

SESSION 2026

AGRÉGATION
Concours interne et CAER

Section
BIOCHIMIE-BIOLOGIE-BIOTECHNOLOGIE

Première épreuve

L'épreuve prend appui sur un dossier technique relatif à un problème biotechnologique.

Durée : 6 heures

L'usage du dictionnaire anglais-français est autorisé.

L'usage de la calculatrice est également autorisé.

L'usage de tout autre dictionnaire et matériel électronique est rigoureusement interdit.

Il appartient au candidat de vérifier qu'il a reçu un sujet complet et correspondant à l'épreuve à laquelle il se présente.

Si vous repérez ce qui vous semble être une erreur d'énoncé, vous devez le signaler très lisiblement sur votre copie, en proposer la correction et poursuivre l'épreuve en conséquence. De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, vous devez la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Conformément au principe d'anonymat, votre copie ne doit comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé consiste notamment en la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devez impérativement vous abstenir de la signer ou de l'identifier.

Le fait de rendre une copie blanche est éliminatoire.

Tournez la page S.V.P.

INFORMATION AUX CANDIDATS

Vous trouverez ci-après les codes nécessaires vous permettant de compléter les rubriques figurant en en-tête de votre copie. Ces codes doivent être reportés sur chacune des copies que vous remettrez.

AGRÉGATION INTERNE BIOCHIMIE-BIOLOGIE-BIOTECHNOLOGIE

► **Concours interne de l'Agrégation de l'enseignement public :**

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EAI	7100A	101	0809

► **Concours interne de l'Agrégation de l'enseignement privé :**

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EAI	7100A	101	0809

Diabète : physiopathologie et prise en charge des patients

La régulation de la glycémie est un processus fondamental dans le maintien de l'homéostasie énergétique de l'organisme. La concentration plasmatique en glucose, métabolite énergétique essentiel, doit être finement contrôlée afin de garantir son apport suffisant aux cellules. Ce contrôle est notamment assuré par le système endocrinien au sein duquel l'insuline, hormone pancréatique, est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme.

Ainsi, une déficience de sécrétion ou d'action de l'insuline conduit à une situation d'hyperglycémie chronique et à l'apparition d'un diabète pouvant être à l'origine de situations physiopathologiques graves affectant notamment les fonctions cardiovasculaire, rénale et nerveuse. Le déficit de sécrétion en insuline suite à la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques et la résistance des tissus périphériques à l'insuline sont respectivement à l'origine du diabète de type 1 et du diabète de type 2. Ainsi, comparée à celle d'individus non diabétiques, l'insulinémie des patients diabétiques est soit plus basse (variant de $50 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ à $2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), soit plus élevée (au-delà de $1,5 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Partie 1 : Traitements du diabète de type 1

Depuis la première utilisation d'insuline thérapeutique en 1922, les techniques de régulation de la glycémie par cette hormone ont régulièrement progressé au bénéfice des patients diabétiques. L'administration de l'insuline, autrefois sous la forme d'injections manuelles pluriquotidiennes, évolue progressivement vers des dispositifs partiellement ou totalement automatisés.

Le terme de « pancréas artificiel » est utilisé pour désigner des dispositifs médicaux constitués d'une pompe à insuline reliée à un capteur de mesure en continu de la concentration en glucose dans le liquide interstitiel. Ces dispositifs sont donc capables de libérer une quantité d'insuline de manière continue, pour reproduire le niveau basal de sécrétion de cette hormone, et d'ajuster le débit de libération de l'insuline.

ST1. Concevoir un schéma fonctionnel présentant la régulation de la glycémie chez un sujet atteint de diabète de type 1 et équipé d'un « pancréas artificiel ».

Le **document 1** présente les principes de plusieurs générations de biocapteurs de glucose.

ST2. Proposer un schéma présentant les réactions mises en œuvre dans les trois générations de biocapteurs permettant l'obtention d'un signal électrique à partir du glucose.

ST3. Argumenter, à l'aide de la chaîne réactionnelle mise en jeu dans le biocapteur de première génération, l'intérêt d'ajouter une seconde électrode associée à une enzyme inactive.

La transplantation d'îlots de Langerhans offre aux patients atteints de diabète de type 1 instable une protection efficace contre les hypoglycémies sévères et améliore leur stabilité glycémique ainsi que leur qualité de vie. Cependant, l'efficacité de la greffe reste limitée dans le temps par la perte progressive de fonctionnalité des îlots, par la problématique de la revascularisation des îlots et par le risque de rejet de greffe.

Pour pallier ces difficultés, des dispositifs expérimentaux d'encapsulation des îlots de Langerhans, à positionner en sous-cutané, sont en cours de développement. Néanmoins, leur efficacité se confronte au fait que les concentrations en dioxygène au niveau de la peau s'avèrent insuffisantes pour maintenir le fonctionnement et la survie des cellules β pancréatiques. Des innovations technologiques sont développées pour améliorer ces points critiques, tel le système iBEDv1 dont le principe et le montage sont présentés dans le **document 2**.

ST4. Argumenter l'intérêt du principe et du montage du dispositif iBEDv1 pour le traitement du diabète de type 1.

ST5. Analyser les résultats obtenus chez la souris pour argumenter l'efficacité du dispositif dans la régulation de la glycémie.

P1. Analyse critique d'un plan de séquence pédagogique proposé par l'IA générative. Un(e) enseignant(e) interroge une intelligence artificielle pour l'aider à construire une séquence constituée de quatre séances d'une heure trente sur le thème de la glycémie et de sa régulation en Terminale ST2S. L'IA propose notamment deux documents (**documents 3A et 3B**).

Adapter les documents proposés en argumentant les choix effectués pour répondre aux critères suivants :

- Respecter les attendus du programme de Terminale ST2S (extrait du programme de chimie, biologie et physiopathologie humaines de terminale ST2S repris dans le **document 4**) ;
- S'assurer de la rigueur scientifique des documents ;
- Faciliter la compréhension des concepts relatifs à la glycémie.

P2. Après avoir présenté les potentiels bénéfiques et les points de vigilance de la mise en œuvre d'un questionnaire à choix multiples (QCM), élaborer un QCM à destination des élèves de Terminale ST2S sur le thème de la régulation de la glycémie. Ce questionnaire doit comporter 3 questions avec plusieurs choix de réponses chacune.

Argumenter la pertinence du contenu proposé en précisant son ou ses objectifs pédagogiques.

Partie 2 : Traitement du diabète de type 2 par des analogues du GLP-1

Le sémaglutide est une molécule prescrite dans le traitement de certaines pathologies chroniques, notamment le diabète de type 2 et l'obésité. Il appartient à la famille des analogues du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), hormone peptidique de 31 acides aminés appartenant à la famille des incrélines et se liant à un récepteur membranaire, GLP1-R, couplé à des protéines G. Les incrélines appartiennent à un

groupe d'hormones intestinales impliquées dans la régulation du métabolisme postprandial.

L'objectif est ici de comparer des analogues du GLP-1 dans un objectif de développement de stratégies thérapeutiques de patients diabétiques de type 2.

