



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 31

# EVALUATION DE L'ADMINISTRATION ET L'AUTOSURVEILLANCE DE L'INSULINOTHERAPIE CHEZ LE DIABETIQUE

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019*

**PAR**

**Madame Chaïmae CHERKAOUI**  
*Née le 26 Juillet 1994*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés :** Administration; Autosurveillance; Insulinothérapie; Diabète

### Membres du Jury :

**Monsieur Yahia CHERRAH**

Professeur de Pharmacologie

**Président**

**Monsieur Soufiane DERRAJI**

Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique

**Rapporteur**

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Juge**

**Madame Ghizlane BELMEJDOUB**

Professeur d'Endocrinologie

**Juge**

**Monsieur Mohamed CHOUAIBI**

Pharmacien d'Officine

**Membre associé**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**



**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur\_Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

# 1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale

### Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENS OUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC+Directeur du Médicament

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENS OUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*

Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie



Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Decembre 2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussein\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
Anatomie pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

*\*Enseignants Militaires*

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie

Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **AVRIL 2014**

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

\* *Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



***Dédicaces***



*A mes chers parents*

*Otman Cherkaoui et Afaf Elhami*

*Si aujourd'hui je suis là c'est grâce à vous, et tous les remerciements du monde ne sont point suffisants pour exprimer ma reconnaissance face à vos sacrifices permanents, votre amour et intérêt et vos efforts fructifiants que ce soit concernant les études ou la vie personnelle.*

*Mon amour inconditionnel envers vous me donne la force pour avancer et m'aide à me soulever quand je suis à terre et c'est avec la plus grande joie et fierté de vous avoir à mes côtés que je vous dédie ce travail auquel vous avez contribué de près et de loin.*

***A mon frère Ahmed Faouzi Cherkaoui***  
***Mon cher petit frère sache que je t'aime beaucoup***  
***et que ta sœur chérie est toujours là***

***A ma tante Samira Korti***  
*Tu es une personne formidable, tu as contribué à mon éducation*  
*et tu as faits de moi la femme que je suis et je t'en remercie*  
*profondément, et j'espère que dieu te réalisera un jour tes rêves.*

***A ma chère et précieuse famille***  
*Veillez trouver dans ce travail l'expression*  
*de mon profond respect ainsi que mon affection la plus précieuse.*

***A mon enseignante en primaire***

***Najia Oakki***

*Tu as été non seulement une enseignante pour moi mais aussi une amie d'enfance et je te dédie ce livre en vue de tes efforts et ton amour envers moi que je partage également.*

***A mes amis***

*Yasmine Seffar, Sophia Essabbari, Dal wouda , Hanae Choukri ,  
Manal Chahboune, Hafsa Doumdoum, Safae Tijani,  
Salma Harkati , Waïl chemaou, Youssef Chaibi,  
Mereyem El Aouni et ceux que je n'ai pas cité ,Ainsi  
que mers chers collègues*

*Je vous remercie profondément pour votre soutien  
et votre contribution à ma vie qu'elle soit personnelle  
ou professionnelle, d'avoir partagé avec moi mes tristesses  
et joies, je vous aime.*



***Remerciements***

***NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR Yahia CHERRAH***

***Professeur de pharmacologie***

*Veillez cher professeur, accepter mes remerciements les plus distingués.  
Et c'est un grand honneur que vous me faites en acceptant de présider le  
jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.*

*Votre présence, votre engagement et sérieux ainsi que votre sens du  
devoir fait de vous un parmi les meilleurs professeurs.*

*Veillez trouver dans ce petit mot l'expression de ma haute  
considération et mon profond respect pour toutes  
les qualités qui émanent de vous.*

*Ce travail constitue un moyen pour vous témoigner  
ma profonde gratitude.*

***NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE***  
***MONSIEUR LE PROFESSEUR Soufiane DERRAJI***  
***Professeur de pharmacologie et de pharmacie clinique***

*Je vous remercie de m'avoir donné la chance de me faire  
encadrer par votre honneur.*

*Vous m'avez dirigé durant mon travail avec une grande convivialité,  
en m'orientant envers ce qui est correcte tout en ayant un esprit ouvert,  
réceptif et bienveillant.*

*Votre vigilance, vos instructions et votre savoir ainsi  
que votre aisance ont permis à ce travail d'être réalisé dans des  
conditions favorables et épanouies.*

*Je saisis cette opportunité pour vous exprimer mon profond respect,  
admiration, estime et reconnaissance pour le professeur  
et la personne que vous êtes.*

***NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE***

***MONSIEUR LE PROFESSEUR***

***Yassir BOUSLIMAN***

***Professeur de pharmacologie et toxicologie***

*Je vous remercie infiniment pour l'honneur  
que vous m'aviez accordé en acceptant de juger mon travail.*

*Ainsi, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude  
et respect pour votre bienveillance, votre gentillesse,  
et votre sens du devoir que vous reflétez.*

*Veillez trouver ici, l'expression cher maître,  
de mon plus grand estime et reconnaissance.*

**NOTRE MAITRE ET JUGE**  
**MADAME LE PROFESSEUR**

**Ghizlane BELMEJDOUB**

**Professeur d'endocrinologie**

*Je vous remercie, madame d'avoir accepté de juger mon travail.*

*C'est ainsi que je profite de l'occasion pour vous remercier pour votre  
accueil, votre gentillesse, serviabilité et bienveillance.*

*Veillez trouver ici chère professeur l'expression de mon estime  
et ma reconnaissance les plus distingués*



***NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE***  
***MEMBRE ASSOCIE***  
***DOCTEUR Mohamed CHOUAIBI***  
***Pharmacien d'officine***

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous  
me faites en acceptant de juger mon travail.*

*Votre aide, votre réceptivité, gentillesse et compassion m'ont fait  
comprendre que vous êtes un bon pharmacien au sens strict du terme.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements  
les plus distinguées.*



## ***Liste des abréviations***

## TABLE DES ABREVIATIONS

<b>ADA</b>	: Association américaine du diabète
<b>ADO</b>	: antidiabétiques oraux
<b>AFSSAPS</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AGE</b>	: Advanced Glycation Ends products
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AJD</b>	: Aide aux jeunes diabétiques
<b>ALFEDIAM</b>	: La société francophone du diabète
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>AOMI</b>	: Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
<b>ASG</b>	: Autosurveillance glycémique
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébraux
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNLCD</b>	: Centre nationale de lutte contre le diabète
<b>CSII</b>	: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
<b>DASRI</b>	: Déchets d'activités de soin à risque infectueux
<b>DCCT</b>	: Diabetes Control and Complications Trial
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>DH</b>	: Dirham
<b>DID</b>	: Diabète insulino-dépendant
<b>DN</b>	: Neuropathie diabétique
<b>DNID</b>	: Diabète non insulino-dépendant

<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EDC</b>	: Epidémiologie des complications du diabète
<b>EDIC</b>	: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
<b>FCVE</b>	: Facteur de croissance vasculaire endothéliale
<b>GAJ</b>	: Glycémie à jeun
<b>GOD/FAD</b>	: Favine Adénine Dinucléotide
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	: Hémoglobine A1c
<b>HE</b>	: huile essentielle
<b>HGPO</b>	: Hyperglycémie provoquée
<b>HNGT</b>	: Hôpital nationale de Gabriel Touré
<b>HNPG</b>	: Hôpital National du Point G
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IG</b>	: Index glycémique
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IPZ</b>	: Insuline protamine zinc
<b>ITQ</b>	: Injection technique questionnaire
<b>LADA</b>	: Latent Autoimmune Diabetes in Adults
<b>LADY</b>	: Latent Autoimmune Diabetes in Youth
<b>LH</b>	: Lipohypertrophie
<b>MAI</b>	: Maladies auto-immunes
<b>MDRD</b>	: Modification of Diet in Renal Disease
<b>MIDD</b>	: Maternally Inherited diabetes and Deafness

<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>NaCl</b>	: Chlorure de sodium
<b>NO</b>	: Monoxyde d'azote
<b>NPH</b>	: Neutral Protamine Hagedorn
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONG</b>	: Organisations non gouvernementales
<b>PKC</b>	: Protéine kinase C
<b>PQQ</b>	: Pyrroloquinoline quinone (coenzyme)
<b>PQQH2</b>	: Pyrroloquinoline quinone réduite
<b>RAGE</b>	: Receptor of Advanced Glycation Endproducts
<b>RD</b>	: Rétinopathie diabétique
<b>RDNP</b>	: Rétinopathie non proliférante
<b>RDP</b>	: Rétinopathie proliférante
<b>SC</b>	: Sous cutané
<b>SSR</b>	: Soins de Suite et de Réadaptation
<b>UKPDS</b>	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VIH/SIDA</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine/Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>WESDR</b>	: Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy



***Liste des illustrations***

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure1</b> : Pourcentage des décès totaux tous âges confondus .....	7
<b>Figure2</b> :Prévalence du diabète standardisée selon les années .....	7
<b>Figure3</b> :Cours naturel du diabète type 1 .....	10
<b>Figure 4</b> : Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes formes de diabètes de type 2 .....	13
<b>Figure5</b> : Structure primaire de l'insuline humaine. L'insuline porcine ne diffère de l'insuline humaine que par un seul acide aminé (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine). Trois acides aminés différencient l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine. ....	35
<b>Figure 6</b> :Schématisation de l'action des insulines humaines rapides .....	38
<b>Figure 7</b> : Schématisation de l'action des insulines de type NPH.....	38
<b>Figure 8</b> : Schématisation de l'action des analogues rapides de l'insuline .....	40
<b>Figure 9</b> :Schématisation de l'action des analogues lents de l'insuline .....	41
<b>Figure 10</b> : Schématisation de l'action d'un mélange d'insuline en proportions fixes d'un analogue ultrarapide et d'une insuline à action intermédiaire de type NPH. ....	42
<b>Figure 11</b> : Schématisation de l'action d'un mélange d'insuline en proportions fixes d'une insuline rapide et d'une insuline à action intermédiaire de type NPH. ....	42
<b>Figure12</b> :pompe à insuline portable .....	57
<b>Figure 13</b> : composantes d'une pompe à insuline .....	57
<b>Figure 14</b> : Fonctionnement d'une pompe à insuline.....	57
<b>Figure15</b> : Différents compartiments d'un autotiqueur .....	73
<b>Figure16</b> : Lancettes de différentes marques .....	75
<b>Figure17</b> : lecteur de glycémie capillaire .....	75
<b>Figure 18</b> : Bandelettes réactives avec ou sans blister .....	79
<b>Figure 19</b> : Flacon des bandelettes.....	79
<b>Figure 20</b> : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	93
<b>Figure 21</b> : Sex-ratio des diabétiques sous insulinothérapie à partir de la population objet de notre étude.....	94
<b>Figure 22</b> : Répartition des patients selon leur L'intervalle d'IMC auquel ils appartiennent.....	95

<b>Figure 23:</b> Répartition des patients selon leur niveau d'études .....	96
<b>Figure 24 :</b> Répartition selon le type de diabète .....	97
<b>Figure 25:</b> Répartition de l'effectif gardant ou pas l'insuline au frais .....	98
<b>Figure 26 :</b> Répartition des patients selon s'ils purgent la seringue ou stylo ou pas.....	99
<b>Figure 27 :</b> représentation de patients selon la réutilisation l'aiguille.....	99
<b>Figure 28 :</b> Répartition selon la fréquence d'utilisation de l'aiguille.....	100
<b>Figure 29 :</b> Répartition des patients selon l'agitation du flacon avant l'utilisation .....	100
<b>Figure 30 :</b> Répartition selon l'antiseptisation du site d'administration .....	101
<b>Figure 31 :</b> Répartition des patients selon la réalisation d'un pli.....	101
<b>Figure 32 :</b> Répartition des patients selon l'angle d'administration adopté .....	102
<b>Figure 33 :</b> Répartition des patients selon s'ils changent ou pas le site d'administration .....	102
<b>Figure 34:</b> Répartition des patients selon s'ils sont assistés ou pas par une autre personne.....	103
<b>Figure 35:</b> Répartition des patients selon les notations obtenues .....	104
<b>Figure36 :</b> Répartition selon l'utilisation de poubelle spéciale ou de celle de maison .....	104
<b>Figure 37 :</b> Répartition des patients selon s'ils s'autosurveillent .....	105
<b>Figure38 :</b> Répartition selon la vérification de la date de péremption .....	106
<b>Figure 39 :</b> Fermeture du flacon des bandelettes par les patients .....	106
<b>Figure 40 :</b> Répartition selon la réutilisation de l'aiguille de saignement (lancette).....	107
<b>Figure 41 :</b> Répartition des patients selon le lavage des mains avant de s'autopiquer.....	107
<b>Figure 42 :</b> Répartition des patients selon s'ils changent ou pas le site de piqure .....	108
<b>Figure 43 :</b> Répartition des patients selon s'ils mesurent la glycémie avant ou après l'administration de l'insuline .....	108
<b>Figure 44 :</b> Répartition des patients selon la mesure de glycémie avant ou après le repas .....	109
<b>Figure 45:</b> Répartition des patients selon la fréquence ce mesure de leur glycémie.....	110
<b>Figure 46 :</b> Répartition des patients selon la vérification du bon fonctionnement du lecteur .....	111
<b>Figure 47 :</b> Répartition des scores d'autosurveillance .....	112
<b>Figure 48 :</b> Agrandissement (x370)d'une aiguille réutilisée .....	122
<b>Figure 49 :</b> Pincement correct .....	126
<b>Figure 50:</b> Pincement incorrecte.....	114
<b>Figure 51:</b> Injections sous-cutanées d'insuline avec ou sans plis cutanés .....	127
<b>Figure 52 :</b> Quadrants réalisés selon le zone d'injection.....	128
<b>Figure 53:</b> Les sites d'injection de l'insuline.....	129



<b>Figure 54</b> : Exemple de points d'injection d'insuline à l'intérieur d'un même quadrant .....	131
<b>Figure 55</b> :Exemple de schéma à 4 injections par jour.....	131
<b>Figure 56</b> :Gestion des déchets de l'administration d'insuline(aiguilles) .....	133
<b>Figure 57</b> :Lieu de prélèvement .....	138

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau1:</b> Types de diabète.....	5
<b>Tableau 2 :</b> Caractéristiques des diabète de types 1 et 2.....	5
<b>Tableau 3 :</b> Classification du diabète MODY .....	12
<b>Tableau 4 :</b> Critères d’amorce de l’insulinothérapie.....	48
<b>Tableau 5 :</b> Différents schémas de l’insulinothérapie .....	51
<b>Tableau 6 :</b> La répartition des patients selon l’intervalle d’IMC auquel ils appartiennent .....	95



# ***Sommaire***



6.2.1.2 Hypoglycémie et complications cardiovasculaires: le «syndrome de mort au lit».....	26
6.2.2- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).....	27
6.2.2.1 Gangrène :.....	27
6.2.2.2 Facteurs de risque de l'artériopathie .....	28
6.2.2.3 Clinique .....	28
6.2.3-Autres Complications graves « le pied diabétique » :.....	29
6.2.3.1 Situations complexes et complications associées .....	29
6.2.3.2 Pied septique sans ischémie.....	30
6.2.3.3 Pied diabétique septique avec ischémie .....	30
6.2.3.4 Perte de substance avec ischémie.....	31
6.3-Neuropathie diabétique : .....	31
6.3.1 Classification de la neuropathie diabétique.....	32
B-Insulinothérapie : .....	34
1-Insuline : .....	34
1.1-Définition : .....	34
1.2-Rôle :.....	35
1.3-Classification des insulines : .....	36
1.3.1 Les insulines humaines : .....	37
1.3.2 Les analogues d'insuline :.....	39
1.3.3 Les mélanges d'insuline :.....	41
2-Insulinothérapie.....	46
2.1-Historique de l'insulinothérapie .....	46
2.2-Insulinothérapie et diabète type 1 .....	48
2.3-Insulinothérapie et diabète de type 2 .....	48
2.4-Schémas de l'insulinothérapie :.....	49
2.5-Administration de l'insuline :.....	52
2.5.1-Dispositifs d'administration :.....	52
2.5.1.1-Stylos à insuline : .....	52
2.5.1.2-Pompes à insuline .....	53

2.5.1.3-Dispositifs d'administration par inhalation .....	59
2.5.1.4-Administration par voie orale .....	61
2.5.1.5-Injection en sous cutanée.....	61
2.6-Complications cutanées de l'insulinothérapie :.....	64
2.6.1 Lipoatrophie insulinique .....	64
2.6.2 Lipohypertrophie insulinique .....	64
2.6.3 Réactions allergiques à l'insuline .....	65
2.6.4 Abscess infectieux sous-cutané .....	65
2.6.5 Réactions cutanées idiosyncrasiques .....	65
2.6.6 Troubles de perméabilité transcapillaire.....	65
2.7- Gestion des déchets d'administration .....	66
2.8-Surveillance de l'insulinothérapie : .....	66
2.8.1-Surveillance générale :.....	66
2.8.1.1 Surveillance clinique .....	66
2.8.1.2 Surveillance biologique .....	66
2.8.2-Autosurveillance : .....	68
2.8.2.1 Historique de l'ASG :.....	68
2.8.2.2-Objectifs de l'autosurveillance glycémique .....	69
2.8.2.3-Relation entre la fréquence de l'ASG et l'équilibre glycémique :.....	71
2.8.2.4-Stratégies d'adaptation du traitement .....	72
2.8.2.5-Dispositifs de réalisation de l'autosurveillance glycémique : LGC .....	72
2.9-Place du pharmacien dans la prise en charge du diabétique sous insulinothérapie : .....	80
2.9.1-Accompagnement du patient à l'instauration de l'insulinothérapie.....	81
2.9.2-Moyens de suivi de l'insulinothérapie chez le diabétique:.....	81
2.9.3-Interactions médicamenteuses et diabète.....	82
2.9.4-Conseils.....	83

<b>Matériel et Méthodes</b> .....	87
1-Présentation des sites de l'étude : .....	88
2-Méthodologie de recherche .....	88
2.1-Type d'étude :.....	88
2.2-Population ciblée : .....	88
2.3-Durée de l'enquête et lieu de l'enquête: .....	89
2.4-Matériel utilisé :.....	89
2.5-Les paramètres étudiés:.....	89
2.6-Méthode de collecte des données : .....	90
2.7-Méthode de traitement des données :.....	90
3-Les limites de l'étude : .....	91
3-Forces : .....	91
<b>Résultats</b> .....	92
1-Informations du patient : .....	93
1.1- Âge :.....	93
1.2 -Sexe :.....	94
1.3 -IMC :.....	95
1.4 -Niveau scolaire : .....	96
1.5 -Type de diabète:.....	97
2-Résultats de la grille d'évaluation de l'administration de l'insuline :.....	98
2.1-Conservation de l'insuline au frais .....	98
2.2-Purge de l'insuline : .....	99
2.3-Réutilisation de l'aiguille : .....	99
2.4-Fréquence de changement de l'aiguille :.....	100
2.5-Agitation du flacon : .....	100
2.6-Antiseptisation du site d'administration : .....	101
2.7-La réalisation d'un pli : .....	101
2.8-Angle d'administration : .....	102
2.9-Changement du site d'administration : .....	102
2.10-L'assistance par une autre personne : .....	103

□ Score moyen de l'administration d'insuline :.....	103
3-Résultats de la grille d'évaluation de l'autosurveillance de l'insulinothérapie :.....	105
3.1-Autosurveillance :.....	105
3.2-vérification de la date de péremption sur les bandelettes réactives :.....	106
3.3-Fermeture du flacon des bandelettes :.....	106
3.4-Aiguille de saignement à usage unique :.....	107
3.5-Lavage des mains avant la pique :.....	107
3.6-Changement du site de prélèvement sur le doigt :.....	108
3.7-Mesure de la glycémie avant ou après l'administration de l'insuline: .....	108
3.8-Mesure de la glycémie avant ou après le repas :.....	109
3.9-Fréquence de mesure de la glycémie :.....	110
3.10-vérification du bon fonctionnement du lecteur.....	111
Score d'autosurveillance :.....	112
<b>Discussion</b> .....	113
1-Données socioéconomiques des patients :.....	114
1.1-L'âge :.....	114
1.2-Le sexe :.....	115
1.3-L'IMC :.....	115
1.4-Niveau scolaire :.....	117
1.5-Type de diabète .....	117
2-Evaluation de l'administration d'insuline :.....	118
2.1-La conservation de l'insuline au Frais :.....	118
2.2-Purge de la seringue :.....	119
2.3-réutilisation de l'aiguille :.....	121
2.4-Fréquence de changement de l'aiguille :.....	122
2.5-Agitation du Flacon :.....	123
2.6-Asepsie :.....	124
2.7-La réalisation d'un pli cutané :.....	125
2.8-Angles d'administration :.....	126
2.9-Changement du site d'administration :.....	128



2.10-L'assistance ou pas par une autre personne : .....	132
3-Evaluation de l'autosurveillance de l'insulinothérapie : .....	133
3.1-Surveillance du traitement : .....	133
3.2-Date de péremption des bandelettes : .....	135
3.3-Fermeture des bandelettes : .....	135
3.4-aiguille de saignement à usage unique (Lancettes) : .....	136
3.5-Le lavage des mains : .....	137
3.6-Changeement du site sur le doigt : .....	137
3.7-Mesure de glycémie avant ou après l'administration de l'insuline : .....	139
3.8-Mesure de glycémie avant ou après l'ingestion d'un repas : .....	139
3.9-fréquence de mesure .....	140
3.10-Vérification du bon fonctionnement : .....	141
4.1-Diabète de type 1 : .....	144
4.2-Type 2 : .....	146
<b>Conclusion</b> .....	152
<b>Résumés</b> .....	154
<b>Annexes</b> .....	158
<b>Bibliographie</b> .....	162



Le diabète est un problème majeur de sante publique par sa prévalence importante et croissante d'une part, et son impact socio-économique d'autre part [1]. De ce fait, le diabète constitue actuellement l'une des pathologies le plus préoccupantes, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement.

