fois 1ml de la solution A et déposer chaque prélèvement dans une boîte de pétri de 90mm de diamètre.
- Couler dans 2 des 4 boîtes de pétri destinées au DGAT 15 à 20ml du milieu gélosé TSA, et dans les 2 boîtes restantes destinées au DMLT 15 à 20ml de milieu Sabouraud dextrosé-gélosé.

- Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire de bulles et sans mouiller des couvercles des boîtes.
- Incuber les boîtes TSA à 30-35°C pendant 3-5 jours et les boîtes Sabouraud déxtrosé gélosé à 20-25°C pendant 5-7 jours.

IV-3-3 Recherche d'Escherichia Coli

- Ensemencer 100ml de milieu TSB avec 10ml de la solution A préparée comme décrit dans le DGAT et le DMLT, ou la quantité correspond à 1g ou de produit.
- Homogénéiser et incuber à 30-35 °C pendant 18 à 24 h.
- Agiter le récipient puis transférer 1ml de son contenu dans 100ml de milieu liquide Mac Conkey, et incuber à 42-44°C pendant 24-48h.
- Effectuer des subcultures sur gélose mac Conkey et incuber à 30-35°C pendant 18-72h.

IV-4 Développement pharmacologique

IV-4-1 Activité antidiabétique

IV-4-1-1 Protocole expérimental pour l'induction du diabète par l'alloxane aux rats

Afin d'obtenir des rats diabétiques, nous avons préparés extemporanément une solution d'alloxane monohydrate ; ensuite nous avons utilisé pour notre expérience 18 rats avec quoi nous constituerons 3 lots dont 1 lot de 6 rats témoins et deux autres lots de 6 rats chacun ce qui fera 12 rats au total auxquels nous allons injectés la substance préalablement choisie qui permettra de détruire les cellules pancréatiques qui secrète l'insuline, une dose unique d'alloxane est injectée en intra péritonéal à chaque rat des deux lots.

Ensuite nous devons prélever du sang et mesurer la glycémie présente de nos rats diabétique ainsi que chez les rats témoins pour obtenir la glycémie de départ, une semaine après l'injection un deuxième dosage de glycémie est établie.

IV-4-1-2 Méthode de prélèvement de sang pour dosage de la glycémie et autres procédures

- Les rats sont mis à jeun pendant 18 h avant l'essai.
- Pratiquer une légère anesthésie à l'animal par voie respiratoire en le mettant dans un cristalliseur contenant un coton imbibé d'éther.
- Le prélèvement se fait pour chaque rats, 0.5 ml au niveau du sinus retro-orbitaire de l'œil à l'aide d'un capillaire d'hématocrite.



Figure 17 : Dosage de la glycémie à l'aide d'un glucomètre

V- Résultats**V-1- Développement galénique****V-1- 1- Pesée**

Joindre les étiquettes de pesée aux instructions.

V-1- 2- Préparation

Etablir, enregistrer, signer et transmettre la demande pour une analyse physico-chimique laboratoire contrôle de la qualité (LCQ).

V-1- 3- Compression

Pendant cette étape on effectuera un contrôle de qualité in process ; (voir tableau 2) :

Tableau 2 : Résultats du contrôle de qualité in process pendant de l'étape de compression

Aspect.	comprimé biconvexe
Poids moyen machiniste sur 20 comprimés	869.7-914.3mg
Dureté	9-12 kp
Epaisseur	6.3-6.7mm
Friabilité	< 1%
Uniformité de masse sur 20 comprimés	PM +/- 5%
Délitement	< 15 min

Les comprimés obtenus sont considérés comme un produit semi fini, ils restent bloqués dans une chambre climatisée en attendant la délivrance de 2ème bulletin de déblocage par le laboratoire physico-chimie.

V-1- 4 Pelliculage

Un échantillon de 20 comprimés pelliculés est prélevé pour les contrôles de l'aspect, de la masse moyenne et de l'uniformité de masse ; identifier chaque fut par une étiquette d'identification produit. (Voir tableau 3)

Tableau 3 : Résultats du contrôle qualité in process pendant l'étape de pelliculage

	les normes	Résultats
Diamètre (mm)	13.5	
Epaisseur/longueur (mm)	6.3 – 6.7	6.4-6.7 (conforme)
Poids theorique (mg)	892	890-893 (conforme)
Poids moyen (mg)	869.7 – 914.3	869.9-913 (conforme)
Tolerance in process	+/- 5%	+/- 5%
Poids individuel (mg)	847.4 – 936.6	Oui
Friabilité (%)	< 1	0.89 (conforme)
Résistance a la rupture/ dureté (kp)	9 – 12	10 (conforme)
Délitement (min)	< 30	25 (conforme)
Taux d'humidité résiduelle (%)	1 – 1.5	1-1.4 (conforme)