Le **document 5** présente une étude de la sécrétion d'insuline et de l'augmentation de la concentration en AMPc en réponse au glucose et au GLP-1 dans des cellules β pancréatiques.

ST6. Analyser les résultats expérimentaux obtenus pour déduire l'effet du GLP-1 sur la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Proposer une hypothèse quant au rôle de l'AMPc.

Pour augmenter les effets du GLP-1 sur la sécrétion d'insuline, des stratégies visant à modifier sa structure en vue de l'obtention d'analogues synthétiques ont été mises en œuvre.

Le **document 6** présente les effets d'analogues du GLP-1 sur trois paramètres physiologiques : la masse corporelle, le pourcentage plasmatique d'hémoglobine glyquée HbA1c et la glycémie. Le pourcentage d'hémoglobine glyquée HbA1c est un biomarqueur du suivi du diabète qui augmente lorsque des périodes d'hyperglycémie sont survenues dans les 120 jours précédant le dosage.

ST7. Expliquer en quoi le **document 6B** permet de comparer l'efficacité des analogues testés dans le contrôle de la glycémie des patients.

ST8. Argumenter le choix de l'analogue qui semble le plus adapté pour traiter de manière efficace un patient atteint de diabète de type 2.

La structure et les temps de demi-vie de trois analogues du GLP-1 sont présentés dans le **document 7**.

ST9. Proposer des hypothèses permettant d'expliquer les différences de temps de demi-vie de ces trois analogues par rapport au GLP-1. Argumenter la réponse.

L'albumine humaine joue un rôle dans la pharmacocinétique des médicaments en régulant notamment leur temps de demi-vie. Les résultats d'une étude visant à mesurer la liaison de trois analogues du GLP-1 à l'albumine humaine sont présentés dans le **document 8**.

ST10. Analyser les résultats pour déduire l'impact de la liaison des analogues du GLP-1 à l'albumine sur leur temps de demi-vie. Discuter ces résultats.

L'affinité du GLP-1 et deux de ses analogues pour le récepteur du GLP-1 (GLP1-R) a été étudiée. Les résultats sont présentés dans le **document 9**.

ST11. Comparer l'affinité du GLP-1 et de ses analogues pour le récepteur du GLP-1 (GLP1-R). Conclure sur l'intérêt de l'utilisation de ces analogues dans le traitement du diabète de type 2.

ST12. Déterminer l'effet de l'albumine sur la fixation du GLP-1 ou de ses analogues sur le récepteur du GLP-1 (GLP1-R). Discuter de la cohérence de ces données par rapport à celles du **document 8**.

P3. Proposer un support illustrant le mécanisme de compétition moléculaire, à destination d'étudiant(e)s en BTS de Biologie Médicale.
Présenter les modalités d'évaluation de la compréhension du mécanisme par les étudiant(e)s.

Partie 3 : Développement de nouvelles techniques de quantification de l'insuline

Le diagnostic puis le suivi des malades atteints de diabète reposent essentiellement sur la mesure de la glycémie. Or, celle-ci fluctue en fonction, notamment, de l'alimentation et de l'activité physique, ce qui peut conduire à des erreurs d'interprétation. Pour prévenir cela, la quantification de l'insuline dans le plasma peut permettre de poser un diagnostic plus fiable.

Les techniques les plus couramment utilisées pour quantifier l'insuline sont des techniques immunologiques, chromatographiques et électrochimiques. Des travaux de recherche visent à développer des méthodes analytiques innovantes répondant aux exigences croissantes de performance des laboratoires de biologie médicale.

La méthode « ELECSYS® Insulin - Roche, méthode d'électro-chimioluminescence » est utilisée en routine dans les laboratoires de biologie médicale. Le **document 10** présente un extrait de sa fiche technique.

ST13. Schématiser chaque étape du principe de la méthode ELECSYS® en expliquant le rôle de chacune d'elle.

Récemment, des oligonucléotides de synthèse (aptamères) ont été utilisés pour la détection de l'insuline en laboratoires d'analyse médicale. Ils présentent des avantages tels que leur faible coût ainsi que leur reproductibilité et facilité de synthèse. Le **document 11** présente le principe d'une méthode de quantification électrochimique de l'insuline par un aptamère de capture.

ST14. Discuter de la nécessité de l'utilisation d'ADN simple brin partiellement complémentaire dans cette méthode de quantification.

ST15. Expliquer l'intérêt de l'utilisation de chacun des rapports AQ/MB et MB/AQ pour quantifier l'insuline.

ST16. Argumenter les choix des conditions expérimentales mises en œuvre pour analyser la spécificité de la méthode et pour mettre en évidence d'éventuelles interférences.

Document 1 : Principes de trois générations de biocapteurs de glucose

Adapté de Giaretta et al., Adv Sensor Res., 2024

Principe des biocapteurs de première génération

Le dosage du glucose au niveau du biocapteur repose sur deux réactions d'oxydoréduction successives générant du peroxyde d'hydrogène qui est détecté par une électrode.

La chaîne réactionnelle mise en jeu est présentée dans les équations (1) à (3) suivantes.

(1) $\text{Glucose} + \text{FAD} \rightarrow \text{acide gluconique} + \text{FADH}_2$: réaction catalysée par la glucose oxydase

(2) $\text{FADH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{FAD} + \text{H}_2\text{O}_2$: réaction non catalysée par une enzyme

Au niveau de l'électrode à H_2O_2 :

(3) $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$: réaction non catalysée par une enzyme

Ces capteurs sont relativement économiques. Toutefois, la dépendance de la seconde réaction à la concentration en O_2 dissous peut conduire à des erreurs analytiques significatives dues à la solubilité limitée de l' O_2 dans les fluides biologiques. Par ailleurs, la présence d'espèces électro-actives présentes dans le liquide interstitiel, telles que l'acétaminophène, l'acide ascorbique ou l'acide urique, peuvent interférer et fausser la mesure. Une amélioration de cette première génération de biocapteurs a consisté à ajouter une seconde électrode identique à la première mais contenant l'enzyme glucose oxydase inactive.