Actuellement, au Maroc, pays en pleine phase de transition démographique, nutritionnelle et épidémiologique [2, 3], le diabète s'annonce comme un important enjeu de santé publique et représente un défi auquel les médecins et les pharmaciens sont confrontés dans leur pratique quotidienne.

Une prise en charge rigoureuse de la maladie diabétique s'impose. Elle inclut, outre le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque associés, le contrôle glycémique qui représente un objectif thérapeutique majeur. Bien qu'il soit établi clairement que l'amélioration du contrôle glycémique ralentit la progression des complications liées au diabète [4, 5], les facteurs qui sont associés à un meilleur contrôle glycémique restent relativement peu étudiés dans la littérature médicale

Il constitue un problème de santé publique majeur. Il s'agit d'une maladie endocrinienne évolutive et chronique caractérisée par des niveaux élevés de glycémie.

Sa prise en charge globale est complexe et interprofessionnelle et comprend un ensemble d'interventions impliquant l'alimentation, l'activité physique, mais également les médicaments.

L'insulinothérapie constitue un moyen de traitement de cette pathologie, cette thérapie nécessite une bonne connaissance des modalités d'insulinothérapie et d'autosurveillance

*Partie théorique*  
*Revue de la littérature*

## A- Le diabète

### 1-Définition du diabète :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance)[2, 3].

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont :

- une glycémie  $> 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux)  $> 2$  g/l (11,1 mmol/l) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux)  $> 2$  g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- ou un taux d' HbA1c ("hémoglobine glyquée")  $\geq 6,5\%$  (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l,

HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade d'un pré-diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2 .

Cependant, en concluant que le dosage de l'HbA1c peut être biaisé sous l'influence de facteurs analytiques et/ou physiologiques, l'OMS recommande de ne pas exclure un diabète diagnostiqué au moyen du test au glucose pour des valeurs d'HbA1c  $< 6.4$  %[4].

## 2-Classification du diabète sucré

→ La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabetes Data group" et entérinée en 1980 par l'OMS[5].

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Diabète de type 1</b></li> <li>- <b>Diabète de type 2</b> (à dominance d'insulinorésistance ou d'insulinopénie)</li> <li>- <b>Autres diabètes spécifiques</b> (dits "secondaires")</li> <li>- <b>Diabète gestationnel</b></li> <li>- <b>Altération de l'homéostasie glucidique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- glycémie à jeun anormale</li> <li>- intolérance glucidique</li> </ul> </li> </ul>
---

Tableau 1:types de diabète[5]

Cette classification met en exergue les différences de physiopathologie des diabètes de type 1 et de type 2. Dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie est due à une carence absolue en insuline, secondaire à la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans même si certains cas rares de ce diabète apparaissent idiopathiques. Dans le diabète de type 2, la carence en insuline est relative et l'hyperglycémie est liée à l'association, à des degrés divers, d'une insulinorésistance et d'une insulinopénie. Ces 2 types de diabète ont de nombreuses caractéristiques cliniques et biologiques différentes.[5]

	<b>Diabète de type 1</b>	<b>Diabète de type 2</b>
<b>Fréquence relative</b>	10-15%	85-90%
<b>ATCD familiaux</b>	+	+++
<b>Age de début</b>	avant 30 ans	après 40 ans
<b>Mode de début</b>	brutal	progressif
<b>Surpoids</b>	absent	présent
<b>Symptômes</b>	+++	—
<b>Insulinosécrétion</b>	néant	persistante
<b>Cétose</b>	fréquente	absente
<b>MAI associées*</b>	oui	non
<b>Auto-anticorps</b>	présents	absents
<b>Groupe HLA</b>	oui	non
<b>Traitement</b>	insuline	régime, exercice, ADO**

Tableau 2 :Caractéristiques des diabètes de types 1 et 2[5]

### **Diabète gestationnel :**

Le diabète gestationnel est défini par l'OMS comme « tout trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum ». [6]

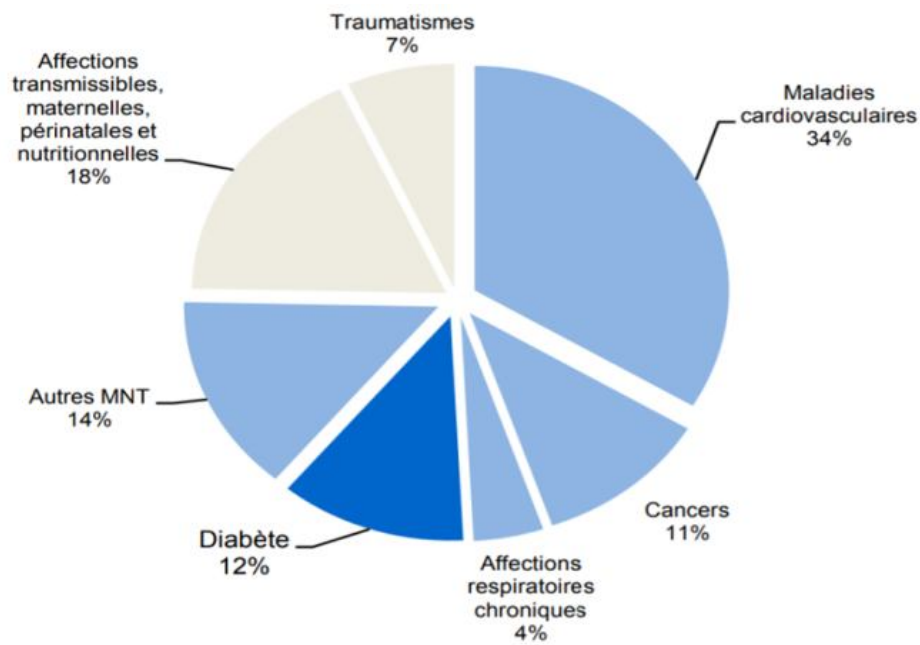
Cette définition ne permet pas de différencier un diabète gestationnel au sens strict d'un diabète méconnu jusqu'à la grossesse. Près d'une femme enceinte sur 6 aurait ce type de diabète.

Ce diabète disparaît après la grossesse dans 50% des cas. Les conséquences peuvent être maternelles, fœtales, néonatales, obstétricales. L'enfant à naître peut, par exemple, nécessiter un accouchement prématuré ou une césarienne (souvent lié à un poids excessif). La mère sera prise en charge dans un environnement médical personnalisé[6].

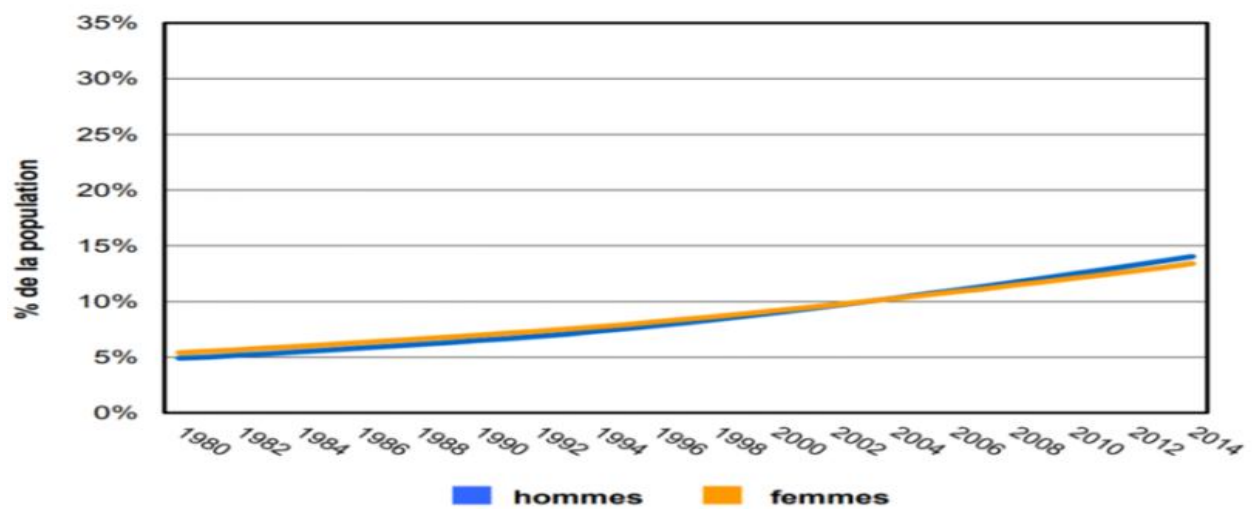
### **3-Epidémiologie :**

En 2016, il y avait plus de 350 millions de diabétiques dans le monde, 3,5 millions en France et plus de 2 millions au Maroc.

Le Maroc connaît une modification majeure de son profil épidémiologique, caractérisé par une augmentation de la charge des maladies non transmissibles, qui représente 75 % en 2016 de tous les décès dans le pays (les trois principales causes de décès étant : les maladies cardiovasculaires 34 %, le diabète 12 %, et les cancers 11 %). Les traumatismes sont responsables de 7 % de la mortalité et les décès restants (18 %) sont imputables aux maladies transmissibles et aux affections maternelles périnatales et nutritionnelles[7].



**Figure1** : Pourcentage des décès totaux tous âges confondus[8]



**Figure2** :Prévalence du diabète standardisée selon les années [8]



#### ✦ **Niveau socioculturel et scolaire:**

L'analyse des données de l'Enquête décennale santé réalisée en 2003 a montré que la prévalence du diabète était deux fois plus élevée chez les personnes de faible niveau d'études que chez celles de plus haut niveau, avec des écarts davantage marqués chez les femmes que chez les hommes. Par ailleurs, le risque de développer un diabète était environ deux fois plus élevé chez les femmes d'origine maghrébine que chez les femmes françaises, à niveau socio-économique et niveau d'obésité équivalents.

L'incidence du diabète de type 1 est très faible avant l'âge de 1 an, maximale entre 4 et 10 ans, elle subit ensuite une décroissance, puis reste stable après 20 ans : le diabète de type 1 peut donc apparaître à tout âge, même si dans la majorité des cas il débute avant l'âge de 35 ans. On observe depuis plusieurs années une tendance à l'abaissement de l'âge de début du diabète chez les enfants [9].

#### ✦ **Coût économique**

le coût de traitement du diabète, il est passée de 183 000 de dirhams à 430000 entre 2008 et 2014, soit une augmentation de 135% et un rythme annuel moyen de 15%[10].

Il est à signaler que le Ministère de la Santé prend en charge au niveau des établissements de soins de santé primaires plus de 823 000 diabétiques dont 60% sont des ramedistes et plus de 350 000 sont insulino-traités. A cet effet, le Ministère de la Santé mobilise une enveloppe budgétaire annuelle d'environ de 156 700 000 dirhams pour l'achat de l'insuline et les antidiabétiques oraux et 15 millions de dirhams pour l'acquisition du matériel médico-technique et des réactifs pour assurer le dépistage du diabète et le suivi métabolique des diabétiques[11].

Le diabète représente 11% du budget soins de la caisse qui a traité soit 390 025 dossiers au cours de l'année 2014, comparativement à 176 376 en 2008, Le coût moyen d'une personne diabétique est de 9 197 DH sur la période 2008-2014, soit une hausse de 10 235 DH qui a été enregistrée en 2010 en raison d'une forte augmentation du nombre de diabétiques[10].

## 4-Physiopathologie du diabète :

### 4.1-Type 1

Le diabète type 1 est la conséquence de la destruction sélective des cellules  $\beta$  (béta) des îlots pancréatiques par un processus auto-immun conduisant à une carence profonde en insuline. Les îlots de Langerhans sont infiltrés par des cellules mononuclées (insulite). Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule  $\beta$  avec lesquelles coexistent des lymphocytes CD4, des lymphocytes B et des macrophages. Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire (de type Th1) et pourrait passer entre autre par des mécanismes d'apoptose[12].

Le tableau histopathologique du diabète de type 1 est spécifique et montre typiquement des infiltrats mononucléaires dans les îlots («insulite»). Chez les patients décédés peu après la manifestation d'un diabète ou dans les biopsies pancréatiques de diabétiques de type 1 récemment manifesté, on a montré que les infiltrats sont constitués de manière prépondérante de lymphocytes T cytotoxiques [13].

Suite à la destruction des cellules  $\beta$ , les antigènes sont libérés et mis en présence du système immunitaire, lequel réagit en fabriquant de nombreux auto-anticorps contre ces auto-antigènes spécifiques des cellules  $\beta$ . Ces auto-anticorps peuvent déjà être présents avant la manifestation clinique du diabète au stade de prédiabète et sont des indicateurs de la réaction auto-immune contre les cellules des îlots[13].

On a identifié une vingtaine d'autoantigènes spécifiques des îlots, respectivement des cellules  $\beta$ .

En pratique clinique, on peut aujourd'hui doser de routine les **anticorps cytoplasmatiques** des cellules des îlots, les **anticorps GAD**, les **anticorps IA-2** et les **auto-anticorps insuliniques**[13].

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives :

- Une phase de **latence**, caractérisées par une susceptibilité génétique (interactions déséquilibrées entre gènes de susceptibilité et gènes de résistance);
- Une phase **préclinique**, silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots (insulite), l'apparition d'auto-anticorps contre des épitopes antigéniques des cellules  $\beta$  et par la destruction progressive des cellules  $\beta$  ;
- Une phase **clinique**, hyperglycémique, survenant lorsqu'il ne subsiste qu'un faible pourcentage (entre 10% et 50%) de cellules  $\beta$  fonctionnelles [12].

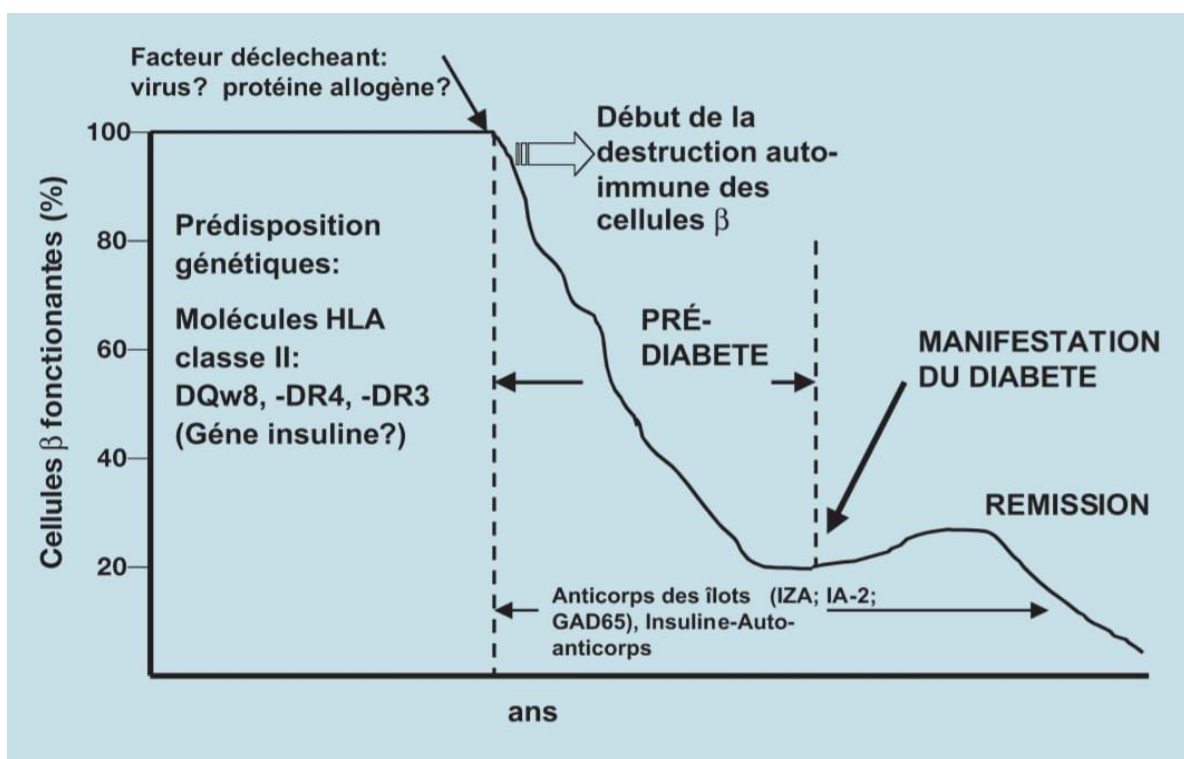


Figure3 :Cours naturel du diabète type 1 [13]

## 4.2-Type 2

Le diabète sucré de type 2, dont 85 à 90% des patients diabétiques sont atteints, est une maladie hétérogène où les défauts génétiques de l'effet et de la sécrétion de l'insuline en rapport avec des facteurs acquis provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés[13].