V-1- 5 Conditionnement

Un étui cartonné portant la dénomination commerciale DIAGUANID comprimé pelliculé 850 mg et contenant :

01 prospectus

02 plaquettes thermoformées de 15 comprimés pelliculés

01 vignette

V-2 Contrôle physico-chimique du produit fini DIAGUANID® 850 mg

Le produit semi fini (les comprimés lors des étapes de compression et pelliculage) et le produit fini (les comprimés après l'étape de conditionnement) subissent à eux deux le contrôle physico chimique ; les résultats fourni ici sont ceux du produit fini DIAGUANID® 850 mg

Les résultats des tests pharmaco-techniques sont conformes aux normes fournies par le dossier pharmaceutique de SAIDAL. (Voir tableau 4).

Tableau 4 : Résultats du contrôle physico chimique du produit fini DIAGUANID® 850 mg

Contrôle physico chimique	Les normes	Résultats
Aspect	Comprimés blanc biconvexes	comprimés blanc biconvexes
Poids moyen	847,4 à 936,6	880,9mg
Uniformité de la masse	802,8 à 081,2	min : 849 mg / max : 908mg
Friabilité :	< ou = 1	0,73
Temps de désagrégation	<ou= 30	
Teneur en metformine	95 à 105%	98,86%

V-3- Contrôle microbiologique du produit fini DIAGUANID®

La croissance de colonies indique la présence possible d'E Coli, à confirmer par des essais d'identification. Le produit est satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

Le témoin négatif : Aucune croissance microbienne ne doit être observée, l'obtention d'un résultat non-conforme nécessite une investigation. Le témoin négatif : Aucune croissance microbienne ne doit être observée, l'obtention d'un résultat non-conforme nécessite une investigation.

Les résultats ont montré une absence totale des germes aérobies totaux et fongiques et d'Escherichia coli. Ceci prouve que les bonnes pratiques de fabrication ont été respectées tout au long de la chaîne de fabrication. (Voir tableau 5)

Tableau 5 : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini DIAGUANID®

Germe	Normes	Résultats
Germes aérobies totaux (DGAT)	Au maximum 10^3 UFC/g	0 UFC/g conforme
Levures et moisissures (DMLT)	Au maximum 10^3 UFC/g	0 UFC/g conforme
Escherichia coli	Absent dans l'échantillon	Absent

V-4- Développement pharmacologique

V-4-1- Résultats de l'activité antidiabétique

D'après le tableau 6 ci-dessus, les lots T, E1 et E2 présentent des pourcentages de réduction respectivement sont comme suit : 0,00%, 67,66%, 54,31%.

Dans le lot T il n'y a pas de réduction de la glycémie, on peut l'expliquer par le fait que l'eau distillé n'a aucune action sur la glycémie.

Les lots Essai1, Essai 2 présentent des pourcentages de réduction une différence significative avec celle de lot T d'où t_c est supérieure à t de la table mais aucune différence significative entre le lot traité par le produit de référence et le produit générique

L'évaluation des pourcentages de réduction

➤ Glycémie

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des moyennes de la glycémie et leurs pourcentages de réduction des différents lots

Les lots	$\bar{X} \pm \delta$ (g/l)	% de réduction
Témoins (Eau distillée)	$2,37 \pm 1,04$	0%
Essai 1 (metformine)	$1,09 \pm 0,42$	67,66%
Essai 2 (Diaguanide)	$1,54 \pm 0,98$	54,31%

Discussion

Les génériques constituent une réelle alternative aux princeps. Ces produits sont soumis aux mêmes exigences, aux mêmes contrôles et au même suivi pharmacologique que les médicaments classiques. Ils doivent avoir la même composition en principe actif et la même concentration dans le plasma - à 5% près. Sur le papier, donc pas de différence. La réalité, elle est plus complexe.

Pour les pouvoirs publics, la cause est entendue: pas de différence entre génériques et molécules de référence. Pourtant, de plus en plus de généralistes et de spécialistes s'interrogent sur leur efficacité, leurs limites, leurs effets indésirables.