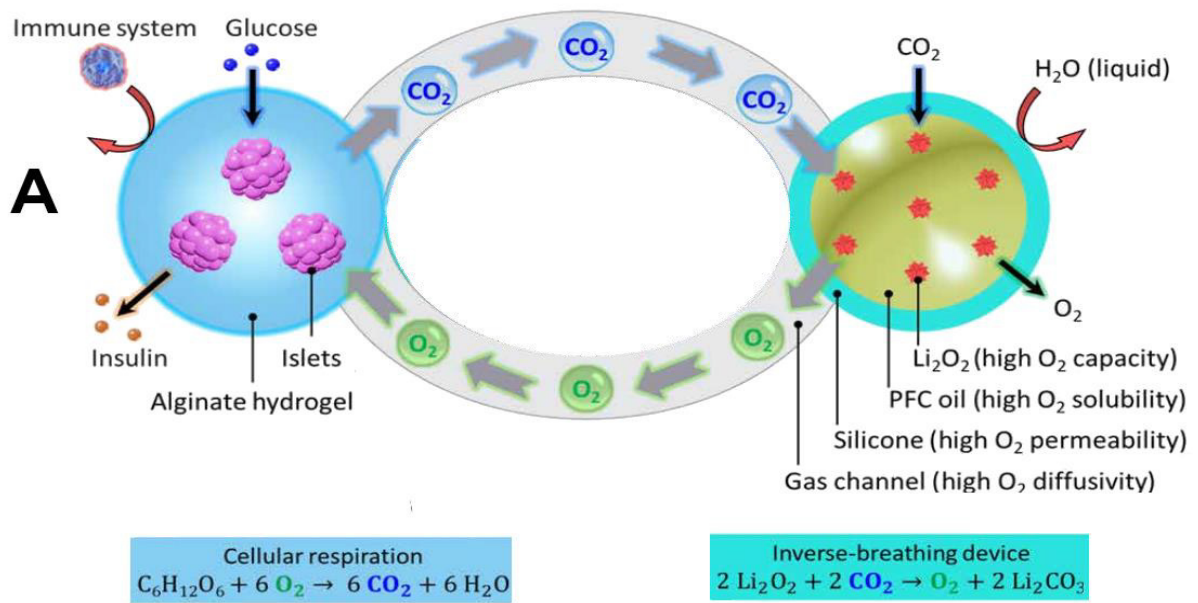
Principe des biocapteurs de deuxième génération

Pour remplacer l' O_2 dans la réaction (2), les biocapteurs de deuxième génération introduisent des accepteurs artificiels d'électrons, tels que le ferrocène, le ferricyanure et leurs dérivés, ainsi que d'autres molécules complexes telles que le tétrathiafulvalène et la naphthoquinone. Ces accepteurs agissent comme médiateurs d'électrons entre le cofacteur enzymatique (FADH_2) et l'électrode, permettant un transfert d'électrons rapide et une bonne réversibilité, mais présentent une toxicité significative.

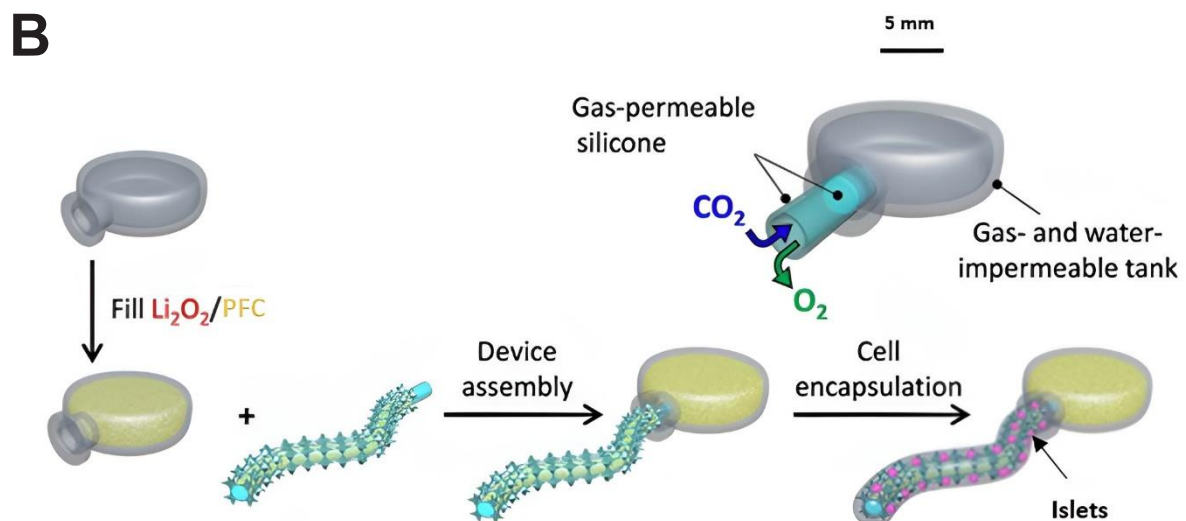
Principe des capteurs de troisième génération

Les capteurs non enzymatiques de troisième génération reposent sur le développement de structures métallo-organiques hautement conductives caractérisées par une grande surface et une grande porosité leur conférant une architecture idéale pour la détection de molécules. Certaines de ces structures utilisées dans les capteurs de troisième génération catalysent spécifiquement la réaction d'oxydation du glucose. Les électrons libérés sont directement transférés à l'électrode de détection.

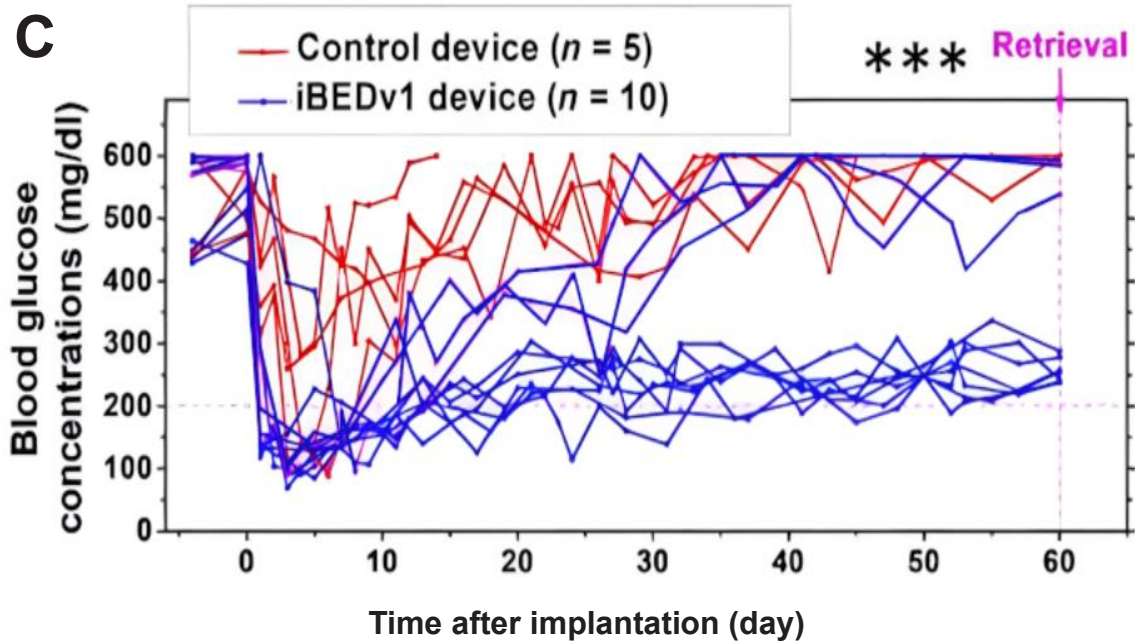
Document 2 : Présentation du système iBEDv1 et données expérimentales obtenues chez la souris après transplantation sous-cutanée