La classification des diabètes est fondée depuis 1997 sur la physiopathologie des différentes formes cliniques et génétiques de la maladie [14, 15], et non plus sur le traitement reçu [16].

On peut ainsi distinguer parmi les patients dont le phénotype est celui de l'ancien diabète non insulino-dépendant deux variétés principales : des formes monogéniques, minoritaires en nombre, et des formes « communes » qui répondent, faute d'identification de la ou des mutations responsables à la définition de DT2(diabète de type 2) au sens stricte [16].

### 4.2.1-Les formes monomériques

Les formes monogéniques sont liées à un déficit isolé de l'insulinosécrétion. Elles représentent 5 à 10 % des cas de DT2. Les diabètes de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) sont caractérisés par une transmission autosomique dominante, une pénétrance en principe élevée, un début précoce, avant 25 ans, et un poids normal.

L'expression des gènes mutés dans des tissus autres que les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas explique la nature multi-organe du MODY 3, avec des anomalies de la réabsorption tubulaire du glucose et surtout la possibilité d'adénomatose hépatique, ou celle du MODY 5, avec une cytolysse hépatique discrète mais fréquente et différentes anomalies rénales et génitales.

Les diabètes mitochondriaux ou MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) sont habituellement dus à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 3243 (ARN de transfert de la leucine). Ils sont caractérisés par leur transmission maternelle, leur début précoce (en moyenne 35 ans), et des manifestations associées qui témoignent de l'atteinte multi-organe : surdité (100 %), altération de l'épithélium pigmentaire rétinien ou

dystrophie maculaire réticulée (85 %), atteintes musculaires et neurologiques (50 %), myocardiopathie (20 %) . Le poids est normal ou bas. D'autres mutations ponctuelles ou des délétions de l'ADN mitochondrial associées à un diabète ont été décrites, notamment chez l'enfant, mais elles sont exceptionnelles.[16]

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7
Gènes mutés	HNF-4 $\alpha$	Glucokinase	HNF-1 $\alpha$	IPF 1	HNF-1 $\beta$	NeuroD1	?
Âge de début	Adolescent, adulte jeune	Enfant	Adulte jeune	Adulte jeune	Adolescent	Adolescent, adulte jeune	Variable
Particularités cliniques, atteintes associées		Diabète néonatal (homozygote)	\_ seuil rénal du glucose, sensibilité aux SHN, adénomes hépatiques	Agénésie du pancréas (homozygote)	Anomalies rénales (kystes) et génitales	insuffisance rénale	
Microangiopathie (rétinopathie, néphropathie)	Fréquente	Rare	Fréquente	?	?	Variable	Variable
Traitement	SHN, insuline	Régime, exercice, SHN	SHN, insuline	SHN, insuline	Insuline	Insuline	Variable
Fréquence (France)	< 1 %	60 %	20 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %	15 %

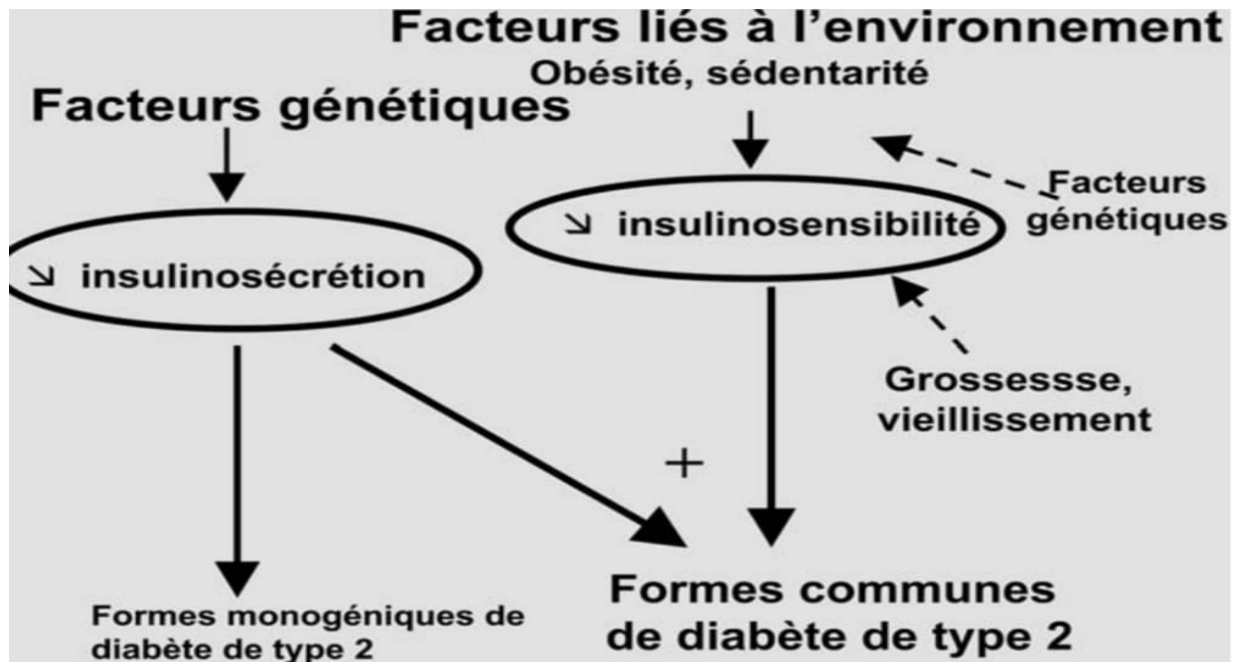
**Tableau 3 :** Classification du diabète MODY [16]

#### 4.2.2-Formes polygéniques ou « communes »

Les formes « communes » de DT2 représentent 90 à 95 % des cas. Il s'agit de maladies multifactorielles, où se conjuguent des facteurs héréditaires et des facteurs liés à l'environnement.

Le phénotype comporte un excès pondéral ou une obésité (80 % des cas), une fréquence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire « classiques » (HTA, dyslipoprotéinémies) et une morbi-mortalité cardiovasculaire sévère.

Ces formes associent selon la définition de l'OMS [15]deux anomalies métaboliques dont l'importance relative est variable d'une forme à l'autre : un déficit de l'insulinosécrétion ou **insulinopénie**, et une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles, principalement muscle, foie et tissu adipeux, encore appelée **insulinorésistance**. La combinaison des deux anomalies conduit au DT2 [17, 18]. Ce sont ces formes, dont la prévalence augmente actuellement, qui représentent un problème majeur de santé publique.



**Figure 4 :** Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes formes de diabète de type 2[16]

## Physiologie du diabète type 2

### ✦ Altérations de l'insulinosensibilité

Le DT2 comporte une insulino-résistance, définie comme la diminution de l'activité de l'insuline sur les tissus cibles :

Muscle, foie et tissu adipeux. Des travaux classiques, réalisés avec la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, ont montré que les patients atteints de DT2 avaient, à concentration d'insuline égale, un plus faible captage du glucose par les tissus périphériques, et notamment par le muscle, principal lieu de mise en réserve lors des repas.

### ✦ **Insulinorésistance et environnement :**

Les conditions d'environnement des sociétés industrialisées favorisent l'insulinorésistance. L'urbanisation, la mécanisation du travail ainsi que celle des transports, le goût de loisirs « non physiques » conduisent à une sédentarité croissante.

La réduction de l'activité physique est responsable d'une diminution du captage non insulinodépendant du glucose par les muscles et d'une résistance à l'action de l'insuline.

Associée à la disparition des défenses de thermorégulation, cette situation réalise un environnement bien éloigné de celui de nos ancêtres chasseurs-cueilleurs du paléolithique supérieur.

Autre facteur d'insulinorésistance, le poids moyen de la population croît actuellement régulièrement. La situation de l'adolescent rivé au moniteur de son jeu vidéo, nourri de friandises et de coca-cola en est la caricature, et conduit à l'apparition d'intolérances au glucose ou d'authentiques DT2 non MODY chez des adolescents. Cette évolution conduira à un abaissement de l'âge d'apparition du DT2 au cours de la prochaine décennie. Des études d'intervention fondées sur des modifications simples de l'alimentation et sur la pratique d'une activité physique plus importante et régulière, ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention du DT2 chez des sujets intolérants au glucose, en diminuant l'insulinorésistance et par là l'incidence de la maladie[19, 20].

L'obésité, en particulier si l'excès de masse grasse est androïde ou abdominal, est en elle-même un facteur de majoration de l'insulinorésistance [21]. Les mécanismes par lesquels elle réduit l'action de l'insuline sont nombreux [21] : sécrétion de cytokines (TNF $\alpha$ ), diminution de l'adiponectine, libération d'acides gras libres dans la circulation.

Les lipides circulants sont élevés dans le diabète de type 2 et leur augmentation constitue également un facteur déterminant de l'insulinorésistance. De nombreux travaux ont défini le rôle des acides gras libres dans le développement de l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Les acides gras libres diminuent en effet, comme indiqué précédemment, le captage musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie[16].

#### ✦ **Déterminants génétiques de l'insulinorésistance :**

Il existe des déterminants génétiques qui contrôlent le métabolisme énergétique, c'est-à-dire en pratique la plus ou moins grande susceptibilité à développer un excès pondéral dans une situation nutritionnelle donnée. Ces facteurs modulent ainsi l'insulinosensibilité. La recherche des mutations en cause est elle aussi fondée sur la méthode des gènes candidats et le criblage du génome. Ont été ainsi incriminés des mutations ou des polymorphismes de gènes codant des protéines impliquées dans l'insulinosensibilité et la régulation du métabolisme énergétique. Les résultats du criblage du génome sont pour l'instant décevants, avec une seule association trouvée à ce jour (gène de la calpaïne 10 dans la population américano-mexicaine). Les régions associées au DT2 varient en effet selon les populations étudiées, ce qui souligne le caractère hétérogène de la maladie, et sa nature polygénique. Le diabète de type 2 pourrait être lié à l'association de mutations ou de polymorphismes de gènes « mineurs », comme le suggèrent les modèles de souris transgéniques[16].

#### ✦ **À l'interface du déficit de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance : le phénomène de compensation de l'insulinorésistance par le pancréas**

Dans des conditions physiologiques, en dehors de toute susceptibilité au DT2, la cellule  $\beta$  augmente sa production d'insuline en fonction des besoins, et la glycémie reste normale.

Il existe de fait une relation hyperbolique entre insulinosécrétion et insulinosensibilité chez des sujets non diabétiques. Un exemple en est fourni dans l'obésité, qui est caractérisée par une insulinorésistance qui a pour conséquences une augmentation de la masse de cellules  $\beta$  et de la production d'insuline pour faire face à la diminution de l'insulinosensibilité. Cet enchaînement est appelé phénomène de compensation de l'insulinorésistance par la cellule  $\beta$ . Si cette compensation est absente ou simplement insuffisante, et c'est le cas des sujets génétiquement prédisposés à développer un DT2, la glycémie s'élève. Il apparaît d'abord une simple hyperglycémie modérée à jeun (1,10 à 1,25 g/l) ou une intolérance au glucose, puis un diabète franc. La confirmation expérimentale en a été apportée par Henriksen et Al dans une étude qui consistait à créer un état d'insulinorésistance chez des descendants de DT2 par administration de corticoïdes. Seuls les sujets qui présentaient une anomalie génétique de la cellule  $\beta$  qui limitait leur réponse développèrent une hyperglycémie ou un diabète. La limitation de la cellule  $\beta$  à s'adapter à l'insulinorésistance explique ainsi les troubles de la glycorégulation observés chez les sujets âgés ou dans le diabète gestationnel [16].



### ✦ Le siège de la lésion « originelle »

La grande majorité des travaux réalisés chez des patients aux stades initiaux de la maladie, intolérance au glucose et parents normoglycémiques de DT2, a permis de mettre en évidence les stigmates précoces de la dysfonction insulaire . Ces données apportent un démenti à la théorie d'une hyperinsulinémie initiale, comme l'avaient fait croire à tort des dosages surestimant l'insuline « vraie », ou de pseudoétudes longitudinales, qui décrivaient une « courbe de Starling du pancréas », dans lesquelles ni le niveau glycémique, ni l'insulinosensibilité simultanés n'étaient pris en compte.

D'autres études indiquent que la réduction de l'insulinosensibilité est elle aussi précoce [22, 23]. En réalité, ceci ne surprend guère, dans une maladie dans laquelle les deux anomalies, insulinopénie et insulino-résistance sont étroitement associées [16].

## 5-Facteurs de risque :

### 5.1-Type 1 :

Les causes exactes du diabète de type 1 sont inconnues. Il est généralement convenu que le diabète de type 1 résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux (tels qu'une consommation précoce des protéines du lait de vache ou une infection virale dont les virus les plus incriminés sont la rubéole, le cytomégalovirus et le coxsackie[1], idiopathiques bien qu'aucun facteur de risque environnemental particulier n'ait été reconnu responsable d'un grand nombre de cas. Les enfants et les adolescents constituent la majorité des cas de diabète de type 1[13].

### 5.2-Type 2 :

Le risque de diabète de type 2 est déterminé par l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs métaboliques[24].

L'appartenance ethnique, les antécédents familiaux, et un diabète gestationnel antérieur, associés à un âge avancé, au surpoids et à l'obésité, une mauvaise alimentation, la sédentarité et le tabagisme, augmentent le risque[25].

Un excès de masse grasse, mesure synthétique de plusieurs aspects de l'alimentation et de l'activité physique, est le plus grand facteur de risque de diabète de type 2, comme la base factuelle la plus claire et le principal risque relatif. Le surpoids et l'obésité, avec la sédentarité, sont considérés comme responsables de la plus grande part de la charge de morbidité liée au diabète dans le monde.[26]

Un tour de taille et un indice de masse corporelle supérieurs sont associés à un risque accru de diabète de type 2, la relation variant toutefois selon les populations. Le diabète se déclare par exemple à un plus faible niveau d'indice de masse corporelle chez les populations d'Asie du Sud-Est que chez les populations d'origine européenne [26].

## **6-Complications :**

Le diabète, s'il est mal contrôlé, peut conduire à de nombreuses complications en particulier :

- les microangiopathies, avec atteinte des vaisseaux de petits calibres notamment au niveau de :
  - L'œil (rétinopathie causant une cécité) ;
  - Des reins (néphropathies avec risque d'insuffisance rénale) ;
  - Du cerveau (avec risque d'accidents vasculaires cérébraux, AVC)
- mais également les macroangiopathies avec risque de pathologies :
  - Cardiovasculaires
  - Gangrène puis amputation des membres inférieurs.

### **6.1-Microangiopathies :**

On appelle microangiopathies des lésions de la paroi des capillaires artériolaires et veineux (épaississement de leur membrane basale) qui ont alors tendance à s'obstruer , [27]. Elle touche les artérioles de moins de 200µm, les petits vaisseaux, et les capillaires, elle est principalement due à l'hyperglycémie chronique.

Trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique[28]. L'expression et l'évolution de la microangiopathie présentent une spécificité d'organe[29].

### **6.1.1-Rétinopathie diabétique :**

La rétinopathie diabétique est une cause majeure de malvoyance et de cécité en France. C'est la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans, et la troisième après 50 ans, après la dégénérescence maculaire liée à l'âge et le glaucome. La prévalence de la rétinopathie diabétique augmente avec la durée du diabète et l'importance de l'hyperglycémie chronique. Dans la population diabétique, environ 45% des diabétiques traités par insuline et 17% des diabétiques traités par hypoglycémifiants oraux ont une rétinopathie diabétique. Après 20 ans d'évolution du diabète, plus de 90% des diabétiques de type1 et plus de 60% des diabétiques de type 2 ont une rétinopathie diabétique. [30]L'évolution de la rétinopathie diabétique est bien connue. [30].

Il est important de savoir que la baisse visuelle ne survient qu'après une longue période d'évolution silencieuse de la rétinopathie diabétique et qu'elle est causée par ses complications. Le malade peut ne ressentir aucun signe fonctionnel , ni baisse visuelle alors qu'il a déjà une rétinopathie diabétique évoluée et des lésions à haut risque de cécité[30].

#### **6.1.1.1 Définition :**

La rétinopathie diabétique est une manifestation de la microangiopathie diabétique. Elle est due à deux processus pathologiques: l'hyperperméabilité de la paroi des capillaires rétiens source d'œdème rétinien, et l'occlusion des capillaires rétiens, responsable d'ischémie rétinienne ; lorsque l'ischémie rétinienne est étendue, une prolifération réactionnelle de néovaisseaux se produit à la surface de la rétine, puis dans le vitré. Les phénomènes œdémateux prédominent dans la région centrale de la rétine, la macula, et les phénomènes occlusifs affectent surtout la rétine périphérique.[31]

La rétinopathie diabétique débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférante, et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers la rétinopathie diabétique proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine, sur la papille puis sur la face postérieure du vitré.

La perte de vision peut résulter de plusieurs mécanismes: œdème maculaire qui entraîne une baisse progressive de la vision centrale, ischémie maculaire, hémorragie intra-vitréenne responsable d'une perte brutale et quasi-complète de la vision, décollement de la rétine dû à une contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux, qui entraîne également une baisse profonde de la vision. Enfin, à un stade ultime de l'évolution de la rétinopathie diabétique, un décollement de rétine complexe et/ou un glaucome néovasculaire peuvent être responsables de cécité définitive.

Un examen précoce du fond d'œil dès la découverte du diabète, et répété régulièrement tout au long de la vie du diabétique est indispensable pour reconnaître les stades initiaux de la rétinopathie diabétique, et pour réaliser éventuellement les traitements qui permettront de diminuer le risque d'une baisse sévère de l'acuité visuelle[31].

#### **6.1.1.2 Physiopathologie de la rétinopathie diabétique :**

Le mécanisme précis par lequel l'hyperglycémie chronique cause le développement de la RD n'est pas entièrement compris; il est sans doute multifactoriel. Les effets sur le métabolisme cellulaire, le signalment et les facteurs de croissance sont au nombre des voies mises en cause. Certaines des caractéristiques les plus importantes sont l'accumulation de sorbitol et de produits terminaux de glycation avancée, le stress oxydatif, l'activation des protéines kinases C (PKC), l'inflammation, la régulation positive du système rénine-angiotensine-aldostérone et des hausses du FCVE(Facteur de croissance vasculaire endothéliale)[32].

On savait déjà avant l'avènement de l'angiographie à la fluorescéine que des modifications vasculaires de la rétine se produisent dans la RD. L'élargissement du calibre artériolaire de la rétine est un indicateur physiologique précoce du dysfonctionnement microvasculaire. On croit que l'élargissement des artérioles rétiniennes mène à une hausse de pression capillaire qui entraîne la formation de microanévrismes, de fuites et d'œdèmes ainsi que des hémorragies secondaires à la rupture capillaire. Il y a corrélation entre la progression de la RD et l'élargissement des veinules rétiniennes et celui-ci permet de prédire le développement d'une RD proliférante. Les mécanismes de dilatation des veinules sont notamment l'hypoxie, l'inflammation et la dysfonction endothéliale[32].