Pour être mis sur le marché, un générique doit faire la preuve de son "équivalence" thérapeutique avec la molécule de référence. Mais "équivalent" ne signifie pas "identique". Dans certains cas, notamment pour les génériques "apparentés aux similaires", les excipients (les diluants, conservateurs ou colorants ajoutés au principe actif), la forme chimique mais aussi la galénique (la présentation sous forme de comprimés, poudre, gélules ou sirop) diffèrent sensiblement. Le plus souvent, ces variations de forme, de couleur ou de goût, même si elles peuvent troubler les patients, n'en modifient pas l'efficacité.

Néanmoins, l'Agence du médicament le reconnaît elle-même, les excipients appelés "à effet notoire" provoquent parfois des réactions inattendues. L'amidon de blé peut, par exemple, entraîner des manifestations cutanées ; le gluten, des allergies; le chlorure de benzalkonium, des irritations oculaires.

Le patron de l'ANSM affirme que l'efficacité des génériques est "la même" que celle des princeps. "Toutes les études réalisées notamment par l'assurance maladie le montrent" (entretien à L'Express, le 3 avril).

Les génériques ne sont pas des "médicaments au rabais" et font l'objet de plus de contrôles que les médicaments d'origine, soulignait en décembre à l'AFP, le même Pr Maraninchi.

Dans son dossier de fin 2012, l'ANSM révèle toutefois un taux de "non-conformité" (ou "défaut de qualité") supérieur pour les génériques. De 2007 à 2011, sur 866 génériques contrôlés, le taux de non-conformité a été de 3,2% pour les génériques, contre 2% pour les médicaments princeps.

Le Dr Boukris souligne pour sa part les confusions et erreurs que peuvent engendrer la multiplication des génériques alors que les grands consommateurs sont des personnes de plus de 65 ans. "Le changement de forme, de couleur, de goût, est aussi une cause d'erreur qui peut conduire à des examens complémentaires coûteux, voire à des hospitalisations" indique-t-il dans son livre. (Médicaments génériques LA GRANDE ARNAQUE).

On reproche au générique son manque d'efficacité concernant certaines pathologies, notamment pour la thyroïde ou l'épilepsie. A l'avenir, certains génériques cardiologiques ou de diabétologie seront certainement déconseillés étant donné le peu de résultats qu'ils procurent. Il ne faut pas imposer coûte que coûte le générique, et c'est pourtant la politique appliquée. Le "tout générique" est très dangereux. Médecin généraliste à Paris Dr sauveur Boukris.

Les généralistes ne sont plus seuls. Diabétologues, endocrinologues, neurologues, professeurs, et de plus en plus de spécialistes relaient ce discours et le renforcent par des exemples précis, difficilement réfutables et ont fait part publiquement de leurs réticences affirmant dans un rapport que "la bioéquivalence entre produit référent et générique ne signifie pas qu'il y a automatiquement une équivalence thérapeutique, en particulier lors de la substitution d'un générique par un autre".

Pourtant tous les spécialistes en conviennent: générique ou princeps, l'essentiel est de trouver le bon médicament pour un patient donné. (Le Pr Jean-Paul Stahl, chef du service des maladies infectieuses au CHU de Grenoble).

Conclusion :

Les résultats de notre étude démontre que pour le générique la réduction est présente mais inférieure en comparaison au princeps,

Cependant en vue de leurs bénéfices thérapeutiques certains, ils constituent une réelle alternative aux médicaments d'origine. Les mesures prises pour leur enregistrement, les contrôles de qualité, les divers tests exigés par les autorités permettent d'assumer une équivalence thérapeutique.

Si le secteur des médicaments génériques a connu ses temps de crise et de baisse de régime, à l'heure actuelle, les protagonistes de ces médicaments vont de l'avant, tout comme progressent les mesures prises à leur égard.

Cependant la réticence est toujours présente, certains pensent qu'un coût moins élevé est forcément d'une déplorable qualité, toutefois dans l'industrie pharmaceutique, un produit moins cher n'est pas synonyme d'une moindre qualité. Pour les médicaments génériques, un prix moins élevé signifie uniquement que les investissements liés à la recherche ne sont pas imputés sur le prix du médicament.

Néanmoins les Différences au niveau du trait de sécabilité, de la taille ou de la forme, mais surtout présence d'excipients notoires peuvent justifier des précautions d'utilisation en sachant que les médecins accordent souvent prioritairement leur confiance aux médicaments de référence qu'ils connaissent et prescrivent depuis longtemps.