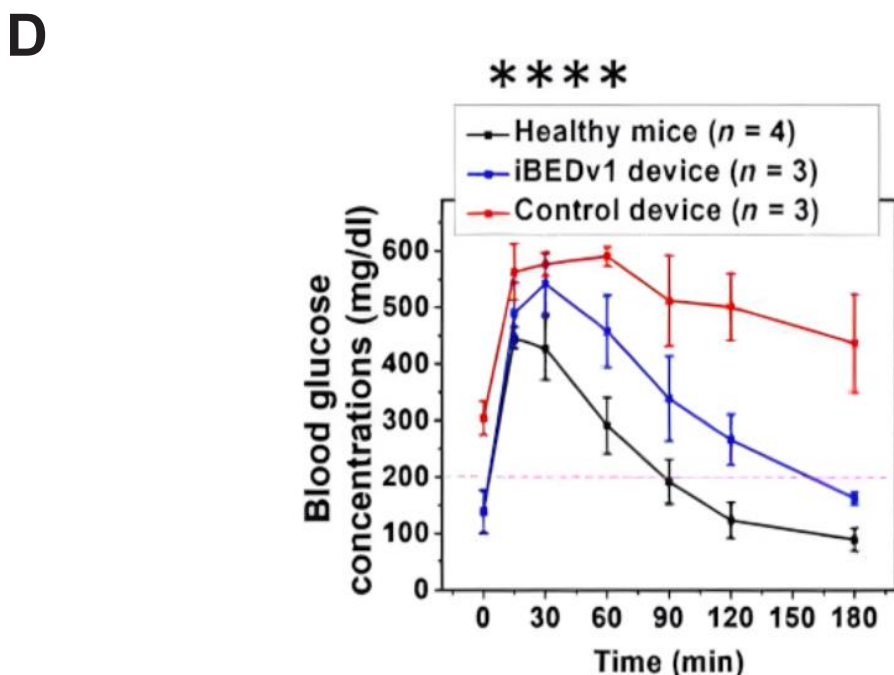
Principe du dispositif iBEDv1. Les îlots ont été encapsulés dans un hydrogel d'alginate semi-perméable qui permet le transport des nutriments et la libération d'insuline. Le CO₂ libéré par les cellules est rapidement transporté vers des particules de Li₂O₂ encapsulées dans du perfluorocarbure (PFC) et contenues dans une membrane de silicone perméable aux gaz et imperméable aux liquides. Dans ce système de « respiration-inverse », le CO₂ libéré par les cellules β pancréatiques des îlots est recyclé en O₂ par le peroxyde de lithium (Li₂O₂), permettant la réalisation d'un système auto-suffisant.



Montage du dispositif iBEDv1. Lors de l'assemblage, le système est couplé à un réservoir (*tank*) permettant d'augmenter la quantité de Li₂O₂/PFC disponible.



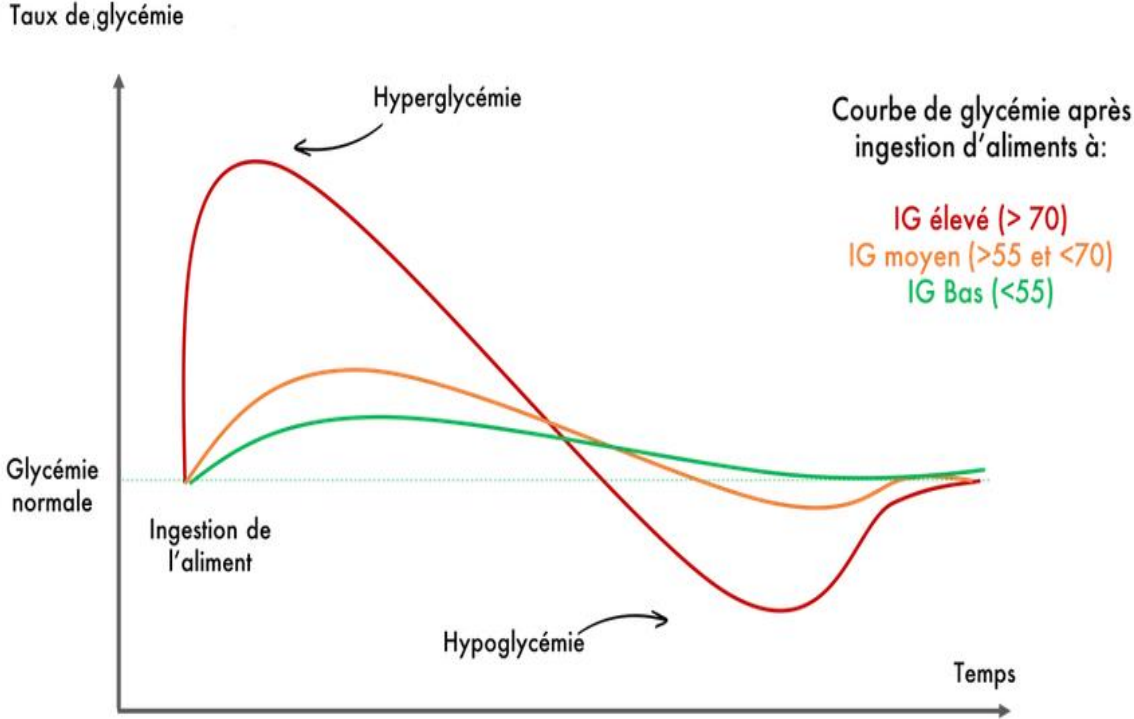
Des souris diabétiques ont été équipées en sous-cutané avec un dispositif iBEDv1 (bleu ; $n = 10$) ou un dispositif témoin ne contenant pas de $\text{Li}_2\text{O}_2/\text{PFC}$ (rouge ; $n = 5$). La glycémie a été mesurée pendant 60 jours ; *** $p < 0,001$ (iBEDv1 par rapport au témoin).



Des souris diabétiques ont été équipées en sous-cutané avec le dispositif iBEDv1 ($n=3$; bleu) ou le dispositif contrôle ne contenant pas de $\text{Li}_2\text{O}_2/\text{PFC}$ ($n=3$; rouge). Cinquante-huit jours après, une hyperglycémie est provoquée par injection intrapéritonéale d'une solution hyperglycémique, chez ces souris ainsi que chez des souris non diabétiques ($n=4$; noir). La glycémie est alors mesurée pendant 3 heures. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm SD (*standard deviation*), **** $p < 0,0001$ (pour toute comparaison de traitements).