La dysfonction vasculaire rétinienne reliée au diabète commence dans les semaines qui suivent l'apparition du diabète et se caractérise par une augmentation du flux sanguin, une autorégulation déficiente et une perméabilité anormale aux protéines plasmatiques. La RDNP (rétinopathie diabétique non proliférante) se manifeste par une perméabilité capillaire excessive menant au dysfonctionnement interne de la barrière hématorétinienne, à l'épaississement de la membrane basale capillaire, à la déplétion des péricytes et du muscle lisse, à la formation de microanévrismes, à la fermeture des capillaires et à l'interruption de la perfusion capillaire. Les taux de facteurs vaso-actifs comme le FCVE (Facteur de Croissance Vasculaire Endothélial) dans le vitré augmentent à mesure que s'accroît la non-perfusion et contribuent au développement de nouveaux vaisseaux à la surface de la rétine et du nerf optique (c'est-à-dire, RDP « Rétinopathie Diabétique Proliférante »)[32].

On avait toujours cru que la RD est attribuable uniquement aux anomalies microvasculaires, mais des compromis neurorétiniens peuvent survenir même avant les changements microvasculaires. On estime aussi que le diabète peut nuire à la rétine sensorielle en son entier par une accélération de l'apoptose neuronale et une altération du métabolisme des cellules de soutien neurorétiniennes généralement des sensibilités d'au moins 80 %, ce qui est comparable aux niveaux atteints par des cliniciens expérimentés qui utilisent l'ophtalmoscopie [32].

### **6.1.2- Néphropathie et insuffisance rénale :**

Parmi les complications microvasculaires du diabète, la néphropathie est sans doute celle qui engendre le pronostic le plus défavorable puisqu'en plus d'exposer à un risque d'insuffisance rénale terminale, elle s'associe à une hausse importante de la morbi-mortalité cardiovasculaire. De plus, l'incidence de cette pathologie est en constante augmentation dans les pays industrialisés de sorte qu'elle représente un réel problème de santé publique. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection et l'identification précoce des sujets à risque, assorties d'actions de terrain, devraient permettre d'en optimiser la prévention et d'endiguer ce que certains ont déjà intitulé une véritable "épidémie".[33]

### **6.1.2.1 Physiopathologie**

La physiopathologie de la néphropathie diabétique (ND) peut schématiquement être subdivisée en deux grands axes portant respectivement sur les rôles de la glucotoxicité et du stress oxydatif et sur les modifications de l'hémodynamique intra-rénale [34].

### **6.1.2.2 Rôle de l'hyperglycémie et du stress oxydatif**

Le concept de glucotoxicité recouvre plusieurs mécanismes :

1. la glycation non-enzymatique des protéines conduisant aux produits de glycation avancée (AGE : Advanced Glycation End products); les protéines ainsi modifiées voient leurs propriétés altérées (perte d'élasticité et résistance à la dégradation pour les protéines de structures, diminution de l'activité pour les enzymes,...);
2. l'alimentation de la voie des polyols par l'excès de glucose avec formation de sorbitol, puis de fructose qui exercent un effet de stress osmotique;
3. la glycolyse incomplète qui fournit des substrats à la voie des hexosamines dont les produits finaux stimulent, entre autres, la production du TGF- $\beta$  via la protéine-kinase C (PKC);
4. l'auto-oxydation du glucose en céto-aldéhydes avec production de radicaux libres qui, conjointement, endommagent les protéines[34].

Le plus grand progrès de ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui conduisent à la microangiopathie diabétique est certainement la reconnaissance du rôle central du stress oxydatif. Celui-ci résulte d'un déséquilibre entre production et dégradation des radicaux libres oxygénés [35]. Les liens avec la glucotoxicité sont étroits : les produits de glycation avancée se lient à des récepteurs spécifiques (RAGE : Receptor of advanced glycation endproducts) qui stimulent la production de radicaux libres, l'auto-oxydation du glucose a déjà été évoquée ci-dessus. Mais le site de production principal de radicaux libres semble être la mitochondrie lorsqu'elle est soumise à une surcharge en donneurs d'électrons provenant d'un "cycle de Krebs dopé par l'hyperglycémie" [36].

### **6.1.2.3 Hémodynamique intra-rénale**

Les modifications de l'hémodynamique intrarénale, tout particulièrement l'augmentation de la pression intraglomérulaire, jouent également un rôle important dans la physiopathologie de la ND (Neuropathie diabétique). L'hypertension intraglomérulaire est présente aux différents stades d'évolution de la ND. Au stade initial, l'hyperglycémie conduit à une vasodilatation préférentielle de l'artériole afférente (en partie par un mécanisme NO dépendant) qui, cliniquement, se traduit par une hyperfiltration glomérulaire. Plus tard dans l'évolution de la ND, une fois le stade de la protéinurie atteint, s'installent des mécanismes auto-entretenus de dégradation de la fonction rénale, avec une réduction progressive de la masse néphronique à nouveau responsable d'une hypertension glomérulaire dans les néphrons résiduels. L'axe rénine-angiotensine joue un rôle central dans le contrôle de la pression intraglomérulaire par l'effet vasoconstricteur préférentiel qu'exerce l'angiotensine II sur le tonus de l'artériole efférente[34].

### **6.1.2.4 Paramètres cliniques nécessaires au suivi :**

Une bonne connaissance de l'histoire du diabète (durée d'évolution, qualité de l'équilibre glycémique, présence d'autres complications microangiopathiques telle que la rétinopathie) est indispensable à l'interprétation correcte des données biologiques. L'existence d'une hypertension artérielle, sa gravité, son ancienneté et son traitement sont également essentiels à rechercher par une anamnèse ciblée.

Le dosage de l'albuminurie par une technique sensible capable de détecter des concentrations urinaires de l'ordre du mg/l est la clé de voûte du diagnostic de l'atteinte rénale liée au diabète. Dans la pratique clinique, il est plus commode de débiter par un dosage sur échantillon urinaire prélevé lors de la visite rapporté à la créatininurie (ce qui permet de corriger pour le facteur de dilution urinaire). La gradation de l'albuminurie en trois stades repose sur au moins deux valeurs concordantes et nécessite donc un test de confirmation, voire un troisième dosage si les deux premiers sont discordants. Pour le ou les tests de confirmation, il est conseillé d'utiliser une récolte d'urine minutée (urines de la nuit ou urines de 24 heures).. Le dépistage annuel de la microalbuminurie doit être organisé dès le

diagnostic dans le diabète de type 2, car il n'est pas rare d'observer une excrétion urinaire d'albumine pathologique dès ce stade. Dans le diabète de type 1, par contre, il est exceptionnel de rencontrer une albuminurie persistante avant 5 ans de diabète et le dépistage systématique peut donc être postposé de quelques années. Même en cas de valeur pathologique confirmée, le dosage régulier de l'albuminurie garde tout son intérêt, car il s'agit d'un paramètre prédictif important de l'évolutivité de la maladie. Aussi, sa diminution doit être considérée comme une cible thérapeutique [37] au même titre que celles de la glycémie ou la pression artérielle.

Le dosage de la créatinine plasmatique est surtout utile en cas de ND avérée et doit s'accompagner d'une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) pour être correctement interprété. Deux formules sont principalement utilisées à cette fin : celle de Cockcroft et Gault qui nécessite de connaître le poids et qui donne de meilleurs résultats lorsque le DFG est  $> 60$  ml/min et celle dite de «MDRD simplifiée» («Modification of Diet in Renal Disease») dont le résultat est maintenant fourni en même temps que la créatinine par de nombreux laboratoires et qui donne un meilleur reflet de la filtration glomérulaire en cas d'insuffisance rénale [34].

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG respectivement inférieurs à 60 et 30 ml/min), d'autres paramètres doivent compléter le bilan. Il s'agit de l'évaluation de l'ionogramme et, tout particulièrement, de la kaliémie. Un dosage du bicarbonate est important également pour détecter en temps utile la diminution de la réserve alcaline, signant une acidose débutante. A mesure que le DFG diminue, il faudra également s'intéresser aux paramètres du métabolisme phospho-calcique fréquemment perturbés dans l'insuffisance rénale (recherche de l'hypocalcémie, de l'hyperphosphorémie et de l'hyperparathyroïdie; évaluation des réserves en vitamine D «native»). Enfin, l'hémoglobine devra également être suivie puisque l'anémie qui caractérise l'insuffisance rénale chronique apparaît de façon plus précoce chez le patient diabétique que dans d'autres pathologies rénales[34].



### **6.1.3-Risque vasculaire cérébrale et diabète:**

Le diabète est un facteur de risque indépendant d'AVC doublant, voire triplant, le risque d'événement. Ceci est largement démontré pour le diabète de type 2 (DT2). Concernant le diabète de type I insulino-dépendant, le peu d'études disponibles corrèle davantage le risque d'AVC à l'ancienneté du diabète et à la présence d'une néphropathie. Environ 10 % des patients DT2 nouvellement diagnostiqués vont présenter un AVC dans les 5 ans [38]. L'ancienneté du diabète et la coexistence d'autres facteurs de risque (notamment l'âge, l'HTA, le tabagisme, la fibrillation auriculaire) sont les critères qui influencent le plus le risque. La répartition des AVC selon leur mécanisme est un peu différente chez le diabétique comparativement au non-diabétique. Ainsi, le risque de survenue d'une hémorragie cérébrale est réduit [39]. A l'inverse, le risque d'infarctus lacunaire semble plus élevé, en lien avec une atteinte microvasculaire et des lésions de hyalinose de la paroi des petites artères. Le diabète favorise l'athérogenèse et est à l'origine de lésions athéromateuses plus diffuses, plus instables, plus distales (notamment en intracrânien) et qui se développent sur un réseau collatéral volontiers pauvre. La prévalence des infarctus d'origine athérothrombotique est donc plus élevée et les conséquences plus graves[40].

### **6.2-Macroangiopathies :**

Les complications macroangiopathiques sont liées à une atteinte des gros vaisseaux par une athérosclérose[29] apparaissant généralement de manière précoce, source notamment d'insuffisance coronarienne et d'artérite des membres inférieurs.

Les artères cérébrales peuvent également être touchés et donner lieu à des accidents vasculaires cérébraux. Ces complications sont la première cause de mortalité chez les diabétiques (50 à 60% des décès)[29].

### **6.2.1-Risques cardiovasculaires :**

Bien que la question de diagnostic des complications cardiovasculaires chez le type 2 le diabète fait l'objet de nombreuses discussions, il est moins courant de le faire en cas de diabète de type 1.[41]

Cependant, selon les données récentes de 2009 fournies par l'essai de contrôle et de complications du diabète et l'épidémiologie des interventions et des complications du diabète (DCCT « **Diabetes Control and Complications Trial** » / EDIC « **Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications** ») études portant sur les complications à long terme (30 ans) du type 1 diabète, l'incidence cumulée des maladies cardiovasculaires était de 14% dans le groupe sous traitement conventionnel et de 9% dans le groupe de traitement intensif [42].

Les résultats observés dans le groupe de traitement conventionnel sont les mêmes que ceux observés dans l'étude sur l'épidémiologie des complications du diabète (EDC)[43].

Ainsi, les maladies cardiovasculaires sont un problème important dans le type 1 Diabète[41].

#### **6.2.1.1 Facteurs de risque cardiovasculaires connus chez les diabétiques de type 1**

En 2009 [44], les facteurs de risque de cardiopathie ischémique fatale ont été évalués chez des patients diabétiques de type 1 qui avaient des antécédents de la maladie (durée moyenne du diabète: 30 ans).

**1-**En outre, **glycémie non contrôlée** peut jouer un rôle, bien qu'il y ait une certaine controverse quant au rôle précis de la glycémie dans le développement de l'athérosclérose.

Les protéines urinaires sont un autre facteur de risque cardiovasculaire. Dans diabétiques de type 1 atteints de néphropathie diabétique, le risque de décès cardiovasculaire est 100 fois plus élevé que dans la population générale [45], bien que la majorité des patients diabétiques de type 1 qui développent une maladie cardiovasculaire ne souffrent pas de néphropathie.

**2- L'hypertension** est un autre facteur. Tension artérielle inférieure à 90 centile en fonction de l'âge, du sexe et de la taille devrait être le objectif chez les jeunes patients diabétiques de type 1[46]. En cas de préhypertension (90–95 e percentile), conseils nutritionnels, la perte poids et l'activité physique devraient être prescrits. Si cela échoue après 3 à 6 mois, un traitement pharmacologique doit être administré. En cas d'hypertension artérielle réelle (> 95e percentile), un traitement pharmacologique doit être mis en place immédiatement. La dyslipidémie est un autre facteur de risque chez les diabétiques de type 1 patients, et les anomalies quantitatives ont été inversées par contrôle étroit de l'HbA1c.

**3- Anomalies athérogènes** qualitatives ont également été observés , mais ceux-ci ne répondent pas au contrôle strict de la glycémie . En outre, bien que les statines soient efficaces pour contrôler les niveaux de lipoprotéines de basse densité (LDL) cholestérol, leurs effets sur les anomalies qualitatives n'ont pas été prouvés. La fonction plaquettaire altérée, la coagulation et la fibrinolyse sont facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et, bien que l'aspirine a montré des avantages chez l'adulte, il n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 21 ans en raison du risque élevé de syndrome. En outre, des taux élevés de fibrinogène ont été associés à une progression plus rapide de la calcification coronaire chez les patients diabétiques de type 1, et était indépendante de l'autre facteurs de risque cardiovasculaires habituels après ajustement en fonction de la fonction rénale [47].

**4-** Enfin, le mode de vie sédentaire, l'obésité et le tabagisme sont des facteurs de risque cardiovasculaires qui constituent des défis supplémentaires pour les jeunes patients diabétiques de type 1.[41]

#### **6.2.1.2 Hypoglycémie et complications cardiovasculaires: le «syndrome de mort au lit»[48]**

L'hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 1 (tant induits que spontané) est associé à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiographie (ECG) connu pour déclencher une tachyarythmie. L'hypoglycémie est également associée à un taux plasmatique de catécholamines et de potassium sérique faible, peut augmenter l'effet arythmogène de l'allongement de l'intervalle QT.

La théorie de «l'hypoglycémie - arythmie» est une explication intéressante «syndrome du mort-au-lit» et a été observé chez 25 patients diabétiques de type 1 âgés de 20 à 50 ans atteints de diabète durée de 5 à 20 ans, sans rétinopathie importante, néphropathie, maladie macrovasculaire établie et médicaments susceptibles d'affecter la fonction ou le rythme cardiaque. Ces patients ont subi deux séances de surveillance distinctes de 24 heures, au cours desquelles ils ont été attachés à un moniteur ECG de 24 h qui donnait une image continue QTc (intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque). Les patients ont également été associés à une surveillance continue de la glycémie système (CGMS).

→ Les anomalies du rythme cardiaque au cours des épisodes hypoglycémiques nocturnes étaient des battements ectopiques ventriculaires, une bradycardie des sinus (<40 battements / min), des battements ectopiques et anomalies de l'onde P. Ceci offre un soutien pour base d'arythmie pour le «syndrome de mort au lit»[41].

### **6.2.2- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)**

C'est la première cause d'amputation non traumatique du sujet diabétique. Elle est corrélée à l'équilibre glycémique, à la durée du diabète et au tabagisme associé. L'AOMI est due à une athérosclérose et une artériosclérose (médiocalcose) diffuse intéressant non seulement les gros vaisseaux mais aussi les artères de moyen et petit calibre, en particulier les axes artériels jambiers, elle se manifeste par une claudication intermittente à la marche et douleur des membres inférieurs au repos[29].

#### **6.2.2.1 Gangrène :**

L'artériopathie des membres inférieurs est une complication classique du diabète, considérée habituellement comme une des localisations de la macroangiopathie. Outre le déséquilibre glycémique, le tabagisme est un facteur de risque puissant pour cette affection. Si les signes cliniques classiques de l'artériopathie n'ont rien de spécifique chez le patient diabétique, en revanche elle n'est que très rarement isolée, et s'associe souvent à la neuropathie et à l'infection, pour aboutir à l'entité du « pied diabétique ». Les explorations vasculaires non vulnérantes sont toujours pratiquées de première intention, mais un bilan exhaustif inclut le plus souvent une angiographie des membres inférieurs, dont la réalisation est parfois délicate chez ces patients fragiles[49].

### 6.2.2.2 Facteurs de risque de l'artériopathie

L'artériopathie diabétique ne présente pas de spécificité histologique et elle reconnaît les mêmes facteurs de risque : tabac, HTA, anomalies lipidiques, sédentarité. En revanche, on met en évidence certaines particularités :

- elle est plus précoce, plus fréquente et plus grave que chez les non-diabétiques ;
- le sex-ratio : l'artérite diabétique atteint deux hommes pour une femme alors que chez le patient non diabétique le rapport est de 10 hommes pour une femme ;
- l'atteinte des artères des jambes est multisegmentaire plus fréquente et plus sévère que chez les non-diabétiques : le trépied jambier est souvent sténosé ou thrombosé ;

L'artère péronière est l'artère qui reste le plus souvent perméable. L'atteinte des artères de jambes est un véritable marqueur de l'atteinte coronarienne. Cette corrélation est essentielle à connaître chez le diabétique où l'insuffisance coronarienne peut être complètement asymptomatique ;

- paradoxalement, les artères du pied sont généralement perméables, permettant une revascularisation : l'artère pédieuse est l'artère du pied qui reste le plus souvent perméable et utilisable pour un pontage distal. Les artères des pieds sont même moins atteintes chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques
- l'artère fémorale profonde est beaucoup plus souvent pathologique en cas de diabète:

Il s'agit soit d'une surcharge diffuse, sténosante ou moniliforme du tronc de l'artère fémorale profonde, soit d'une atteinte des branches de division qui sont de petit calibre et qui s'épuisent rapidement. L'atteinte de l'artère fémorale profonde au cours du diabète représente un facteur de gravité; supplémentaire car elle est un carrefour essentiel de la circulation collatérale des membres inférieurs : en cas de revascularisation à l'étage aortoiliaque, la perméabilité du pontage est largement dépendante de l'état de l'artère fémorale profonde ; en cas de lésions fémoropoplitées, l'irrigation distale dépend largement de l'artère fémorale profonde[49].

### 6.2.2.3 Clinique

Classification de l'artériopathie selon Leriche[49] :

- **Stade 1** : il s'agit de l'abolition d'un pouls à la palpation systématique des axes artériels du membre inférieur.