Nous pouvons donc conclure que le nécessaire a été mis en place. C'est davantage un changement des mentalités qui est attendu. Pour cela, nous comptons sur l'effet du temps.

Références bibliographiques :

1. **A.F.S.S.A.P.S** (Agence Française de sécurité Sanitaire des Produit de Santé), Organisation de la pharmacovigilance, **2011** ([www. Afssaps.fr](http://www.Afssaps.fr)).
2. **A. G O U R A U D** Généralités sur la pharmacologie et les médicaments (partie 1) I F S I R O C K E F E L L E R **2 1 S E P T E M B R E 2 0 1 2**.
3. **ALAIN LE HIR, JEAN-CLAUDE CHAUMEIL, DENIS BROSSARD, CHRISTINE CHARRUEAU, SYLVIE CRAUSTE-MANCIET**. chapitre 1 de l'abrégé de pharmacie : Pharmacie Galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments (10e édition) © **2016**, Elsevier Masson SAS.
4. **BATCHULUUN B, SONODA N, TAKAYANAGI R, INOUCHI T, (2014)**. The cardiovascular Effects of Metformin: Conventional and New Insights.
5. **BERNIER J.J ,1963**. Physiologie et Biochimie normales.
6. **BERTHEZENE F, GHARIB CI, ORGIAZZI J, 1979**. Physiology humaine, le système endocrine.
7. **BIGOT-CORBEL E, 2012**. Méthodes de dosage de l'HbA1c ; surveillance du sujet diabétique.
8. **BLICKLE J.F., 2004**. Actualités sur les traitements oraux du diabète. Coordonné par Grimaldi A; EMC référence, Elsevier, (Paris).
9. **BOUENIZABILA E, 2013**. Rôle du laboratoire dans le diabète : importance de l'hémoglobine glyquée.
10. **BUYSSCHAERT M, VANDELEENE B, PARUS I, HERMANS MP**. Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain. Louvain Med. **1999**.
11. **CAMPBELL I.W. (2000)**. Epidemiology and Clinical Presentation of Type 2 Diabetes. Value in Health, vol 3 (supplement 1).
12. **CRENSHAW K.L., PETERSON M.E. (1996)**. Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992–1994). Journal of American Veterinary Medical Association, vol 209.
13. **COLAGIURI S. (2010)**. Diabetes: therapeutic options. Diabetes, Obesity and Metabolism, vol 12.
14. **DAMIENS B**. Diabète et nutrition. Edition Vigot. Paris. **1985**.
15. **DARNAUD CJ**. Que je sais : le diabète. 10ème Edition Presse universitaire de France. Paris. **1999**.

Références bibliographiques

16. **DEI L, 2009.** Comment expliquer aux patients le concept d'hémoglobine glyquée : analyse des représentations des patients et des soignants et création d'outils pédagogiques interactifs.
17. **DENIS WOUESSI DJEWE** Professeur UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques Chapitre 2 : Etapes d'élaboration d'un médicament : du p.a au produit fini place de la pharmacie galénique origines et classification des p.a. Année universitaire 2011/2012 Université Joseph Fourier de Grenoble.
18. **DERNIS J, PASTOR M, CHABANNE L.** Diagnostiquer un diabète insipide chez le chien et le chat. **2007**;Hors-série:398-404.
19. **DEROT (M.)** Diabète et maladies de la nutrition, collection médico- chirurgicale – Flammarion Paris.
20. **DESCHAMPS J. Y, 2000.** La santé du chien.
21. **EMMANUEL TIRET, PIERRE BALLADUR ET AL, CHIRURGIE DIGESTIVE PARIS :** hôpital saint Antoine CHU service des pathologies de chirurgie digestive et générale, **ARTICLE** sujet : fonction du pancréas (<http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/fonction-du-pancreas/>).
22. **E-SANTE.FR** a publié une rédaction le **Lundi 01 Septembre 2008** : 02h00 sujet : Quels sont les symptômes du diabète ? (<http://www.e-sante.fr/quels-sont-symptomes-diabete/actualite/375>).
23. **FELDMAN E.C., NELSON R.W.** Advances in feline diabete mellitus In: Proceeding of the Americain College of veterinary Internal Medecine , New Orleans, **1991**.
24. **FELDMAN, E. C et NELSON, R. W. (2004).** Canine diabètes mellitus.
In: Canine and feline endocrinology and reproduction. 3ème edition. Saunders.
25. **FLEEMAN, L. M. et RAND, J. S. (2008)** Le diabète sucré : stratégies nutritionnelles. In : Encyclopédie de la nutrition clinique canine. IVIS.
26. **FLEEMAN, L. M., RAND, J. S. et MARKWELL, P. J. (2003)** Diets with high fiber and moderate starch are not advantageous for dogs with stabilized diabetes compared to a commercial diet with moderate fiber and low starch (abstract).Journal of Veterinary Internal Medicine. Vol. 17, n° 3.
27. **GEORGET L.** Procédures d'enregistrement dans le monde des médicaments vétérinaires. Th: Pharm: Nancy: 1995.
28. **GRALL B, A, M, 1978** : le diabète sucré du chien et ses aspects actuels.