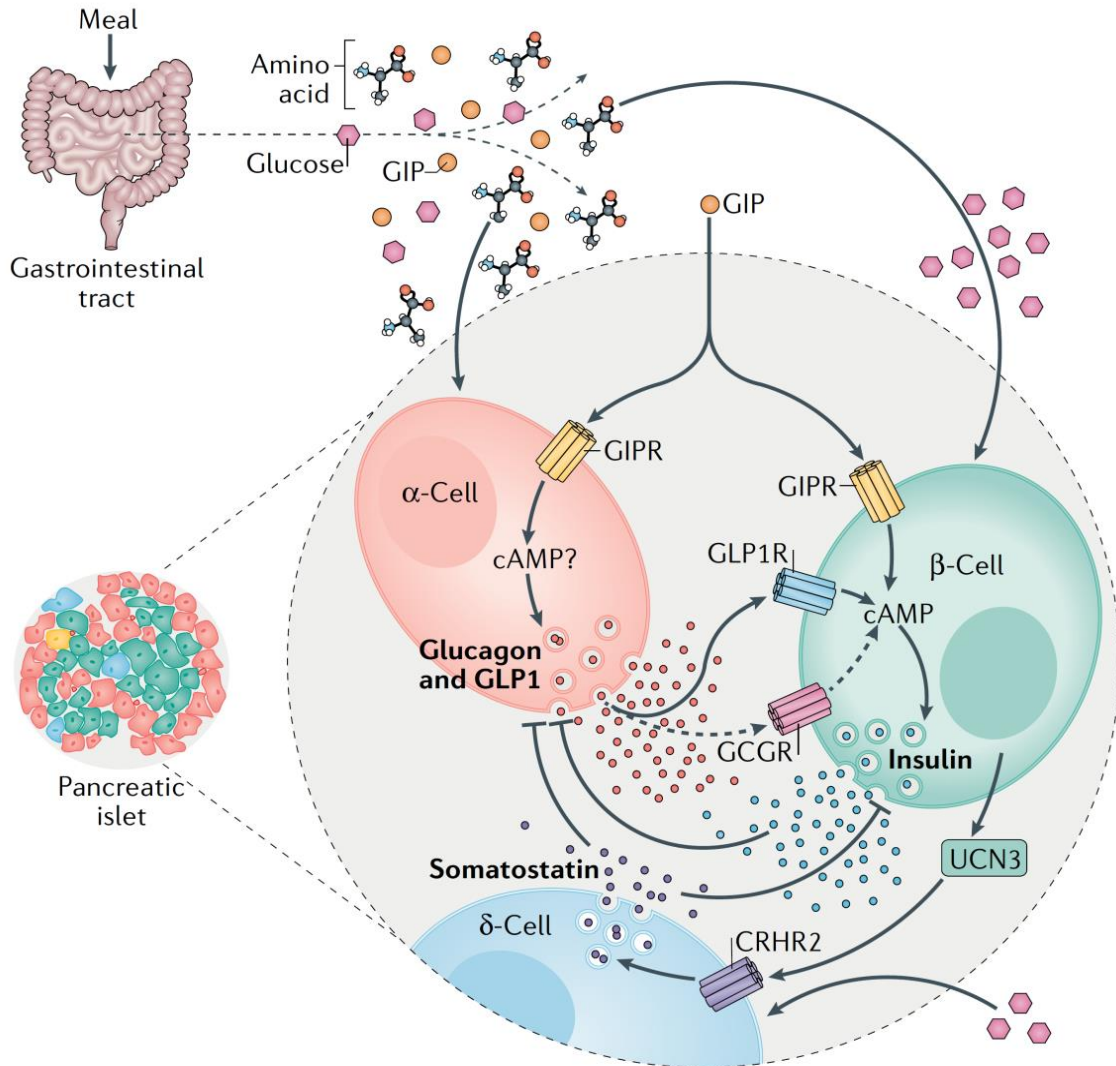
Document 3 : Documents pédagogiques proposés par l'IA générative : supports pour une analyse critique

3A :



Graphique : Mécanisme de la régulation de la glycémie

3B :



Hormones impliquées dans le contrôle de la sécrétion de l'insuline

D'après Campbell et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 2021

Fig. 5 | **Other hormones in control of insulin secretion.** Nutrient ingestion increases the circulating concentrations of glucose, amino acids and the incretin hormones produced by the gastrointestinal tract: glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP1). Agonism of either the GIP receptor (GIPR) or GLP1 receptor (GLP1R) potentiates glucose-stimulated insulin secretion (GSIS) through a cyclic AMP (cAMP)-dependent mechanism. GIP also potentiates amino acid-stimulated glucagon secretion in α -cells, which occurs through as-of-yet undefined mechanisms. The secretion of glucagon generally opposes the action of insulin and insulin negatively regulates glucagon secretion. However, there is now evidence that endocrine activity of α -cells is important for regulating glucose-stimulated insulin secretion in β -cells. Together with glucagon, α -cells also produce GLP1 through alternative processing of the proglucagon peptide precursor, and both hormones increase the level of cAMP in β -cells to regulate insulin secretion in response to a meal. This is mostly mediated by binding of these hormones to GLP1R and to a lesser extent (dashed arrows) to the glucagon receptor (GCGR). Thus, the incretin action of GIP to stimulate insulin secretion includes both direct effects on β -cells and indirect actions on α -cells, mediated by the paracrine stimulatory effects of proglucagon-derived peptides. Urocoortin 3 (UCN3) produced by β -cells initiates a separate mechanism of paracrine interaction within the islet. UCN3 enhances δ -cell activity to increase somatostatin secretion through the corticotropin-releasing hormone receptor (CRHR2). The elevation in somatostatin secretion inhibits the secretory activity of β -cells, completing a negative feedback loop.

Biologie et physiopathologie humaines

Objectifs et enjeux de cet enseignement

L'enseignement de biologie et physiopathologie humaines donne à l'élève de la série Sciences et technologies de la santé et du social les connaissances qui lui permettent de comprendre l'organisation générale de l'être humain et d'appréhender son fonctionnement intégré.

L'étude des grandes fonctions, caractéristique de la formation en biologie humaine de cette série technologique, ancre sa spécificité dans une approche contextualisée de l'enseignement par l'étude de certaines pathologies.

Cet enseignement permet de conduire une analyse des interactions de l'organisme avec l'environnement dans ses dimensions biologiques et médico-sociales.

Il développe des savoirs et des compétences en biologie et physiopathologie humaines déterminants pour la poursuite d'études supérieures dans les secteurs paramédical et social.

Compétences visées

La formation en biologie et physiopathologie humaines repose sur une approche technologique qui allie la démarche expérimentale et une analyse du fonctionnement normal et pathologique de l'individu. Une telle approche permet à l'élève :

- d'acquérir une démarche d'analyse ;
- de développer esprit critique et raisonnement scientifique ;
- de conforter et renforcer les capacités d'expression écrite et orale ;
- d'acquérir un vocabulaire scientifique et médical et de le mobiliser ;
- d'appréhender le fonctionnement de l'organisme humain dans son environnement, échangeant matière et information ;
- de comprendre les mécanismes d'apparition de pathologies majeures et d'aborder des éléments de leur diagnostic et de leurs traitements.

Présentation du programme de la classe terminale

Inscrit dans la continuité du programme de la classe de première et adoptant, dans son architecture, le même esprit, le programme de la classe terminale traite de grandes fonctions physiologiques qui s'articulent les unes avec les autres et permettent d'aborder des problèmes actuels de santé publique :

- « **Fonctionnement intégré et homéostasie** » permet de comprendre l'organisation hiérarchisée de l'organisme, son fonctionnement intégré ouvert sur son environnement et la nécessité de régulation.
- « **Défense de l'organisme** » permet de comprendre les mécanismes immunitaires mis en œuvre par l'organisme pour lutter contre le « non soi ». Il permet une ouverture vers des problèmes sanitaires et sociaux de dimension internationale (épidémie, accès aux médicaments, vaccination ...).
- « **Transmission de la vie et hérédité** » trouve une cohérence dans l'étude des caractères héréditaires et des mécanismes assurant leur transmission.

L'étude de la terminologie s'appuie sur la liste suivante des principaux préfixes et suffixes et reprend les acquis de la terminologie de la classe de première.