- **Stade 2** : c'est le stade de la claudication intermittente. Il s'agit d'une douleur qui survient dans un territoire musculaire précis après un effort de marche sur une distance donnée (le périmètre de marche). Elle a une valeur localisatrice selon son siège : une douleur fessière traduit des lésions iliaques, une douleur de la cuisse oriente vers des lésions fémorales, une douleur du mollet signale des lésions fémoropoplitées, et une douleur plantaire indique des lésions des artères de jambe. Il faut néanmoins savoir que la douleur peut être limitée par l'existence concomitante d'une neuropathie.
- **Stade 3** : ce sont les douleurs de décubitus. Elles surviennent donc au repos, plus souvent mais pas constamment la nuit, et peuvent être soulagées par la mise en déclivité des jambes.
- **Stade 4** : il s'agit du stade évolué du trouble trophique. Il peut survenir spontanément (gangrène sèche d'un orteil), voire révéler l'artériopathie, ou bien être consécutif à un facteur déclenchant. Ce facteur déclenchant est le plus souvent minime et est en général passé inaperçu : il s'agit le plus souvent du non-respect des règles du « pied diabétique » : chirurgie de « salle de bains », chaussage mal adapté, marche pieds nus... L'examen clinique permet également d'évaluer l'existence et le degré de sévérité d'une éventuelle neuropathie associée, ainsi que d'une infection[49].

### **6.2.3-Autres Complications graves « le pied diabétique » :**

#### **6.2.3.1 Situations complexes et complications associées**

Ce sont toutes les complications situées au niveau du pied chez des patients diabétiques avec ou sans ulcération et/ou infection et/ou destruction des tissus mous et osseux. Elles sont en rapport avec des anomalies neurologiques et avec des degrés variables d'atteintes vasculaires. Elles peuvent mettre en danger le pronostic fonctionnel (conservation du membre) et la vie du patient et nécessitent le plus souvent une intervention chirurgicale d'urgence. Il y a trois types de situations qui nécessitent une intervention urgente : un pied septique sans ischémie, un pied septique avec ischémie, une perte de substance avec ischémie. Dans tous les cas, une mise en décharge totale et immédiate s'impose.[49]

### **6.2.3.2 Pied septique sans ischémie**

Il s'agit d'ulcère infecté, d'arthrite, d'ostéomyélite, voire de phlegmon plantaire. Des signes généraux d'infection sont associés avec septicémie et altération de l'état général. Un traumatisme initial est presque constamment retrouvé : changement de chaussures, soins de pédicures, blessures au cours de la marche pieds nus, autotraitement de durillons plantaires par lame de rasoir ou cutter (« chirurgie de salle de bains »). L'examen met en évidence les signes de pied neuropathique : pied chaud, sec, turgescence veineuse, insensibilité, aréflexie ostéotendineuse, hyperkératose, pouls distaux perçus parfois bondissants, présence d'un mal perforant plantaire.[49]

La déformation du pied neuropathique est caractéristique. L'infection diffuse ou profonde doit être immédiatement traitée par mise à plat, drainage ; dans un second temps, après « refroidissement » des lésions grâce à une mise en décharge totale et une mise à plat large des parties molles infectées, une antibiothérapie intraveineuse et une correction de l'hyperglycémie par insulinothérapie, on réalise si nécessaire une chirurgie orthopédique conservatrice avec des résections osseuses ou ostéoarticulaires limitées. Toutes les pièces d'exérèse doivent être prélevées pour identifier les germes responsables et leur résistance aux antibiotiques. Une ischémie doit être systématiquement recherchée même si on est en présence d'une neuropathie et/ou d'une infection évidente [49].

### **6.2.3.3 Pied diabétique septique avec ischémie**

Il s'agit de gangrène d'un orteil ou de l'avant-pied, le plus souvent associée à un phlegmon plantaire. Un traumatisme est souvent retrouvé comme facteur déclenchant (faux stade IV) mais le signe essentiel est la présence de nécrose, conséquence de l'ischémie. L'examen met en évidence les signes d'ischémie : pied froid, douloureux ; les pouls périphériques ne sont pas retrouvés, les veines sont en creux. Une prise en charge agressive doit associer simultanément le traitement de l'infection (débridement, mise à plat, excision, antibiothérapie adaptée) et de l'ischémie : il est illusoire d'espérer une amélioration sans revascularisation associée. En dehors de nécroses limitées (extrémité d'un orteil, nécrose millimétrique sur le pied ou au niveau de point d'appui), le risque des résections sans revascularisation est la chronicisation, l'extension de l'infection aux parties molles et aux pièces osseuses, la

nécessité d'amputations plus hautes avec perte d'un étage articulaire et la mise en jeu du pronostic vital. En cas de pied diabétique avec ischémie, un bilan vasculaire doit être pratiqué pour fixer la stratégie de revascularisation : recours aux pontages distaux, aux techniques endovasculaires. [49].

#### **6.2.3.4 Perte de substance avec ischémie**

Ce sont les cas où l'infection est absente ou reste au second plan. Il existe une ischémie aiguë, une gangrène sans infection ou une perte de substance étendue. La macroangiopathie est responsable de ces lésions. Une exploration par des tests non invasifs suivis d'une artériographie puis d'une revascularisation représentent le meilleur moyen d'éviter une amputation majeure. Dans les pertes de substance importantes les techniques de lambeaux musculocutanés libres associées aux pontages permettent d'obtenir des résultats inespérés [49].

### **6.3-Neuropathie diabétique :**

La neuropathie diabétique (DN) est la perturbation due au diabète sur le système nerveux; les symptômes impliquent une confusion, engourdissement, prurit et gêne au niveau des pieds, ainsi qu'augmentation du risque de lésions cutanées causées par une perception remodelée. Parallèlement aux vasculopathies des jambes, les patients développent éventuellement des problèmes de pied diabétique (ulcère du pied diabétique) qui présentent généralement des difficultés à répondre aux traitements, et enfin, il peut être nécessaire d'amputer le site affecté [36]. Les neuropathies diabétiques sont un groupe de troubles qui affectent le système nerveux et sont induits par polygénique mauvais fonctionnement. Les personnes atteintes de la maladie polygénique, au fil du temps, développent des lésions nerveuses dans tout le corps, et l'étendue de le symptôme varie alors que certaines personnes atteintes de lésions nerveuses restent asymptomatiques et d'autres peuvent présenter des symptômes tels que engourdissement, fourmillements, douleurs dans les bras et les mains.

Neuropathies peut se produire dans chaque organe, par exemple, le système gastro-intestinal les voies, le sexe et le cœur. De plus, 60 à 70% des personnes avec le trouble polygénique ont divers degré de pathologie, et les personnes atteintes de troubles polygéniques peuvent



développer neuropathies à tout moment, mais le risque augmente avec la progression âge et depuis longtemps des troubles polygéniques [37].

La neuropathie diabétique peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome ou végétatif. Elle s'exprime de façon très variable selon les nerfs atteints et peut être symptomatique, provoquant des manifestations gênantes susceptibles d'altérer la qualité de vie et d'induire des complications sévères, ou strictement asymptomatiques, découverte par des examens complémentaires.

Sa gravité est liée essentiellement aux risques d'ulcérations du pied et de neuro-arthropathie de Charcot pour l'atteinte périphérique et à l'augmentation de la mortalité pour l'atteinte du système nerveux autonome. L'amélioration du contrôle glycémique demeure à ce jour le moyen le plus efficace pour prévenir la neuropathie diabétique et en éviter l'aggravation[50].

### **6.3.1 Classification de la neuropathie diabétique**

Plusieurs classifications ont été proposées. Nous retiendrons ici celle de Brown et Asbury [51]

- **Neuropathies distales et symétriques**

La polyneuropathie distale sensitivomotrice «longueur-dépendante » est la forme typique. Le tableau est dominé par des manifestations sensibles : paresthésies et perte de sensibilité touchant initialement la partie distale des membres inférieurs et gagnant progressivement les segments proximaux, parfois les membres supérieurs voire dans de rares cas l'abdomen et le thorax.

- **Neuropathies focales et multifocales**

Il s'agit d'une atteinte asymétrique d'une (mononeuropathie) ou de plusieurs troncs nerveux (mononeuropathies multiples). Les localisations sont diverses : nerfs crâniens, tronc, membres supérieurs et inférieurs. Le nerf facial peut être touché.

Une autre classification possible

- ✓ La **neuropathie périphérique distale symétrique** est à prédominance sensitive : la sensibilité profonde et superficielle diminuent et les réflexes myotatiques (Achilléens) disparaissent, les patients se plaignent de paresthésies le plus souvent

- ✓ D'autre part de la **neuropathie végétative** qui se manifeste le plus souvent par une hypotension orthostatique, des troubles de la sudation et de la motilité gastro-intestinale [12].<sup>22222222</sup>

Elle se complique fréquemment de lésions ulcérales des pieds, il est important de s'intéresser surtout aux examens électro physiologiques qui peuvent cacher des anomalies du système nerveux ou l'absence de toute neuropathie clinique

Les vitesses de conduction nerveuse motrice et/ou sensitive sont diminuées précocement en l'absence de tout signe clinique.

Des altérations fines de sensibilité vibratoire et thermique peuvent être détectées grâce à des appareillages spécifiques

La vitesse de la dilatation pupillaire, la variation posturale ou respiratoire, de la fréquence cardiaque, la réponse sudorale à la pilocarpine indiquent, lorsqu'elles sont altérées une atteinte du système nerveux autonome mais ne sont pas de pratique courante[12].

## **B-Insulinothérapie :**

### **1-Insuline :**

L'insuline participe au contrôle du métabolisme énergétique et, en particulier, du métabolisme du glucose. C'est la seule hormone hypoglycémisante. Sa structure a été remarquablement conservée au cours de l'évolution. Sa production et sa sécrétion par les cellules  $\beta$  du pancréas endocrine sont très étroitement contrôlées. La transcription du gène de l'insuline est sous le contrôle de nombreux facteurs qui agissent en transe sur la région promotrice.

Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones (*glucagon-like peptide 1*, *growth hormone*, leptine, prolactine...) sont aussi capables de moduler l'expression du gène de l'insuline. L'hormone définitive est d'abord synthétisée sous la forme d'une protéine de haut poids moléculaire, la pro-insuline, qui est stockée dans des microvésicules où s'amorce sa conversion en insuline. La libération de l'insuline nécessite la mise en route du processus d'exocytose des vésicules sécrétoires.

Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline. Des agents modulateurs, hormonaux ou nerveux se greffent sur cette boucle pour atténuer ou amplifier cette sécrétion.

Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline et il conditionne l'action de tous les autres stimuli. Son métabolisme dans la cellule  $\beta$  génère des cofacteurs dont notamment l'adénosine triphosphorique, à l'origine de phénomènes électriques membranaires et de mouvements ioniques aboutissant à l'entrée massive de calcium dans la cellule et à la stimulation de l'exocytose.[52]

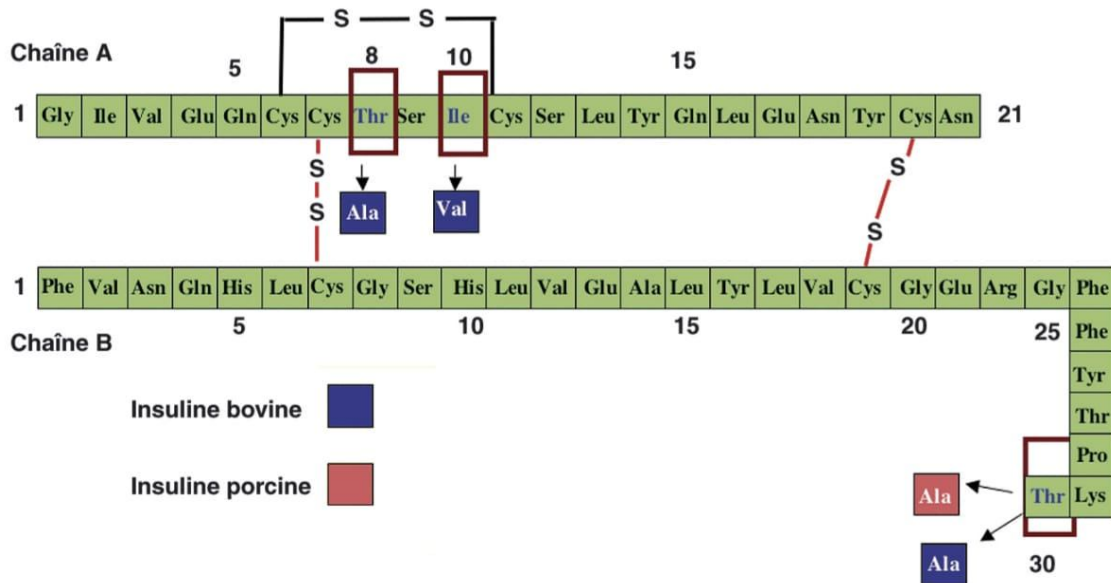
#### **1.1-Définition :**

L'insuline est la principale hormone hypoglycémisante sécrétée chez l'Homme ; dans le cas où son métabolisme est perturbé cela déclenche une pathologie appelée « diabète »[53].

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger.[54] L'insuline est un polypeptide de taille plutôt modeste, d'un poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, l'espèce humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et

la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A[52].

La forme monomérique est la forme active de l'hormone, quand elle est à des concentration physiologiques et à un PH neutre.[52]



**Figure5 :** Structure primaire de l'insuline humaine. L'insuline porcine ne diffère de l'insuline humaine que par un seul acide aminé (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine).

Trois acides aminés différencient l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine.

L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine.[52]

## 1.2-Rôle :

L'insuline est le seul système hypoglycémiant de l'organisme. Elle stimule le stockage et l'utilisation du glucose ; elle a aussi des effets biologiques importants sur les autres métabolismes[12] :

- ❖ action sur le métabolisme du glucose : hypoglycémiant
- ❖ au niveau du foie :
  - Elle augmente la mise en réserve du glucose par l'hépatocyte

- Elle diminue la glyco­généolyse
- Elle inhibe la gluconéogenèse
- ❖ au niveau des cellules musculaires :
  - Elle augmente la captation du glucose
- ❖ action sur le métabolisme lipidique :
  - Elle stimule la synthèse de triglycérides
  - Elle inhibe la lipolyse
  - Elle favorise la céto­génése dans le plasma portal
- ❖ action sur le métabolisme protidique :
  - Elle diminue la concentration des acides aminés dans le sang en inhibant la protéolyse
  - Elle stimule la synthèse de toutes les protéines dans le muscle
- ❖ action sur les métabolismes minéraux :
  - Elle favorise le transport endocellulaire du potassium[12]

### ➞ **Besoins en insuline**

Les besoins moyens sont d'environ 0,9 à 1 unité par kg/jour. Ils peuvent être plus élevés à la puberté. Lorsqu'ils descendent sous 0,5 U/kg, il existe souvent une sécrétion résiduelle d'insuline endogène. Au-delà de 1,5 à 2 U/kg, s'enclenche fréquemment un cercle vicieux avec gain excessif de poids et mauvaise HbA1c. C'est le syndrome de Somogyi. Il faut alors diminuer simultanément les doses d'insuline et les ingesta.

### **1.3-Classification des insulines :**

Les insulines sont classées en fonction de leur origine : **humaines et analogues** et en fonction de leur durée d'action : **rapide, intermédiaire et lente**[12]:

### **1.3.1 Les insulines humaines :**

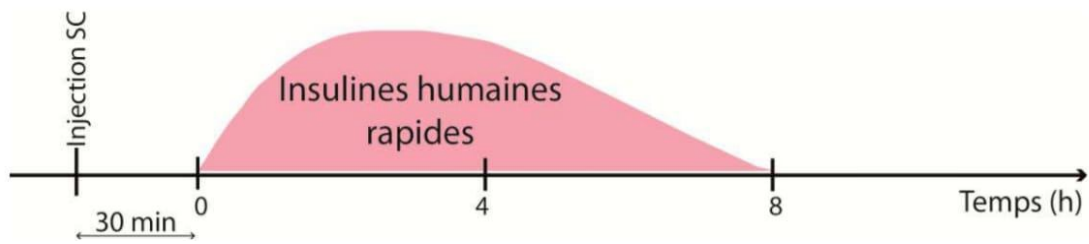
On parle d'insulines « humaines » car la séquence en acides aminés est la même que celle de l'insuline produite par les cellules pancréatiques humaines, bien qu'elles soient obtenues par génie génétique sur des souches d'*Escherichia coli* principalement. Ces insulines humaines ont permis de réduire les réactions allergiques et la pharmacocinétique aberrante des insulines animales. Leur action peut être retardée par l'adjonction de protamine ou de zinc [55]. Elles sont classées en trois types d'après leur durée d'action :

- Les insulines d'action rapide sans protamine ni zinc.
- Les insulines d'action retardée ou intermédiaire par la protamine (NPH) ou le zinc.
- Les insulines d'action prolongée par le zinc.

Toutefois, la variabilité de la résorption des insulines au zinc est trop élevée, sans compter qu'elles provoquent une activation et une hyperconsommation du complément par la voie alterne[55], ce qui est impliquée dans la genèse des complications du diabète [56] raison pour laquelle elles ont été retirées du marché.

#### **✦ Les insulines rapides :**

Ces insulines injectées en sous cutanées s'auto-associent en hexamères qui vont devoir se dissocier dans le tissu sous-cutané en dimères ou monomères, formes actives de l'insuline. Par conséquent, leur effet hypoglycémiant n'apparaît qu'au bout de 30 à 60 min, Le corrélat clinique est la nécessité d'observer un délai d'environ 30 minutes entre l'injection d'insuline rapide et le repas afin d'optimiser le contrôle des glycémies postprandiales, l'impact de ce délai sur la qualité de vie n'est pas négligeable [57]. Le pic d'action est atteint en 2 à 4 h et leur durée d'action est prolongée pendant 5 à 8 h, avec pour conséquence un risque d'hypoglycémie tardive[58].

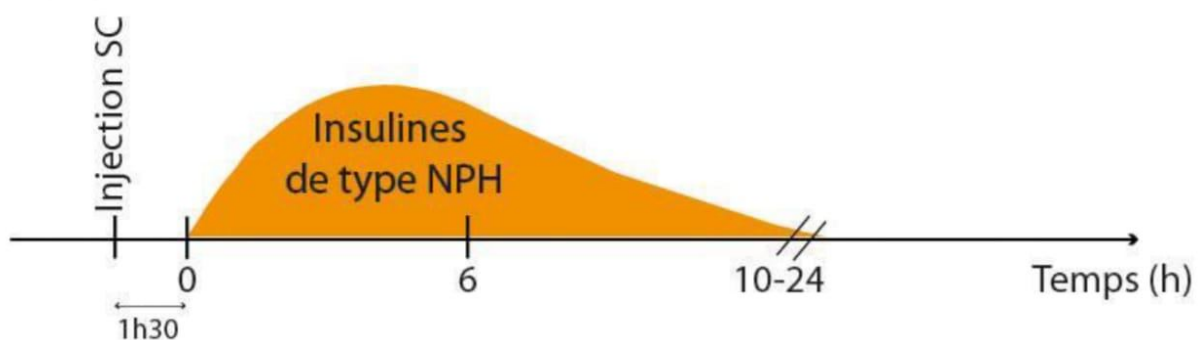


**Figure 6:** Schématisation de l'action des insulines humaines rapides[59]

✦ **Les insulines intermédiaires NPH :**

Le délai d'action de l'insuline NPH est de l'ordre de 2 à 4 heures avec une durée d'action moyenne de 12 à 16 heures et un pic d'action trois à quatre heures après l'injection [57, 58]. Son pic d'action est une source d'hypoglycémies en fin de matinée et en milieu de nuit ; et la diminution de son action à l'aube, peut être responsable d'une hyperglycémie au lever [55, 57]. Les insulines intermédiaires, de par leur profil d'action sont particulièrement adaptées aux schémas à 2 injections. Elles peuvent être mélangées avec les analogues rapides sans crainte d'interaction [60].