Références bibliographiques

29. **GRIZARD J .P, 1971.** Contribution à l'étude du diabète sucré chez le chien. Essai de dépistage précoce et conduite thérapeutique.
30. **GOOSSENS M.M.C., NELSON R.W., FELDMAN E.C., GRIFFEY S.M. (1998).**
Response to treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985–1995).
Journal of Veterinary Internal Medicine, vol 12.
31. **GUILLAUSSEAU PJ.** Vivre et comprendre : le diabète de type 2. Ellipses Edition Marketing. Paris. **2003.**
32. **GUNTON J. E, DELHANTY P. J, TAKHSHI S, BAXTER R. C. (2003).**
Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2.J. Clin. Endocrinol.Metab.
33. **HAZAR (J.)** Pancréas endocrine Cahiers Intégrés de Médecine **1974.**
34. **JEAN-PIERRE CHAUET et @LTERNATIVEFORMATION :** Pharmacologie :
Les médicaments Diplôme d'État d'Auxiliaire de Puériculture 2014.
35. **KEEN H., JARRETT RJ.** The uses of biguanides in diabetes mellitus. Postgrad. med. J. **1968.**
36. **L'AUTEUR de Pharmacorama : PIERRE ALLAIN.** Connaissance des médicaments **2017.**
37. **LE HIR ALAIN, CHAUMEIL JEAN-CLAUDE, BROSSARD DENIS, <<**
Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments >>, Edition Masson, 2009.
38. **LENZEN S., FREYTAG S., PANTEN U. (1988).** (Inhibition of glucokinase by alloxan through interaction with SH groups in the sugar-binding site of the enzyme. Mol Pharmacol.
39. **LEROY J, 1994.** Le diabète sucré chez les carnivores domestiques.
40. **MULNET P, 1980.** Pression osmotique des urines.
41. **NATURE BIOTECH,** sept. 01, vol. 19.
42. **NELSON R.W., FELDMAN E.C. (1992).** Non-insulin-dependent diabetes mellitus in the cat. Proceedings of the 10th Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine, San Diego, May 1992.
43. **NELSON R.W., FELDMAN E.C** Treatment of feline diabete mellitus In: Kirk R.W., Current Veterinary therapy XI, small animal practice, W.B. Saunders Co, Philadelphia, **1992.**
44. **NELSON, R. W., ROBERTSON, J., FELDMAN, E. C. ET BRIGGS, C. (2000).**
Effect of the α -glucosidase inhibitor acarbose on control of glycemia in dogs with