Préfixes : a, anti, brady, dys, en, endo, eu, exo, hémi, hyper, hypo, macro, micro, néo, oligo, poly, tachy.

Suffixes : algie, centèse, cide, cyte, ectasie, ectomie, émie, gène, genèse, gramme, graphie, ite, logie, lyse, mégalie, ome, ose, pathie, pénie, plastie, plégie, rragie, rrhée, scopie, stomie, thérapie, tomie, trophie, urie.

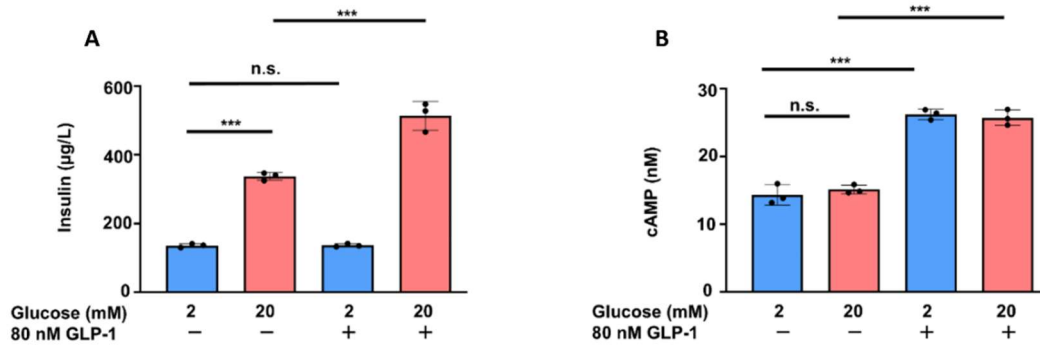
Contenus d'enseignement

- **Milieu intérieur et homéostasie**

Notions et contenus	Capacités exigibles <i>Activités technologiques support de la formation</i>
<p>Comment l'équilibre du milieu intérieur est-il maintenu ? Quelles peuvent être les causes et les conséquences d'un déséquilibre du milieu intérieur ?</p>	
<p>Milieu intérieur et compartimentation.</p> <p>Rôle du rein dans la régulation du milieu intérieur.</p> <p>Rôle du pancréas dans la régulation du milieu intérieur : la régulation de la glycémie.</p> <p>Glycémie post-prandiale. Glycémie à jeun. Équilibre dynamique. Homéostasie.</p> <p>Exemples de pathologie de la régulation du milieu intérieur : les diabètes de type 1 et de type 2.</p> <p>Étiologie. Diagnostic. Conséquences. Traitements et prévention.</p> <p>Exemple de perturbations du milieu intérieur par des xénobiotiques.</p>	<p>Distinguer les différents compartiments liquidiens. Repérer l'existence d'échanges entre les différents compartiments et le milieu extérieur.</p> <p>Identifier les principaux éléments de l'appareil urinaire. Localiser les néphrons au niveau du rein. Comparer la composition du plasma, de l'urine primitive et de l'urine définitive ; en déduire les fonctions du néphron.</p> <p>Mettre en évidence l'existence d'une régulation de la glycémie et le rôle central des hormones du pancréas dans cette régulation.</p> <p>Construire un schéma présentant les acteurs et les mécanismes de la régulation de la glycémie. Présenter les notions d'hormone et d'homéostasie. <i>Observation au microscope de coupes de pancréas normal.</i> <i>Réalisation d'expériences mettant en évidence la fonction de stockage du glucose par le foie.</i></p> <p>Comparer les signes cliniques et paracliniques des deux types de diabète. Relier hyperglycémie, glycosurie, polyurie et polydipsie. Expliquer l'origine de l'hyperglycémie pour chaque type de diabète. Identifier les facteurs de risque, faire le lien avec les démarches de prévention. Citer les principales conséquences pathologiques des diabètes. Relier les principaux traitements à l'étiologie ou aux facteurs de risque. <i>Observation au microscope de coupes de pancréas pathologique.</i> <i>Réalisation d'un dosage du glucose.</i></p> <p>Citer des exemples de xénobiotiques. Repérer les conséquences de l'action d'un xénobiotique dans l'organisme. Décrire le devenir d'un xénobiotique (absorption, distribution, métabolisme, stockage, élimination).</p>
<p>Racines : glyco, glycogéno, insulino, néphro, uro, xéno.</p>	
<p>Termes médicaux : diurèse, polydipsie.</p>	

Document 5 : Étude de la sécrétion d'insuline et de la concentration en AMPc dans des cellules β pancréatiques, en réponse au glucose et au GLP-1

D'après Sato et al., Sci Rep., 2025

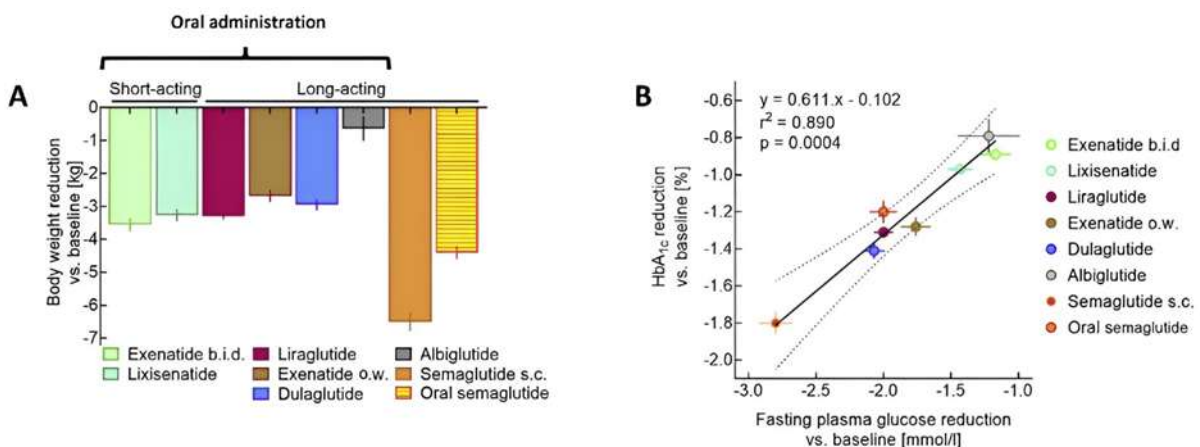


Des cellules β pancréatiques exprimant le récepteur du GLP-1 (GLP1-R) ont été incubées pendant 2 heures avec deux concentrations de glucose en présence ou non de GLP-1. Deux paramètres ont été mesurés : (A) la concentration en insuline dans le surnageant de culture et (B) la concentration intracellulaire en AMPc. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm SD (*standard deviation*), *** $p < 0,001$
Donnée : Une concentration massique de glucose de $1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ correspond à une concentration molaire de $5,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

Document 6 : Étude de l'effet d'analogues du GLP-1 sur la masse corporelle et sur l'équilibre de la glycémie

D'après Nauck et al., Mol Metab., 2020

Des essais cliniques ont été menés chez des patients atteints de diabète de type 2 afin d'étudier l'effet d'analogues du GLP-1 sur la réduction de la masse corporelle et sur le contrôle de la glycémie.