Toutes les insulines de type NPH et les mélanges contenant ce type d'insuline ont un aspect laiteux et nécessitent d'être homogénéisés (en retournant une dizaine de fois le flacon ou le stylo) avant chaque injection. L'inconvénient majeur de la NPH est sa grande variabilité d'action qui peut atteindre 50 % chez un même individu [57].



**Figure 7 :** Schématisation de l'action des insulines de type NPH[59]

### **1.3.2 Les analogues d'insuline :**

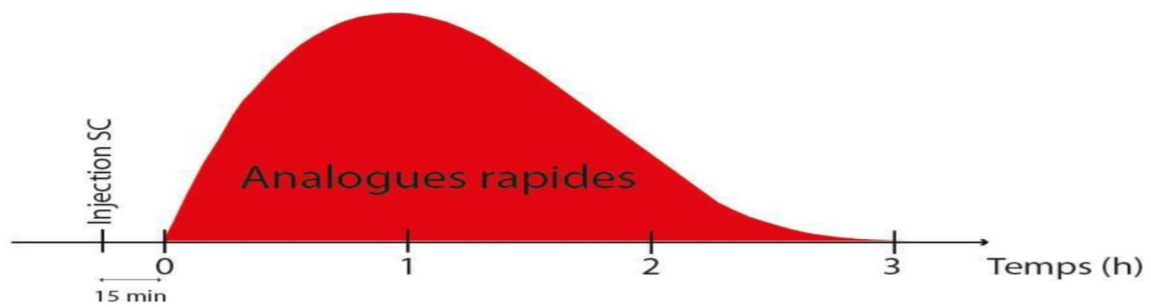
Afin de se rapprocher au mieux du profil de sécrétion physiologique de l'insuline, la structure moléculaire de l'insuline humaine a été modifiée (d'où le mot « analogue ») pour obtenir les analogues de l'insuline.

Les modifications par rapport à la structure primaire de l'insuline ont permis d'obtenir une insuline dont la polymérisation est limitée dans le tissu sous-cutané, ce qui accélère le passage dans le réseau capillaire sans modifier leur action sur le récepteur de l'insuline, ce sont les analogues rapides [61]. Pour les analogues lents, l'approche était de modifier le point isoélectrique de la molécule afin d'obtenir dans le tissu sous-cutané une importante polymérisation de la molécule de glargine, qui se dépolymérise progressivement après l'injection afin d'obtenir une durée d'action de 20 à 24 heures [61]. Pour la détémir, L'action prolongée résulte d'une part de la liaison à l'albumine liée à la présence de l'acide gras, et d'autre part à la précipitation sous-cutanée en présence de zinc [57].

#### **✦ Les analogues rapides :**

Trois analogues rapides sont actuellement commercialisés : « la lispro », l'analogue rapide « aspart » et la « glulisine ». Ils ont une action deux fois plus rapide et deux fois plus courte que l'insuline humaine [57]: En conséquence, ils peuvent être injectés immédiatement avant le repas voire même, si nécessaire, après le repas quand la prise alimentaire est incertaine, ce qui est très pratique chez les petits enfants dont on ignore l'appétit [62, 63]. Ils maîtrisent mieux l'hyperglycémie postprandiale et minimisent les hypoglycémies à distance des repas surtout en fin de matinée et en milieu de nuit, Leur intensité d'action est forte et varie peu d'un jour à l'autre [61, 62, 64]. Leur utilisation pour les suppléments ponctuels d'insuline, visant à corriger les hyperglycémies ponctuelles ou les cétooses, permet d'accélérer le retour à la normoglycémie, en réalisant les suppléments toutes les deux à trois heures au lieu de toutes les quatre à six heures avec l'insuline humaine rapide [57, 60]. Le mélange avec d'autres insulines humaines est possible et n'altère pas leur pharmacocinétique [57].





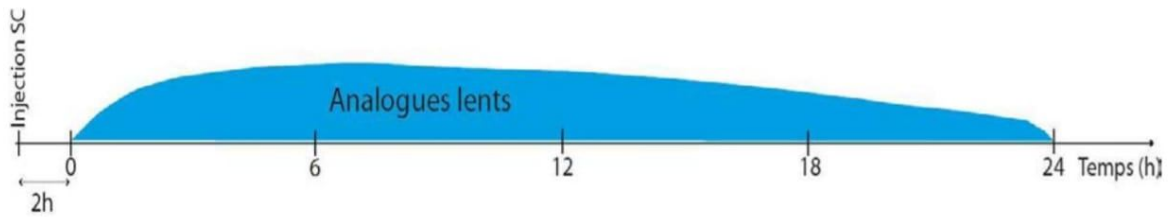
**Figure 8** : Schématisation de l'action des analogues rapides de l'insuline[59]

#### ✦ **Les analogues lents :**

Les analogues lents de l'insuline ont comme principal avantage un effet plus prévisible avec moins de variations d'un jour à l'autre [65], permettant de mieux diminuer les seuils des objectifs glycémiques sans la crainte des hypoglycémies. la glargine (Lantus®) et la détémir (Levemir®) se présentent en solutions transparentes, ne nécessitant pas d'agitation avant l'injection, à l'inverse des insulines NPH. Le temps d'éducation et surtout le risque d'erreur s'en trouvent réduits [57]. Ces insulines ont depuis peu l'autorisation de mise sur le marché chez les enfants âgés de moins de 6 ans [60].

L'insuline glargine agit jusqu'à 24 heures (mais l'effet peut décliner 20 heures après l'injection) permettant une plus grande satisfaction du traitement en particulier chez les adolescents avec une seule injection quotidienne [66]. Elle permet la diminution des glycémies à jeun en particulier en fin de nuit (réduction du phénomène de l'aube) et une réduction du nombre d'hypoglycémies en particulier nocturnes [67]. En effet, la glargine n'a pas le pic d'action observé trois à six heures après l'injection de la NPH, sa concentration plasmatique est trois à quatre fois inférieures à celle mesurée au pic d'action d'une même dose de la NPH. Elle ne peut être mélangée à aucune préparation d'insuline ou d'analogue en raison du risque de précipitation (la seule insuline soluble à pH acide à 4) [57]. Les essais cliniques préalables à la mise sur le marché de la glargine n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables en termes de carcinogénèse [61], Or des études suggèrent que la Lantus® est potentiellement mitogène [68, 69], voire cancérigène [70, 71], ses résultats ont été sujets à controverse. Par contre Aucune incidence de cancer n'a été mise en évidence pour l'insuline humaine ou pour les autres analogues [61].

L'insuline détémir s'utilise en 2 injections chez l'enfant [72]. Elle a un profil pharmacocinétique plus reproductible que la glargine chez l'enfant et l'adolescent [73, 74]. La plupart des études cliniques rapportent une moindre variabilité des glycémies, une diminution de la fréquence des hypoglycémies nocturnes et une moindre prise de poids sous la détémir [72, 75, 76]. La liaison de l'insuline détémir à l'albumine n'affecte pas et n'est pas affectée par celle des médicaments [64].



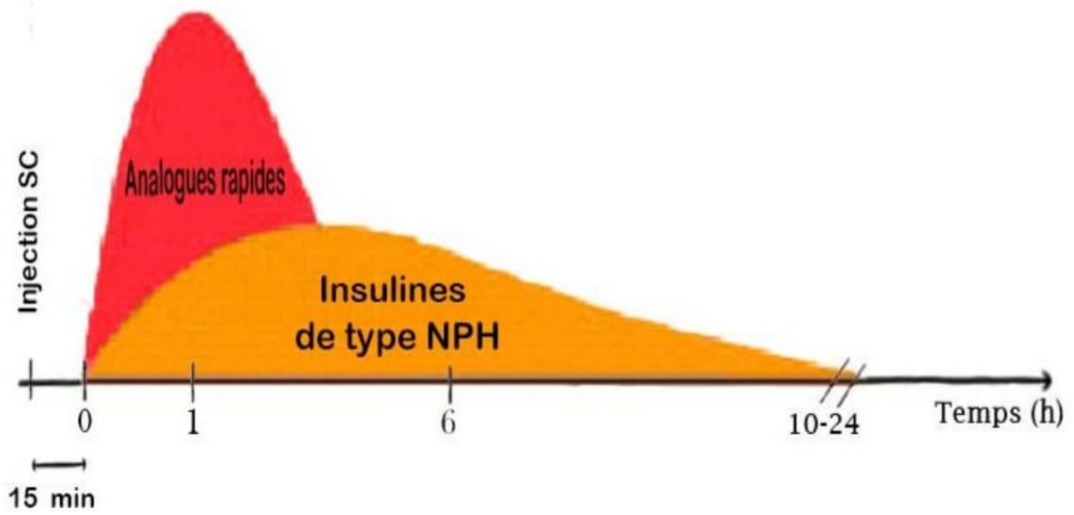
**Figure 9:** Schématisation de l'action des analogues lents de l'insuline [59]

### 1.3.3 Les mélanges d'insuline :

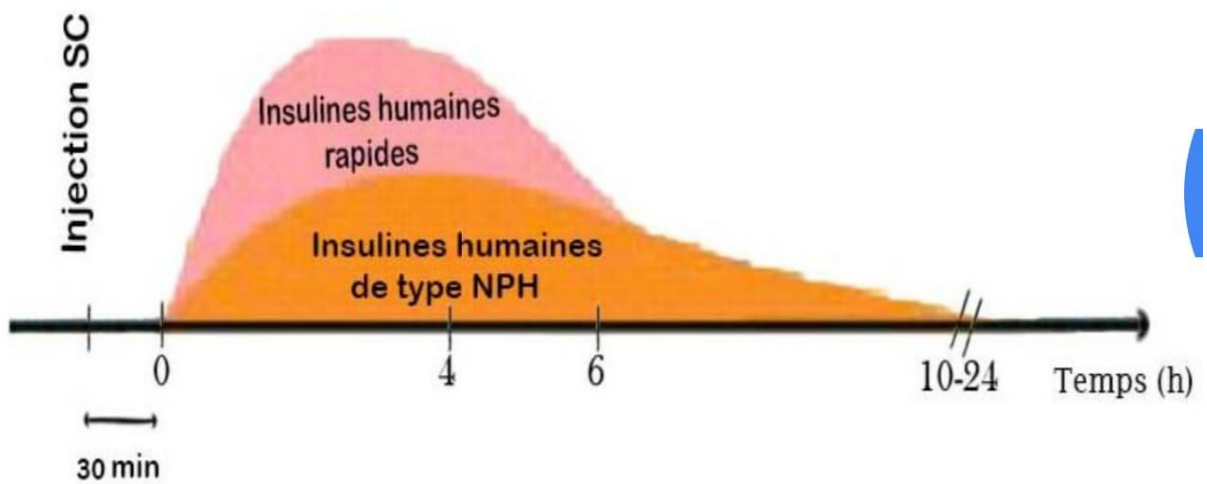
Ce sont des suspensions bi-phasiques qui combinent en une seule injection l'action de l'insuline prandiale et basale. Elles associent donc en proportions fixes une insuline rapide ou un analogue ultrarapide, permettant l'action immédiate, et une insuline à action intermédiaire de type NPH, assurant l'effet prolongé.

La dénomination de ces spécialités reprend le pourcentage d'insuline rapide ou ultrarapide dans le Mélange [58].

Bien qu'ils réduisent les erreurs potentielles dans Les doses d'insuline, ils ne permettent pas la flexibilité offerte par les mélanges individualisés dans une seringue des deux types d'insuline. Cette flexibilité est particulièrement utile pour les enfants ayant un apport alimentaire variable [58].



**Figure 10 :** Schématisation de l'action d'un mélange d'insuline en proportions fixes d'un analogue ultrarapide et d'une insuline à action intermédiaire de type NPH.[59]



**Figure 11:** Schématisation de l'action d'un mélange d'insuline en proportions fixes d'une insuline rapide et d'une insuline à action intermédiaire de type NPH.[59]

## ❧ **Excipients :**

Les différents excipients ajoutés au cours de la formulation d'insuline, que ce soient les conservateurs, les agents isotonisants, les substances tampons ou encore le zinc, vont avoir une influence sur la stabilité chimique mais aussi physique des molécules d'insuline. Le choix de la substance à utiliser doit être minutieux, pour cela différentes formules sont réalisées puis testées avant de convenir de la plus adaptée, n'ayant pas d'impact négatif sur la matière active[53].

### ✦ **Solutions tampons :**

Dans l'industrie pharmaceutique, différents types de tampons peuvent être utilisés. Certains ont un pKa plutôt acide, d'autres neutres ou d'autres encore basiques, et le choix de celui à utiliser dépend entre autre du pH de la solution à formuler. Le constante d'acidité  $K_a$ , souvent exprimée par son logarithme pKa (avec  $pKa = -\log_{10}K_a$ ).

Cependant, le Tris reste majoritairement utilisé car il est simple d'utilisation et peu coûteux, il est aussi appelé tampon de Good (Good's buffer en anglais). Il présente de meilleures propriétés physico-chimiques que le tampon phosphate avec notamment une meilleure stabilité, une plus grande solubilité et, les molécules qui le composent aspirent moins à se complexer. De plus, l'utilisation de tampon phosphate salin au sein d'une formulation d'insuline amène à introduire du chlorure de sodium et du phosphate disodique, qui font partie de sa composition, et qui pourraient alors avoir un impact sur l'isotonie du produit fabriqué.

➔ Le Tris possède donc un avantage certain, ce qui explique sa très large utilisation, mais il est aussi doté de nombreux inconvénients, dont une forte sensibilité à la température ou à la concentration [53].

### ✦ **Conservateurs :**

La plupart des insulines commercialisées contiennent du phénol et/ou du métacrésol, qui sont des conservateurs. Leur rôle principal est avant tout d'éviter la contamination microbienne, mais ils auront aussi un impact sur la stabilité de la structure hexamérique, formée par les molécules d'insuline regroupées autour d'un noyau de zinc, en induisant notamment la

formation de liaisons supplémentaires entre les chaînes. L'addition de ces nouvelles liaisons, aux précédentes, permet de limiter les réactions chimiques conduisant à la dégradation des protéines d'insuline, en renforçant la structure[53].

#### ✦ **Substances isotonisantes :**

Afin de favoriser la tolérance de l'organisme aux substances injectées, il est préférable d'administrer un produit isotonique. Ainsi, les préparations injectables doivent avoir la même pression osmotique que celle du sang, c'est-à-dire la même concentration moléculaire que lui, pour que les hématies y soient en équilibre. L'exemple type est le sérum physiologique qui est une solution aqueuse de chlorure de sodium (NaCl) concentrée à 9 g/L et parfaitement isotonique au sang. Ainsi, pour faciliter l'administration de médicaments, il convient d'injecter une substance la plus isotonique possible par rapport au sang.

Dans l'industrie pharmaceutique, les agents isotonisants ont pour rôle d'ajuster l'équilibre ionique du médicament afin de le rapprocher le plus possible de la concentration moléculaire plasmatique. Les plus couramment utilisés sont le chlorure de sodium, le glycérol et le glucose[53].

#### ✦ **Le zinc :**

L'insuline active se compose d'un monomère, tandis qu'une insuline médicament sous forme neutre, présente majoritairement une structure hexamérique. Pour cela, deux ions zinc sont nécessaires à la formation de chacun de ces hexamères.

En effet, l'agrégation d'insuline autour d'un atome de zinc va ainsi générer un hexamère, qui permet la conservation de l'insuline sous forme stable et inactive. Il s'agit aussi d'une conformation physiologique de stockage, qui est notamment retrouvée dans les cellules bêta du pancréas.

Un ajout de zinc, en excès, au cours de la formulation de manière à amener à quatre le nombre de ces ions au sein d'un hexamère, a montré un effet stabilisant sur la structure hexamérique sans pour autant induire de changement au niveau de la stabilité chimique.

Il semblerait que ce surplus de zinc renforce la conformation spatiale sans pour autant impacter la flexibilité de la partie N-terminale de la chaîne B, impliquée dans différentes réactions.

A l'inverse, une préparation neutre d'insuline, sans ajout de zinc montre que les molécules d'insuline ne se regroupent plus par six sous forme d'hexamère, mais par trois ou quatre fragments. Le manque d'association en structure hexamérique induit une augmentation de la formation de protéines de haut poids moléculaire, ce qui joue un rôle dans la stabilité de la préparation[53].

## **2-Insulinothérapie**

Avant la découverte de l'insuline, l'espérance de vie d'un enfant atteint de diabète de type 1 était très faible. Cette situation a changé, en 1922, avec la première injection d'insuline à un enfant canadien. Malgré cet événement marquant, la situation dans de nombreux pays en développement demeure, en 2014, presque identique à celle d'avant 1922, car l'accès à l'insuline est toujours problématique. Ces problèmes, identifiés par le travail de deux organisations non gouvernementales

(ONG) internationales, montrent que, dans ces pays, le problème d'accès à l'insuline est un double problème : son accessibilité, et le fait d'être compatible avec les revenus des patients. Les causes sous-jacentes sont nombreuses, et situées au niveau international et national. Les expériences d'amélioration d'accès aux traitements réalisées dans la lutte contre le VIH/SIDA, mais également les expériences pilotes menées dans certains pays avec le diabète, montrent que des solutions peuvent être trouvées[77].

### **2.1-Historique de l'insulinothérapie[78] :**

#### **◇ 1876**

Étienne Lancereaux décrit, de façon claire, pour la première fois [79], le diabète maigre et le diabète gras.

#### **◇ 1889**

Oskar Minkowski observe que la pancréatectomie totale chez le chien entraîne l'apparition d'un diabète [80].

#### **◇ 1921-1922**

Frederick G. Banting et Charles H. Best découvrent l'insuline, les premiers cas de diabète de type 1 sont traités, et le produit est commercialisé rapidement, en particulier par le médecin Elie Lilly. La bataille de la survie est gagnée : c'est un immense succès médical et un exemple de collaboration entre recherche, soins et industrie pharmaceutique.

#### **◇ 1922**

Les patients diabétiques sont traités par 1 à 4 injections par jour d'insuline « ordinaire » (avec une cinquième injection éventuelle, à 3 heures du matin !) ; quête d'une amélioration des contraintes imposées par ce traitement.

#### ✧ 1936

L'insuline *neutral protamine Hagedorn* (NPH) est découverte, puis, quasi simultanément, l'insuline protamine zinc (IPZ), de durée d'action plus longue.

#### ✧ 1937-1967

Prise de conscience que ce type de confort, l'insulinothérapie à 1 ou 2 injections par jour, a une contrepartie dramatique : les complications tardives, source de handicaps et de mort précoce.

#### ✧ 1968-1993

La grande controverse ! Les partisans d'un contrôle optimisé (rares) tentent de convaincre les partisans d'une indépendance entre équilibre glycémique et complications tardives (alors les plus nombreux).

#### ✧ 1993

Résultats de l'étude nord-américaine *Diabetes control and complications trial* (DCCT) :

il devient évident qu'un strict contrôle de la glycémie des diabétiques de type 1 est un impératif.

#### ✧ 1993-2000

Le consensus international sur l'utilité d'un bon contrôle s'impose.