Références bibliographiques

- naturally acquired diabetes mellitus. Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 216, n° 8.
45. **NOLAN C.J., DAMM P., PRENTKI M. (2011).** Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. The Lancet, vol 378.
46. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) le 15 novembre 2017 :**
Diabète (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>).
47. **PASTOR, M., SEGUELA, J., DERNIS, J. ET POUZOT-NEVORET, C. (2009).**
Le diabète sucré chez le chien et le chat. Depeche vétérinaire.
48. **PERLEMUTER G, 2002.** Endocrinologie diabétologie nutrition.
49. **RAPPORT ANNUEL 2008 DE L'AFSAPPS**, documents fournis par le Leem - Site <http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/pharmaco/BF1/dev.htm> tinnitussimo - 1er trimestre 2010.
50. **RODIER M, 2001.** Définition et classification du diabète. Endocrinologie, CHU Nîmes.
51. **SALORANTA C., HERSHON K., BALL M., DICKINSON S., HOLMES D., 2002.** Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism.
52. **SAUDON EM. HARMANU.** Editeur des Sciences ET des arts. Paris **2003.**
53. **SILIART, B., BURGER, M. ET JAILLARDON, L., (2011).** Mise en place du traitement du diabète sucré chez le chien et le chat. Point vétérinaire. 2011. Vol. 42, n° 319.
54. **SIMV** Syndicat de l'Industrie du Médicament et du réactif Vétérinaires 50 rue de Paradis 75010 PARIS 2018 © Propulsé par IT Consultis
55. **SLAMA G.** Prise en charge du diabétique non insulino-dépendant. Edition John Libbey Eurotext. Paris. **2000.**
56. **STORA D.** Pharmacologie, bonne pratique. 3ème Edition Prophyle-Malmaison. **2007.**
57. **SOPHIE MATAN** docteur en pharmacie publie : le diabète qu'est-ce que c'est ? le 29/11/2013.
58. **SZKUDDELSKI T. (2001).** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rats' pancreas. Physiol Res.
59. **TRIBOULIN C.M., M. O., 2010.** Apport du holter glycémique dans la prise en charge des chiens et chats diabétiques.

Références bibliographiques

60. **TRIBOULIN, C. (2010).** Apport du holter glycémique dans la prise en charge des chiens et des chats diabétiques. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine, Créteil.
61. **VAUBOURDOLLE M.** Médicaments. Edition Wolters Kluwer SA. Paris. **2007.**
62. **VIOLLET B, FORETZ M. (2011).** Metformine et cancer. Du diabète au cancer : de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la metformine. Médecine des maladies Métaboliques vol. 5, no. 1, p29-37, Elsevier Masson.
63. **WAINSPEN J. P, 2009.** Larousse médicale.
64. **WATKINS D., COOPERSTEIN SJ., LAZAROW A. (1964)** Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro.
65. **WEHRLE P. (2007).** Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique.

Thèses :

- **THESE 01 : CUNY DELPHINE.** Thèse n°8 en vue de l'obtention du grade de Docteur Vétérinaire sujet : DIABETE SUCRE CHEZ LE CHIEN : PRISE EN CHARGE MEDICALE ET DIETETIQUE VETAGRO SUP CAMPUS VETERINAIRE DE LYON Année 2015 - Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I (Médecine - Pharmacie) et soutenue publiquement **le 23 juin 2015.**
- **THESE 02 : AURELIE KUBLER.** Thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie sujet : PARTICULARITES DU MEDICAMENT VETERINAIRE UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1 2005 FACULTE DE PHARMACIE Présentée et soutenue publiquement **Le 19 Septembre 2005.**
- **THÈSE 03 : CELIA CHENIVESSE** Thèse n° 43 en vue de l'obtention du grade de Docteur Vétérinaire sujet : LE DIABÈTE SUCRÉ DU CHAT : UN MODÈLE EN PATHOLOGIE COMPARÉE ? VETAGRO SUP CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON Année 2014 - Présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I (Médecine - Pharmacie) et soutenue publiquement **le 26 septembre 2014.**

Références bibliographiques

- **THESE 04** : Mlle **MEDJDOUB HOURIA**, Thèse en vue de l'obtention du grade de Docteur en Biologie sujet : Contribution à la recherche d'éventuelles activités biologiques de *Zygophyllum geslini* Coss. Année universitaire **2012-2013**.
- **THESE 05** : Mlle **VIAULT CAROLINE** thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie sujet : développement d'un médicament générique : de la pré formulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. Soutenu **le 09 mars 2006**.
Université de Nantes faculté de pharmacie.

Sources internet :

- <https://www.france-acouphenes.org/index.php/pathologies/dossiers/77-les-diverses-etapes-du-developpement-d-un-nouveau-medicament-et-de-son-acces-au-marche>
- <http://www.ecole-rockefeller.com/campus-numerique/inf1/cours/ue211/2012/generalites-sur-la-pharmacologie-et-les-medicaments-mme-gouraud-1-inf1-17-10-2012.pdf>
- http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p02/wouessi_djewe_denis_p02.pdf
- <https://www.ingenieurs.com/documents/cours/etapes-de-conception-d-un-medicament-337.php>
- <http://www.blog-elsevier-masson.fr/2016/10/vie-dun-medicament-de-la-conception-aux-bonnes-pratiques-de-fabrication/>
- http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2005_KUBLER_AURELIE.pdf
- <https://lemedicamentveterinaire.simv.org/g%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s-1>
- http://www.alternativeformation.fr/pluginfile.php/373/mod_resource/content/1/co/1_4_Les_différentes_origines_des_medicaments.html
- <file:///C:/Users/DELL/Downloads/2014lyon043.pdf>
- <http://www.cliniqueveterinaire-saintexupery.com/uploads/76/Le%20diabete%20sucre.pdf>
- http://neva.fr/mod/data/view.php?d=32&mode=list&perpage=10&search=&sort=362&order=DESC&advanced=0&filter=1&advanced=1&f_369=&f_372=&f_371=Diabete+&f_364=&f_367=0
- <http://www.e-sante.fr/quels-sont-symptomes-diabete/actualite/375>