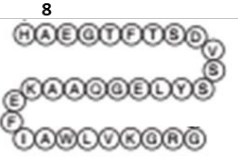
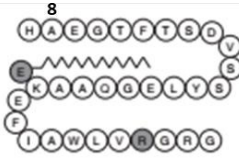
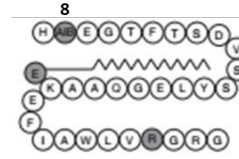
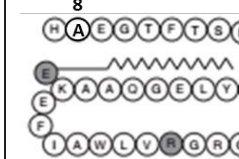
Des patients diabétiques de type 2 ont été traités avec des analogues du GLP-1. (A) Mesure de la réduction de la masse corporelle. (B) Régression linéaire représentant la réduction de l'HbA1c en fonction de la réduction de la glycémie plasmatique à jeun (droite noire) et ses écarts physiologiques (courbes en pointillés). Les résultats obtenus pour les patients traités avec différents analogues du GLP-1 sont représentés.


Légende : b.i.d. : traitement pris deux fois par jour (bis in die) ; o.w. : traitement pris une fois par semaine (once weekly) ; s.c. : traitement administré par voie sous-cutanée

Document 7 : Structures et temps de demi-vie d'analogues du GLP-1

Adapté de Lear et al., *Methods Enzymol.*, 2019 ; Lund et al., *Eur J Intern Med.*, 2020 ; Alhindi et al., *Contemp Clin Trials Commun.*, 2022

Les structures primaires du GLP-1 et de trois de ses analogues synthétiques sont présentées : le liraglutide, le sémaglutide et le sémaglutide Ala⁸ (version du sémaglutide dans laquelle la position 8 est occupée par un résidu d'alanine). Les temps de demi-vie du GLP-1 et de ces trois analogues ont été déterminés chez l'être humain.

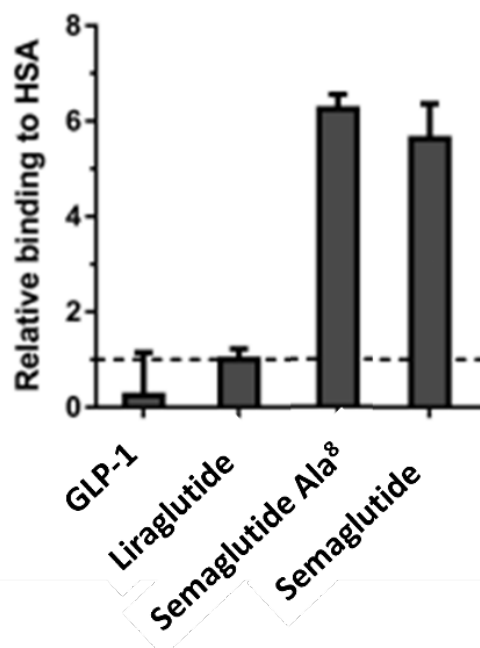
	GLP-1	Liraglutide	Sémaglutide	Sémaglutide Ala ⁸
Structure primaire				
Temps de demi-vie (min)	2	744	8766	744

Légende : Les cercles gris indiquent des acides aminés modifiés par rapport au GLP-1 natif ;  : chaîne lipidique (acylation).

Document 8 : Liaison relative de trois analogues du GLP-1 à l'albumine humaine (HSA)

Adapté de Knudsen et al., *Front Endocrinol.*, 2019

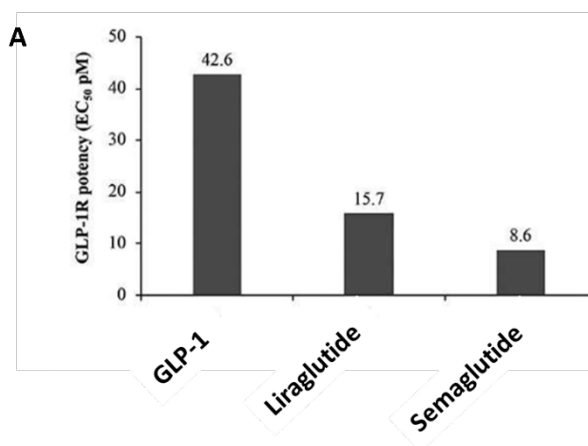
La liaison à l'albumine humaine (HSA) du GLP-1 et de trois de ses analogues a été mesurée par ultracentrifugation analytique et normalisée par rapport à celle du liraglutide. Les concentrations en GLP-1 ou ses analogues et en HSA sont identiques dans chaque condition expérimentale.



Document 9 : Détermination de l'affinité du GLP-1 et de deux de ses analogues pour le récepteur du GLP-1 (GLP1-R) à l'aide d'une méthode par compétition

Adapté de Knudsen et al., *Front Endocrinol.*, 2019

Des cellules exprimant le récepteur humain du GLP-1 (GLP1-R) ont été incubées avec du GLP-1 marqué en présence de GLP-1 non marqué ou d'un de ses analogues (sémaglutide et liraglutide), en absence ou en présence de 2 % d'albumine humaine (HSA). L' EC_{50} correspond à la concentration de GLP-1 ou de ses analogues, nécessaire pour inhiber 50 % de la liaison du GLP-1 marqué au GLP1-R.



B

	GLP-1	Liraglutide	Semaglutide
Rapport d'affinité 2% / 0% HSA	0,9	3,3	940

(A) EC_{50} obtenu en absence de HSA.

(B) Rapport de l'affinité de GLP-1 ou de ses analogues pour GLP1-R en présence de 2 % de HSA divisé par l'affinité de GLP-1 ou de ses analogues pour GLP1-R en absence de HSA.

Document 10 : Extrait de la fiche technique « Elecsys® Insulin - Roche, méthode d'électro-chimioluminescence »

ms_12017547122V16.0

Elecsys Insulin

cobas®

REF	Σ	SYSTEM
12017547 122	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Test principle

Sandwich principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: Insulin from 20 µL sample, a biotinylated monoclonal insulin-specific antibody, and a monoclonal insulin-specific antibody labeled with a ruthenium complex^{a)} form a sandwich complex.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell/ProCell M. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.
- Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent barcode or e-barcode.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Storage and stability

Store at 2-8 °C.

Do not freeze.

Store the Elecsys reagent kit **upright** in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability:	
unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	12 weeks

Stability:	
on the analyzers	4 weeks

Specimen collection and preparation

Only the specimens listed below were tested and found acceptable.

Serum collected using standard sampling tubes or tubes containing separating gel.

Li-heparin, K₃-EDTA and sodium citrate plasma.

Hemolysis interferes, as insulin-degrading peptidases are released from erythrocytes.¹⁴

Criterion: Recovery within 90-110 % of serum value or slope 0.9-1.1 + intercept within $< \pm 2x$ analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95 .

Stable for 24 hours at 2-8 °C, 6 months at -20 °C. Freeze only once.¹⁵

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay.

Do not use heat-inactivated samples.

Do not use samples and controls stabilized with azide.

Ensure the samples, calibrators and controls are at 20-25 °C prior to measurement.