#### ✧ XXI<sup>e</sup> siècle

Le XXI<sup>e</sup> siècle sera le siècle – peut-être – de la « guérison » du diabète de type 1, mais il est d'ores et déjà celui où le traitement intensifié en multi-injections (4 à 5 injections par jour, ou par pompe à insuline) est devenu la référence de la prise en charge des diabétiques de type 1. Cette thérapie intensifiée a, comme corollaire impératif, une autosurveillance glycémique (ASG) plus ou moins serrée et des efforts d'éducation thérapeutique toujours renouvelés.

La bataille de la prévention des hypoglycémies reste à gagner, et le sera peut-être grâce à l'enregistrement en continu du glucose (« glycémie ») par capteur sous-cutané[78].



## 2.2-Insulinothérapie et diabète type 1

La première question à se poser est la suivante : cette patiente peut-elle amorcer le traitement à l'insuline en consultation externe ou doit-elle être hospitalisée ? Pour la plupart des cas de diabète de type 2 et pour beaucoup de cas de diabète de type 1, le traitement peut être amorcé de façon sécuritaire en consultation externe si les signes ci-dessus font saillie[81] :

### Quand faut-il adresser le patient à l'urgence pour amorcer l'insulinothérapie?

#### Acidocétose diabétique

- Glycémie > 14 mmol/L avec cétonurie > 7,8 mmol/L et (ou) pH sanguin < 7,30 et (ou) taux de bicarbonate < 20 mmol/L

#### Hyperglycémie grave > 20 mmol/L avec complication :

- État hyperosmolaire (altération des fonctions mentales et [ou] de l'état de conscience)
- Déshydratation clinique marquée
- Incapacité du patient à s'hydrater et (ou) à s'alimenter
- Facteur intercurrent non rapidement contrôlable (infection grave, prise de glucocorticoïdes, etc.)
- Grossesse
- Incapacité du patient et de son entourage à prendre en charge le traitement à l'insuline.

Tableau 4 :critères d'amorce de l'insulinothérapie[81]

## 2.3-Insulinothérapie et diabète de type 2

Bien que l'insuline soit utilisée en dernier recours pour les personnes atteintes du diabète de type 2, et que seulement le tiers d'entre elles nécessiteront de l'insuline, 75% des patients traités à l'insuline ont en fait, un diabète de type 2, car les cas de diabète de type 2 sont beaucoup plus nombreux que ceux du type 1.

Comment alors maximiser l'efficacité d'un outil thérapeutique comme l'insuline chez les patients atteints du diabète de type 2 ? Les principes d'utilisation de l'insuline pour le traitement du diabète de type 2 sont les suivants :

- La sécrétion pancréatique d'insuline des patients qui ne répondent plus aux antidiabétiques oraux est relativement diminuée, mais ils ont tout de même une sécrétion insulinique résiduelle qui permet de recourir à des modes de traitement plus simples que pour le diabète de type 1, soit une ou deux injections par jour.
- L'association insuline et antidiabétiques oraux est souvent efficace.

- Le risque d'hypoglycémies à l'insuline légères ou graves est beaucoup moindre qu'avec le diabète de type 1. En fait, ce sont les sulfonylurées qui sont la cause la plus fréquente des hypoglycémies graves vues à l'urgence chez les patients âgés atteints du diabète de type 2, et non l'insuline !
- Les patients obèses et insulino-résistants nécessitent souvent des doses d'insuline relativement élevées (1 unité/kg/jour) pour obtenir un équilibre glycémique optimal. Toutefois, on prescrit habituellement des doses de départ de 0,15 unité d'insuline/kg/jour pour une seule injection, et de 0,5 unité/kg/jour pour deux ou plusieurs injections.
- L'ajustement des doses d'insuline est en général moins fréquent que chez les patients souffrant du diabète de type 1, car le profil glycémique des patients atteints du diabète de type 2 est souvent moins labile. Par contre, ils ont avantage à apprendre à ajuster eux-mêmes leurs doses d'insuline en fonction de leurs glycémies capillaires entre les consultations médicales[81]

☞ La détermination du type de diabète (type 1 ou type 2) est une démarche importante car les traitements insuliniques sont différents dans les deux cas. Le diabète de type 1 est, par définition, causé principalement par la destruction des cellules bêta du pancréas accompagnée d'une tendance à l'acidocétose. Le traitement insulinique du diabète de type 1 vise idéalement à simuler la fonction pancréatique. Il doit donc être plus complexe et « intensif » que celui du diabète de type 2. Le diabète de type 1 est insulino-dépendant, tandis que le patient atteint du diabète de type 2 qui ne répond plus ou pas suffisamment aux médicaments oraux est insulino-traité, ce qui constitue en soi une grande différence[81].

#### **2.4-Schémas de l'insulinothérapie :**

Les schémas de l'insulinothérapie combinent l'utilisation de différents types d'insuline : d'une part, pour couvrir les repas, les insulines d'actions rapide, dont la durée d'action, dépendante de la dose, est de l'ordre de 6 à 8 heures, et les analogues de l'insuline rapide, dont la durée d'action est de 3 à 5 heures ; d'autre part, pour couvrir les besoins interprandiaux, les

insulines de durée d'action intermédiaire(de l'ordre de 12 à 14 heures) et les insulines de durée d'action prolongée (insulines ultralentes, durée d'action supérieure à 24h)[82].

La combinaison de ces deux types d'insulines permet de réaliser des schémas plus au moins complexes, comportant 3 ou 4 injections par jour en cas d'insulinothérapie intensifiée (ce qui peut correspondre à 5 ou 6 piqûres au stylo) ou 2 injections par jour dans des schémas plus conventionnels[82].

L'insulinothérapie intensifiée pratiquée avec des injections multiples ou avec une pompe à insuline externe (plus d'un tiers des patients dans l'étude DCCT).le traitement par pompe à insuline externe permet d'utiliser exclusivement de l'insuline rapide humaine, ou le plus souvent un analogue de l'insuline rapide humaine, et offre la possibilité d'une résorption plus régulière et plus modulable de l'insuline. Elle peut permettre d'améliorer simultanément l'équilibre glycémique global mesuré par HbA1c et la fréquence des hypoglycémies. Qu'il s'agisse d'injections multiples ou de pompe à insuline externe, le prérequis en termes de l'ASG est donc 4 à 6 mesures quotidiennes [82].

<b>5 injections</b>	Insuline analogue lent(Lantus ou Levemir)ou NPH matin et soir Et Analogue rapide(Humalog ou Novorapid ou Apidra) matin midi et soir, avant chaque repas
	Insuline NPH matin et soir Et Insuline rapide (Actaprid ou Rapide) matin midi et soir
<b>4 injections</b>	Insuline analogue lent (Lantus ou Levemir) le soir au coucher Et Analogue rapide (Humalog ou Novorapid ou Apidra) matin midi et soir
	Insuline NPH au coucher Et Insuline rapide (Actaprid ou Rapide) matin et midi et soir
	Insuline NPH matin et soir+insulinerapide matin et soir
	Insuline Mix (mélange de rapide et de lente) matin,midi et soir
<b>3 injections</b>	Insuline Mix (Actaprid ou Rapide) matin, midi et soir
	Insuline rapide (Actaprid ou Rapide) matin et midi Et Insuline Mix (mélange Humalog ou Novorapid ou Actaprid) matin et midi
<b>2 injections</b>	Insuline lente matin et soir
<b>1 injection</b>	Insuline lente au coucher, comprimés dans la journée
<b>1 injection</b>	Insuline mix avant le diner, comprimés dans la journée

**Tableau 5** : Différents schémas de l'insulinothérapie[83]

## **2.5-Administration de l'insuline :**

### **2.5.1-Dispositifs d'administration :**

#### **2.5.1.1-Stylos à insuline :**

Aujourd'hui, l'insuline n'est classiquement plus administrée à l'aide d'une aiguille et d'une seringue. À la place, différents types de stylos injecteurs ont été développés, le premier (NovoPen, NovoNordisk) ayant été mis sur le marché en 1985. Ces stylos, qui peuvent être soit préremplis (jetables), soit réutilisables, présentent différents avantages par rapport à l'utilisation de seringues et d'aiguilles[84]:

- ✓ Ils permettent un dosage simple, par des moyens analogiques ou numériques qui peuvent être adaptés par l'utilisateur. Par exemple, des stylos porteurs d'un grand cadran analogique ont été développés pour les personnes ayant une habileté réduite ou des difficultés d'apprentissage[84];
- ✓ Ces stylos sont légers et faciles à transporter[84];
- ✓ On peut les adapter à toutes sortes d'aiguilles très fines, adaptées aux différents types de corpulence, ce qui améliore l'efficacité des injections et limite la douleur[84].

Enfin, des dispositifs plus récents mémorisent les doses d'insuline administrées auparavant, tandis que d'autres équipements prévoient en plus un contrôle, bien pratique, de la glycémie.

Des études comparant les attitudes et les comportements de patients disposant de nouveaux équipements d'injection d'insuline suggèrent que des stylos bien conçus augmenteraient la perception de satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement, permettraient un dosage plus précis et amélioreraient l'adhésion au traitement. Par exemple, dans une étude réalisée pendant 20 semaines auprès de 21 patients ayant un diabète de type 2 récemment diagnostiqués, l'utilisation d'un stylo prérempli NovoLet réduit de manière significative le pourcentage d'HbA1c par rapport au traitement utilisant des seringues conventionnelles, les résultats suggèrent qu'il existe une meilleure adhésion au traitement avec le stylo [36]. Dans cette étude, tous les patients préféraient utiliser le NovoLet, mettant l'accent sur une administration plus rapide de l'insuline et une sélection plus facile de la dose à injecter. De plus, dans une étude comparative utilisant le FlexPen (NovoNordisk, contenant de l'insuline

aspart biphasique prémélangée), 74% des patients trouvaient que ce stylo permettait une meilleure adhésion au traitement que tous les autres procédés préremplis (11% pour le stylo Umulin d'Ellie Lilly et 0% pour l'OptiSet d'Aventis) [85].

Un stylo injecteur est un moyen simple d'injecter l'insuline, il est constitué d'une cartouche d'insuline située à l'intérieur du stylo, d'un dispositif permettant de régler la dose d'insuline à administrer et d'assurer l'injection de l'insuline[86]. Certains stylos ont l'avantage de pouvoir adapter plus finement les doses, la présélection de la dose est effectuée par rotation d'une bague ou d'un bouton-poussoir par palier de 1 unité[87].

Actuellement deux types de stylos injecteurs sont disponibles :

- ✓ les stylos rechargeables destinés à recevoir de l'insuline mis sur le marché sous forme de cartouches qui contiennent 3 mL d'insuline soit 300 UI,
- ✓ les stylos jetables pré remplis qui sont des médicaments ayant une AMM, conditionnés par boîte de 5 stylos contenant chacun 3 mL d'insuline. Ces stylos sont conçus pour une utilisation individuelle par le patient, dans le cadre d'une auto-administration SC.

→L'administration SC de l'insuline nécessite l'utilisation d'aiguilles. Ces aiguilles sont des articles stériles à usage unique. La longueur et le diamètre des aiguilles ont été considérablement réduits (12,7 à 4 mm / 0,23 à 0,36 mm), ce qui a permis aux patients d'effectuer des injections plus précises mais également d'améliorer leur confort.

Le stylo injecteur offre une utilisation pratique et facile[87].

### **2.5.1.2-Pompes à insuline**

En alternative aux injections discontinues sous-cutanées d'insuline humaine ou d'analogues de l'insuline, la possibilité de perfuser l'insuline en continu et en sous-cutané (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) existe depuis quelques années et commence à rencontrer une popularité croissante. Les dispositifs pour la CSII comportent actuellement un réservoir-pompe externe et une interface de contrôle informatisée connectée à un appareil de perfusion appliqué directement sur le corps du patient (par exemple au niveau de l'abdomen). Le dispositif de perfusion délivre en continu une faible quantité d'insuline humaine en sous-cutané par l'intermédiaire d'un cathéter ou d'une aiguille, selon un schéma programmé par l'utilisateur.

La pompe, qui se présente sous la forme d'un petit boîtier, est composée d'un microprocesseur alimenté par pile, qui permet de programmer exactement les doses d'insuline souhaitées. On y trouve également un réservoir pour l'insuline et une sortie par tubulure qui permet le transport de l'insuline jusqu'au site d'injection via un cathéter. La pompe possède également des systèmes d'alerte avec la vérification de la dose délivrée, un avertissement en cas de cartouche vide ou de pile faible. Cependant, le meilleur reflet du fonctionnement de la pompe reste le taux de glycémie.[53]

La pompe, qui est installée pour une durée de 4 ans, est portée sur soi en permanence mais peut quand même être retirée pour de courtes périodes afin de prendre une douche ou de permettre la baignade. Elle libère continuellement de l'insuline rapide mais permet également d'administrer si besoin des doses supplémentaires, sous forme de bolus, sur commande du patient. En effet, la pompe à insuline tente d'imiter le fonctionnement du pancréas en libérant des doses d'insuline tout au long de la journée, mais à la différence de l'organe, elle ne va pas ajuster la quantité administrée en fonction de la glycémie du patient. L'utilisateur doit donc quand même surveiller de près sa glycémie et son alimentation afin de programmer les doses au plus juste des besoins réels et éviter ainsi tout risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie[53].

Théoriquement, l'insuline aspart comme l'insuline lispro (analogues rapides) sont particulièrement concernées par ces dispositifs de CSII, dans la mesure où tout changement de débit de la pompe devrait se traduire par une modification de la concentration plasmatique d'insuline en un temps minimal. Les résultats d'études cliniques menées avec des analogues rapides de l'insuline administrés par CSII vont dans ce sens.

Une étude récente conduite pendant 16 semaines auprès de 146 patients souffrant d'un diabète de type 1 ayant au préalable été traités pendant 4 semaines avec de l'insuline humaine administrée par CSII a montré que l'utilisation d'insuline aspart, lispro ou humaine en CSII aboutit à un contrôle de la glycémie équivalent et à une fréquence d'épisodes hypoglycémiques similaire [88].

Même si la CSII permet de surmonter un certain nombre d'obstacles associés à l'injection d'insuline et peut permettre d'améliorer le contrôle de la glycémie, en particulier les concentrations d'insuline basale, ce dispositif n'est pas sans poser de problèmes. Le blocage ou la panne mécanique de l'appareillage sont notamment susceptibles d'entraîner la survenue d'une acidocétose ou d'une hypoglycémie. Ces systèmes sont également plus chers, requièrent un contrôle strict, seraient plus invasifs que les injections et font courir le risque d'une infection au site de perfusion. De façon intéressante, une étude a suggéré que l'insuline aspart serait plus adaptée au dispositif par CSII que l'insuline humaine, l'insuline aspart étant moins sujette à la cristallisation dans la pompe ou dans la tubulure distale [89].

La CSII traditionnelle est un exemple de système de perfusion en circuit ouvert; l'utilisateur doit pratiquer des contrôles répétés de la glycémie afin d'établir la quantité d'insuline à perfuser. Bien que ce type de système soit utile dans le traitement du diabète, le but ultime du traitement par l'insuline est de développer un mécanisme en circuit fermé, autorégulé par rétrocontrôle, qui puisse automatiquement réagir à toute modification de la glycémie (due à un apport ou une dépense calorique) en ajustant l'administration d'insuline. Des efforts visant à recréer un «pancréas artificiel» sont en cours, notamment en termes de recherche de détecteurs potentiels de glucose. Bien que le développement d'un tel dispositif en circuit fermé soit susceptible de révolutionner l'insulinothérapie, il faut noter que même ce type de technologie sophistiquée ne pourra vraisemblablement pas reproduire parfaitement un profil insulinémique diurne normal. Ainsi, il est probable que le système fonctionnera de manière réactive (c'est-à-dire décidera d'une augmentation d'insuline en réponse à un accroissement de la glycémie) plutôt qu'anticipée, à la manière d'un pancréas sain [84].

**Les pompes à insuline portables ou pompes extérieures** sont les plus courantes, ce sont des appareils discrets, de petite taille, faciles à programmer. Elles sont facilement amovibles, se clipsent et se déclipsent à volonté. Elles sont aussi étanches et résistantes aux chocs. Elles peuvent se porter à la ceinture comme un téléphone portable ou se ranger dans un sac. Cette pompe contient une réserve en insuline que le patient devra remplir selon un procédé spécifique pour chaque fabricant de pompe à partir de flacons d'insuline. L'administration



d'insuline se fait par l'intermédiaire d'un petit cathéter implanté sous la peau, qui est changé tous les 3 jours.

Le patient a une plus grande liberté en ce qui concerne les horaires de repas, car les bolus sont réalisés aux heures souhaitées par le diabétique. De nombreux tests de glycémie (6 à 7 tests par jour) doivent être réalisés pour définir les doses d'insuline à administrer. Pour un traitement réussi, le patient sous pompe doit être formé et parfaitement autonome pour l'adaptation des débits et bolus en fonction des horaires et des apports en glucides des repas, de son niveau d'activité physique et des résultats de l'autosurveillance glycémique.[87]

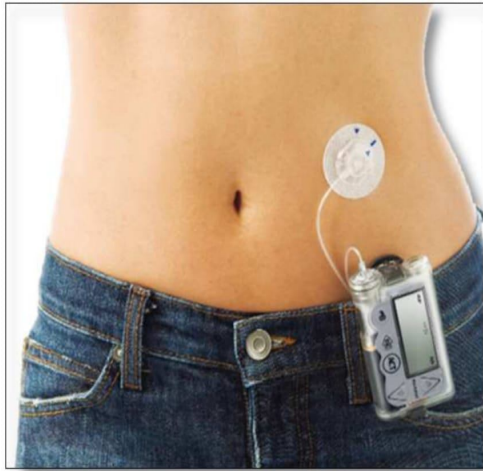


Figure12 :pompe à insuline portable

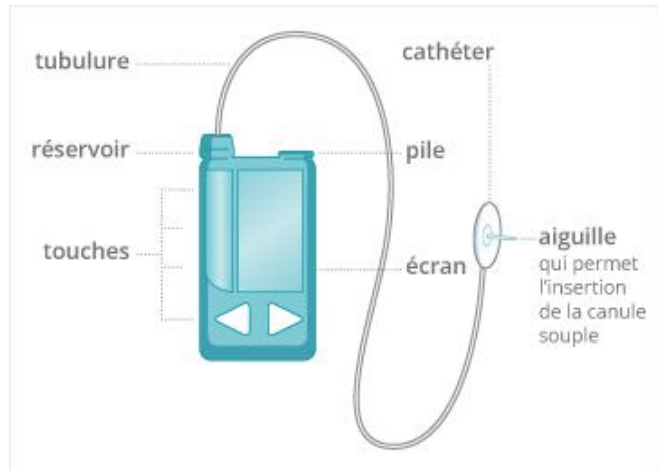


Figure 13 : composantes d'une pompe à insuline[90]

## LA POMPE A INSULINE



### • Comment ça marche ?

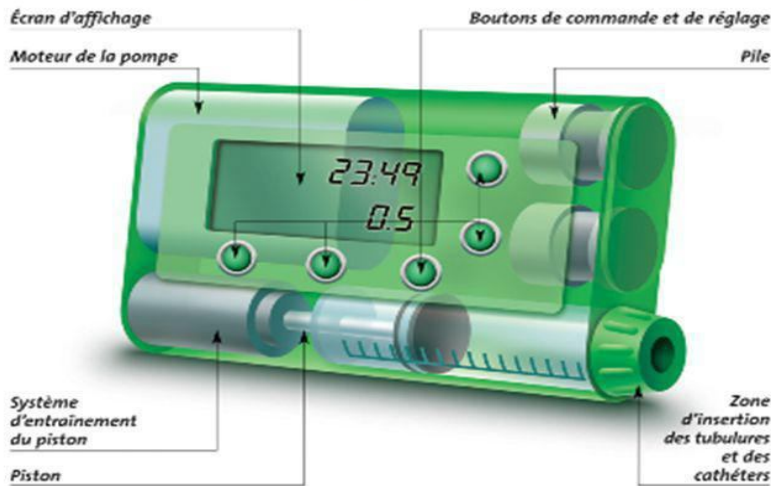


Figure 14 : Fonctionnement d'une pompe à insuline[91]

**Les pompes à insuline implantables ou pompes internes** nécessitent une opération pour implanter un boîtier à l'intérieur de l'abdomen. L'insuline est ensuite sécrétée dans l'organisme à partir de ce boîtier, avec une télécommande extérieure gérée par le patient qui communique avec le boîtier par ondes radio. Le matériel se présente sous la forme d'un petit disque en titane.