Références bibliographiques

- <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/fonction-du-pancreas/>
- <https://www.cours-medecine.info/physiologie/pancreas.html>
- <https://www.google.dz/search?q=SOPHIE+MATANDocteur+en+pharmacie+Publi%C3%A9+le+29%2F11%2F2013M%C3%A0j.+le+07%2F07%2F2015&oq=sophiE+MATANDocteur+en+pharmacie+Publi%C3%A9+le+29%2F11%2F2013M%C3%A0j.+le+07%2F07%2F2015&aqs=chrome.69i59j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>.

Résumé

Le diabète constitue la maladie endocrinienne la plus fréquente chez les carnivores domestiques, c'est l'une des maladies non contagieuses les plus répandues dans le monde dont la prévalence est en augmentation constante. Le diabète se caractérise par une augmentation de la glycémie accompagnée d'une glycosurie. En outre, il altère fortement la qualité de vie du malade par le biais de ses complications. La mise en vente d'un nouveau médicament ne s'improvise pas, elle requiert de la rigueur, de l'organisation et de la vérification d'une série de paramètres incontournables. On a fait une initiation à la connaissance du médicament et tenté de retracer le chemin à parcourir pour un futur médicament. Plusieurs phases se révèlent indispensables avant l'acceptation d'un nouveau produit. La conception médicamenteuse princeps ou générique reste aujourd'hui très longue et soumise à une réglementation particulière. La partie pratique illustre les phases indispensables et le chemin à parcourir pour la conception et le développement d'un médicament générique antidiabétique au niveau du centre de recherche et de développement Sidal.

Mots clefs : diabète, médicament, conception et développement, princeps, générique, antidiabétique.

Abstract

Diabetes is the most common endocrine disease in domestic carnivores and is one of the most prevalent non-communicable diseases in the world, whose prevalence is steadily increasing. Diabetes is characterized by an increase in blood glucose accompanied by glycosuria. In addition, it greatly alters the quality of life of the patient through its complications.

The sale of a new drug is not improvised; it requires rigor, organization and verification of a series of essential parameters. We made an introduction to the knowledge of the drug and tried to trace the way to go for a future drug. Several phases are essential before the acceptance of a new product. The original or generic drug design remains today very long and subject to a particular regulation. The practical part illustrates the essential phases and the way to go for the design and development of a generic antidiabetic drug at the Sidal research and development center.

Key words:

Diabetes, drug, conception and development, originator, generic, antidiabetic.

ملخص

مرض السكري هو أكثر أمراض الغدد الصماء شيوعاً في الحيوانات اللاحمة المحلية، وهو أحد أكثر الأمراض غير المعدية انتشاراً في العالم، والذي يزداد انتشاره باطراد. يتميز مرض السكري بزيادة في مستوى الجلوكوز في الدم مصحوبة بجلوكوزية. بالإضافة إلى ذلك، فإنه يغير بشكل كبير نوعية حياة المريض من خلال مضاعفاته.

إن بيع دواء جديد ليس مرتجلاً، بل يتطلب الصرامة والتنظيم والتحقق من سلسلة من المعايير الأساسية. قدمنا مقدمة عن معرفة الدواء وحاولنا تتبع طريقة الذهاب إلى عقار مستقبلي. عدة مراحل ضرورية قبل قبول منتج جديد

ويبقى تصميم الأدوية الأصلي أو العام طويلاً جداً ويخضع لقوانين معينة

يوضح الجزء العملي المراحل الأساسية والطريقة التي يجب اتباعها لتصميم وتطوير دواء مضاد لمرض السكر في مركز سايدال للبحث والتطوير

الكلمات المفتاحية: مرض السكري ، الأدوية ، التصميم والتطوير المنشئ عام مضاد السكري