Due to possible evaporation effects, samples, calibrators and controls on the analyzers should be analyzed/measured within 2 hours.

Materials required (but not provided)

- REF 12017504122, Insulin CalSet, for 4 x 1.0 mL
 - REF 05341787190, PreciControl Multimarker, for 6 x 2.0 mL or REF 11731416190, PreciControl Universal, for 4 x 3.0 mL
 - REF 11731416160, PreciControl Universal, for 4 x 3.0 mL (for USA) or REF 05341787160, PreciControl Multimarker, for 6 x 2.0 mL (for USA)
 - General laboratory equipment
 - MODULAR ANALYTICS E170 or **cobas e** analyzer
- Accessories for **cobas e 411** analyzer:
- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL system buffer
 - REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL measuring cell cleaning solution
 - REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL washwater additive
 - REF 11933159001, Adapter for SysClean
 - REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reaction cups
 - REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipette tips
 - REF 11800507001, Clean-Liner

Calibration

Traceability: This method has been standardized using the 1st IRP WHO Reference Standard 66/304 (NIBSC).

Every Elecsys reagent set has a barcoded label containing specific information for calibration of the particular reagent lot. The predefined master curve is adapted to the analyzer using the relevant CalSet.

Calibration frequency: Calibration must be performed once per reagent lot using fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the reagent kit was registered on the analyzer).

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

Resuspension of the microparticles takes place automatically prior to use. Read in the test-specific parameters via the reagent barcode. If in exceptional cases the barcode cannot be read, enter the 15-digit sequence of numbers (except for the **cobas e 602** analyzer).

Bring the cooled reagents to approximately 20 °C and place on the reagent disk (20 °C) of the analyzer. Avoid foam formation. The system automatically regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the bottles.

Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample (either in µU/mL or pmol/L).

Conversion factors: $\mu\text{U/mL} \times 6.945 = \text{pmol/L}$
 $\text{pmol/L} \times 0.144 = \mu\text{U/mL}$

Limits and ranges

Measuring range

0.2-1000 µU/mL or 1.39-6945 pmol/L (defined by the lower detection limit and the maximum of the master curve). Values below the lower detection limit are reported as $< 0.2 \mu\text{U/mL}$ ($< 1.39 \text{ pmol/L}$). Values above the measuring range are reported as $> 1000 \mu\text{U/mL}$ ($> 6945 \text{ pmol/L}$).

Limitations - interference

In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

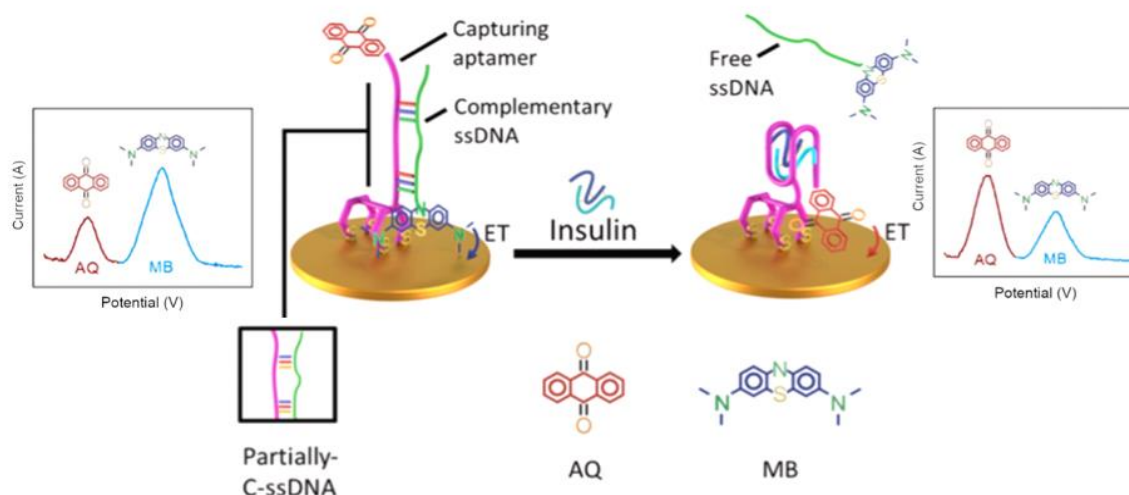
For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Document 11 : Méthode de quantification électrochimique de l'insuline par aptamère de capture

D'après Zhou et al., Dirk Mayer *Analytica Chimica Acta.*, 2024

11A : Schéma du principe de la méthode

Une première sonde redox, l'antraquinone (AQ), a été fixée à l'aptamère de capture à l'extrémité distale de l'électrode, tandis qu'une seconde sonde, le bleu de méthylène (MB), est liée au brin d'ADN simple brin complémentaire dépourvu de thiol. Chaque sonde émet un signal spécifique (AQ et MB) à un potentiel donné. Les signaux mesurés permettent de calculer les ratios AQ/MB ou MB/AQ.



Capturing aptamer : aptamère de capture, fixé à l'électrode

Complementary ssDNA : ADN simple brin complémentaire de l'aptamère

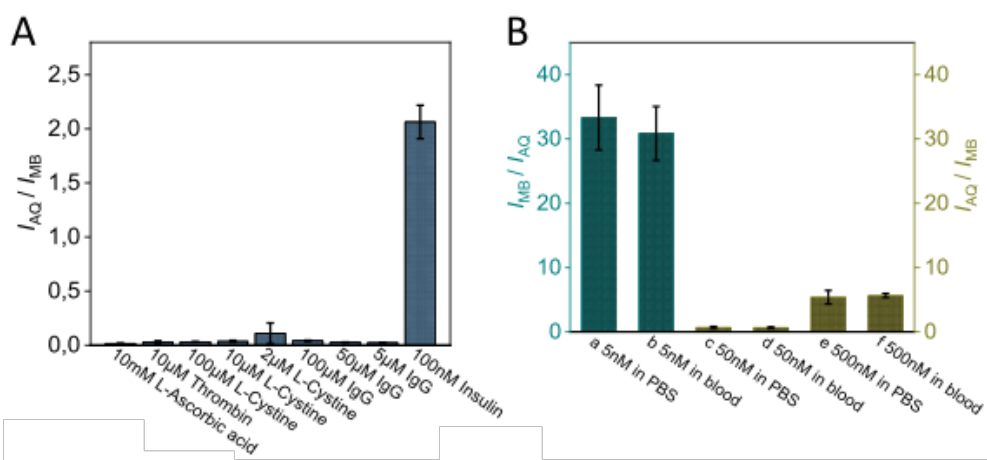
Partially C-ssDNA : ADN simple brin partiellement complémentaire de l'aptamère

AQ : antraquinone (marqueur d'oxydoréduction)

MB : bleu de méthylène (marqueur d'oxydoréduction)

ET : électron

11B : Analyse des rapports AQ/MB et MB/AQ dans différentes conditions expérimentales



A – rapports AQ/MB mesurés pour l'insuline et des molécules potentiellement interférentes.

B – rapport MB/AQ (tests a et b) ou AQ/MB (tests c à f) pour différentes concentrations d'insuline diluée dans le sang ou dans du PBS.