Le réservoir d'insuline doit être rempli toutes les 6 à 8 semaines de façon stérile à l'hôpital.[87]

L'avantage de cette pompe implantée par rapport aux pompes externes est de ne plus être visible.

Certaines de ces pompes peuvent être couplées à un capteur de glucose capable de mesurer la glycémie instantanément et d'adapter automatiquement le débit de la perfusion en insuline[87].

Ces dispositifs implantables ou dans ces systèmes, la pompe à insuline est implantée sous la peau et connectée à un cathéter qui délivre l'insuline classiquement par voie intrapéritonéale (une administration intraveineuse peut aussi être employée [92]). La programmation de l'appareil est assurée par le biais d'un appareil de télémessure et la pompe est remplie de façon transcutanée toutes les 4 à 12 semaines, en fonction de la dose journalière d'insuline; ce dispositif est plus pratique pour le patient qui a moins besoin d'intervenir sur le système. Des études ont montré que ces dispositifs permettent d'obtenir un contrôle de la glycémie au moins aussi satisfaisant que les systèmes traditionnels d'injection d'insuline en sous-cutané. Une plus faible variabilité et une meilleure qualité de vie ont également été rapportées. Une amélioration du mécanisme des pompes reste néanmoins nécessaire, des essais cliniques ayant révélé un taux assez élevé de délivrance insuffisante d'insuline, résultant typiquement d'une obstruction du cathéter. Des réactions inflammatoires localisées ont également été rapportées. À condition de résoudre ces problèmes, les dispositifs de pompes implantables devraient probablement être une réussite chez certains patients, malgré leur coût financier supplémentaire. De plus, ces systèmes implantables pourraient à terme être couplés à un mécanisme de mesure de la glycémie afin de créer un système implantable en circuit fermé. [84]

### **2.5.1.3-Dispositifs d'administration par inhalation**

La possibilité d'administrer l'insuline par voie pulmonaire a pour la première fois été suggérée en 1925 et a été étudiée de manière importante dans les années récentes. Pour être cliniquement viable, cette voie d'administration par inhalation doit répondre à différents critères. Premièrement, le système doit délivrer l'insuline profondément dans les poumons, afin de limiter les dépôts dans la bouche et dans le tractus respiratoire supérieur. Atteindre ce but dépend essentiellement de la taille des particules obtenues par le système aérosol, les particules les plus larges ayant tendance à précipiter dans les membranes muqueuses et donc à être avalées, les particules les plus petites étant susceptibles d'être exhalées. Les recherches suggèrent que la taille idéale des particules devrait se situer entre 2 et 5  $\mu\text{m}$ .

Deuxièmement, le système doit permettre de délivrer de façon reproductible une quantité suffisante d'insuline, en contournant les obstacles liés aux variations inter- et intra-individuelles dans la manière de respirer. Des dispositifs tels que AERx (NovoNordisk/Aradigm) et Exubera (Pfizer/Aventis) semblent répondre à ces critères; les essais cliniques préliminaires à leur commercialisation sont actuellement sur le point d'être achevés. Exubera est un système mécanique utilisant de l'insuline en poudre activée par un facteur déclenchant la formation d'un nuage d'insuline dans le compartiment principal du système d'administration. Une inspiration profonde permet alors d'inhaler l'insuline au niveau des poumons, où elle pénètre dans la circulation sanguine à travers la paroi alvéolaire. À l'inverse, le Diabetes management system AERx est un dispositif électronique utilisant de l'insuline en solution. Ce dispositif contient des systèmes permettant un ajustement de l'amplitude respiratoire et un contrôle de facteurs environnementaux, tels que la température, afin d'assurer une inhalation de quantités précises d'insuline. L'AERx permet également, mieux que l'Exubera actuellement, une graduation plus fine des doses d'insuline délivrées[84].

Des études ont montré que l'administration d'insuline par ce type de systèmes permet de réduire le délai d'apparition de l'activité, le pic étant atteint 5 à 60 minutes après l'inhalation, l'activité persistant 5 à 9 heures selon la dose. Ce type de profil devrait rendre l'insuline inhalée particulièrement indiquée pour une utilisation en préprandial. De fait, dans une étude

récente menée auprès de patients souffrant d'un diabète de type 2, comparant l'administration d'insuline en préprandial soit en sous-cutané, soit par inhalation (AERx), conjointement avec une injection d'insuline NPH au coucher, on retrouvait dans les deux groupes une diminution similaire d'HbA1c au bout de 12 semaines (0,8% et 0,7% pour l'AERx et l'insuline humaine, respectivement [43]. La glycémie à jeun était significativement plus faible dans le groupe « AERx » par rapport au groupe « sous-cutané » (8,9 contre 10,8 mM, respectivement,  $p = 0,01$ ), sans que soit observée une augmentation du risque d'hypoglycémie. En fait, le nombre total d'événements d'hypoglycémie était même plus faible dans le groupe «AERx» ( $n = 151$ ) que dans le groupe «sous-cutané» ( $n = 211$ ), sans toutefois que cette différence soit significative. La thérapie par l'insuline inhalée était bien tolérée, et beaucoup de patients ont choisi de la continuer à l'issue des essais. Ce type de dispositifs ne convient toutefois pas à tous les patients, notamment aux fumeurs[84].

Il a fallu attendre 2014 pour que l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration) autorise la commercialisation d'une nouvelle insuline administrée par voie inhalée, grâce à une grande inspiration comme dans le cas des médicaments traitant l'asthme. Indiquée chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2, l' Afrezza® est une insuline de courte durée d'action qui a été développée par le laboratoire MannKind Corporation, mais qui va maintenant nécessiter le soutien d'un laboratoire pharmaceutique plus important pour pouvoir assurer la production à grande échelle.

La membrane alvéolo-capillaire des poumons offrent une vaste surface permettant d'importants échanges entre le milieu extérieur et le compartiment sanguin (100 à 120 m<sup>2</sup> de surface alvéolaire pour 70 à 80 m<sup>2</sup> de surface sanguine). De plus, cette membrane fine ( $\leq 2 \mu\text{m}$ ) très vascularisée et comportant très peu d'enzymes est particulièrement propice à l'absorption de l'insuline inhalée en lui permettant une diffusion rapide dans le sang, au moins similaire aux analogues rapides administrés en sous-cutanée. Cette voie non invasive est aussi très facile d'accès.

La majeure partie de la dose inhalée n'atteint donc jamais le poumon et environ 15% de la dose totale se retrouve dans le sang.

Comme les autres modes d'administration esquissés ci-dessus, la voie nasale est attractive en raison de son côté pratique. Les recherches en la matière n'ont hélas pas rencontré de succès, les études montrant que l'administration par voie nasale ne permettait que faiblement d'améliorer la glycémie postprandiale. Cet échec à développer un dispositif efficace a été attribué à différentes raisons. La faible surface de la muqueuse nasale, notamment, limite l'absorption. De plus, la biodisponibilité de l'insuline est soumise à une variabilité intra- et inter-individuelle considérable, probablement en raison des quantités de mucus produites. Pour ces différentes raisons, les dispositifs d'administration de l'insuline par voie nasale ne sont plus en développement [84].

#### **2.5.1.4-Administration par voie orale**

Le fait de pouvoir délivrer de l'insuline par voie orale, particulièrement sous forme de comprimé, est particulièrement séduisant, non seulement par son côté pratique, mais aussi parce que l'insuline ingérée doit passer directement par le foie, ce qui devrait la rendre plus « physiologique » (physiologiquement, l'insuline est sécrétée dans la veine porte). L'administration orale d'insuline rencontre hélas de nombreux problèmes liés à sa protéolyse dans l'estomac et à sa faible absorption directe en raison d'un défaut de systèmes sélectifs de transport de l'insuline dans la paroi intestinale. La variabilité dans la dégradation de la capsule enrobant l'insuline constitue également un obstacle. Cela explique que les efforts de développement d'une insuline administrable par voie orale aient jusqu'ici échoué. Une insuline sous forme de nébulisateur, destinée à être absorbée à travers la muqueuse buccale, pourrait être prometteuse, mais seulement si l'on utilise des agents facilitants tels que la lécithine de soja et le propanediol [84].

#### **2.5.1.5-Injection en sous cutanée**

Les seringues à insuline :

A l'origine, l'insuline s'injectait avec des seringues en verre, qu'il fallait stériliser, plus tard sont apparues les seringues en matériel plastique, jetables après utilisation. Quelques diabétiques utilisent encore les seringues, qui leur permettent de mélanger facilement une insuline lente et une insuline rapide pour une seule injection avec des doses personnalisées.

Pour d'autres la seringue est rassurante car elle permet de visualiser exactement les doses injectées. Ces seringues sont graduées directement en unités d'insuline [93].

Elles présentent cependant des inconvénients, comme le risque d'erreur dans la prise des doses en cas de formation de bulles d'air, de mauvais prélèvement dans le flacon, et d'une mauvaise lisibilité des graduations qui sont très fines[87].

- Les injections d'insuline
- Le site de l'injection peut être[94] :
  - l'abdomen, au niveau de la partie péri-ombilicale, en évitant les parties les plus latérales où le tissu est plus mince ;
  - la partie supéro-externe des cuisses ;
  - la partie inféro-postérieure et latérale des bras ;
  - la partie supéro-externe des fesses, facilement accessible et éloignée du nerf sciatique (zone privilégiée quand l'injection est pratiquée par un tiers car le tissu sous-cutané y est abondant).
- Les zones à éviter sont :
  - des localisations présentant des lipodystrophies (bosses ou creux lié une répartition anormale de la graisse) dans lesquelles l'absorption est aléatoire ;
  - l'abdomen en cas de grossesse.[94]
- L'injection doit être réalisée dans le tissu sous-cutané profond et non dans le muscle (accélération de la cinétique, risque d'hypoglycémie, de douleur et d'hématome) ou dans le derme (reflux de l'insuline), ce qui rend nécessaire l'utilisation d'une longueur d'aiguille adaptée[94].
- L'injection dans le tissu sous-cutané implique de maîtriser la technique du pli ou de modifier l'angle pour diminuer le risque d'injection intramusculaire. Un bon pli sous-cutané est effectué avec le pouce, l'index et le majeur : ceci permet de soulever le derme et le tissu sous-cutané sans saisir le muscle[94].

L'injection est réalisée à 90°, le pli étant relâché après le retrait de l'aiguille pour ne pas risquer d'injection intramusculaire.

Les injections avec des aiguilles de 12,5 mm sont réalisées sans pli avec un angle d'injection à 45° ou à 90° au niveau des fesses selon le choix du patient.

Le pli associé à un angle de 45° est recommandé en pédiatrie[94].

- La profondeur de pénétration de l'aiguille dépend de trois critères[94] :
  - pli ou pas pli ;
  - angle d'injection ;
  - longueur de l'aiguille.

Depuis la commercialisation d'aiguilles courtes (5 mm), les injections sans pli à 90° sont possibles mais il ne faut pas appuyer fortement le stylo contre la peau car, là encore, un risque d'injection intramusculaire existe[94].

- Une rotation des différents sites d'injection est primordiale au sein d'une même zone : il convient de ne pas piquer deux fois de suite au même endroit (le respect d'un intervalle de 1 cm dans toutes les directions permet d'éviter la formation de lipodystrophie).

Les schémas d'insulinothérapie comportent au moins quatre injections, d'où l'importance de changer de sites en respectant un schéma "même zone, même heure" qui permet une rotation simple à suivre, par exemple :

- le bras le matin ;
- l'abdomen à midi ;
- la cuisse le soir ;
- les fesses au coucher.

Il ne faut pas oublier que la vitesse d'absorption de l'insuline peut varier en fonction de la région : abdomen, bras, cuisse et fesses (de la meilleure à la moins performante). L'abdomen est privilégié lors de l'injection d'insuline rapide, les cuisses ou les fesses pour celle d'insulines d'action plus longue. Il est déconseillé de procéder à l'injection dans un membre qui réalise un exercice physique (par exemple, la cuisse avant d'aller courir [94].

- Des précautions doivent être respectées avant l'injection[94] :



- un examen attentif préalable du site est indispensable pour détecter d'éventuelles anomalies (lipodystrophie, rougeur ou infection) et éventuellement changer d'option ;
- la remise en suspension des insulines laiteuses, NPH (Neutral Protamin Hagedorn) et prémélangées se réalise en roulant le flacon entre les mains dix fois et en agitant lentement dix fois avant d'effectuer un contrôle visuel ;
- l'aiguille peut ensuite être vissée, une compatibilité aiguille/stylo s'imposant (les aiguilles BD™ sont compatibles avec tous les stylos). La recommandation est d'utiliser un stylo par patient afin d'éliminer le risque de contamination croisée d'un sujet à l'autre.[94]

## **2.6-Complications cutanées de l'insulinothérapie :**

### **2.6.1 Lipoatrophie insulinique**

La lipoatrophie insulinique consiste en une perte de tissu adipeux aux sites d'injection du médicament. Autrefois fréquente, atteignant 25 à 50 % des patients, elle ne touchait plus que 10 % environ des diabétiques utilisant les insulines humaines. Elle est devenue exceptionnelle par l'emploi d'insuline recombinante [95].

Lorsqu'elle survient, la lipoatrophie se manifeste au cours des 6 à 24 premiers mois de traitement. Des dépôts d'IgM, de complément et de fibrine sont présents au pourtour de la plage de lipoatrophie[95].

### **2.6.2 Lipohypertrophie insulinique**

La lipohypertrophie insulinique correspond à une accumulation excessive de tissu adipeux au site des injections du médicament. Il s'agit de la complication cutanée qui reste la plus fréquente. Ces dernières années, sa prévalence a diminué avec l'introduction des insulines hautement purifiées. Elle est inférieure à 30 % chez les diabétiques de type I, et est réduite à moins de 5 % chez les diabétiques de type II. Les sujets atteints sont le plus souvent jeunes, de masse corporelle faible, débutant une insulinothérapie et répétant les injections au même site cutané de l'abdomen.

La lipohypertrophie résulte de l'effet lipogénique de l'insuline. La vascularisation est réduite

à ce site, ce qui altère la résorption de l'insuline si les injections sont encore réalisées à ce niveau .[95]

### **2.6.3 Réactions allergiques à l'insuline**

Il y a une vingtaine d'années, près de la moitié des patients présentaient des réactions cliniques allergiques aux sites d'injection de l'insuline.

Cette fréquence a considérablement diminué depuis l'utilisation des insulines purifiées.

Cependant, la majorité des patients présentent toujours des anticorps sériques contre l'insuline, mais à des taux très bas et sans conséquence clinique identifiable. Moins d'un individu pour 10.000 souffre d'une manifestation allergique systémique à l'injection d'insuline. Les composants qui ont été incriminés dans les réactions allergiques aux injections d'insuline sont nombreux[95].

### **2.6.4 Abscesses infectieux sous-cutané**

Le problème des abscesses cutanés est rare aux sites d'injection d'insuline. Cette complication reste cependant la plus fréquente cause d'arrêt d'un traitement par pompe à insuline (16). L'infection est souvent bactérienne, streptococcique ou staphylococcique.

Une infection fongique, particulièrement par un zygomycète tel que *Mucor* spp, est également possible [95].

### **2.6.5 Réactions cutanées idiosyncrasiques**

Le siège d'injection d'insuline peut être marqué de petites suffusions sanguines sans conséquence.

Une hyperpigmentation mélanique peut aussi se développer, pouvant évoquer la possibilité d'un acanthosis nigricans [95].

L'insuline est une protéine qui peut être à l'origine de dépôts de fibrilles d'amyloïde.

Une amyloïdose cutanée localisée aux sites d'injection peut ainsi se développer. L'absorption de l'insuline est alors diminuée si elle continue à être injectée à cet endroit.[95]

### **2.6.6 Troubles de perméabilité transcapillaire**

L'initialisation de l'insulinothérapie et des modifications importantes de dosage peuvent être à l'origine d'un accroissement de la perméabilité transcapillaire. Il en résulte un œdème

périphérique avec prise de poids. Des réactions plus sévères sont possibles, incluant un œdème rétinien, une ascite et une décompensation cardiaque[95].

## **2.7- Gestion des déchets d'administration**

Le patient diabétique doit rassembler, dans un conteneur ou une bouteille en plastique, l'ensemble de ses déchets (aiguilles souillées suite aux autocontrôles ou aux injections d'insulines, bandelettes salies suite aux glycémies). Le pharmacien peut lui donner un conteneur obtenu gratuitement auprès des fournisseurs. Le délai de stockage ne doit pas dépasser 3 mois et 5 kg de déchets. Une nouvelle filière de collecte est mise en place avec pour mission de distribuer, récupérer et traiter les collecteurs. Le coût est à la charge des industriels de la santé[94].

## **2.8-Surveillance de l'insulinothérapie :**

### **2.8.1-Surveillance générale :**

#### **2.8.1.1 Surveillance clinique**

La surveillance clinique consiste en le diagnostic des complications du diabète et la prévention contre ces dernières.

#### **2.8.1.2 Surveillance biologique**

##### **✦ L'hémoglobine glyquée HbA1c :**

Si le diagnostic de diabète sucré repose sur la glycémie à jeun et non l'hémoglobine glyquée, les objectifs glycémiques, autrement dit les seuils au-delà desquels il est légitime ou souhaitable de modifier le traitement, doivent s'exprimer par l'hémoglobine glyquée mieux que par la glycémie, à jeun et/ou post prandiale. Les critères de diagnostic et de surveillance ne sont donc pas les mêmes[96].

Les principaux arguments pour choisir l'hémoglobine glyquée comme paramètre la surveillance du contrôle glycémique sont les suivants

- L'HbA<sub>1c</sub>, reflète le niveau glycémique sur 3 mois, n'est pas sujette à des variations au jour le jour comme peut l'être la glycémie, qui dépend d'une part de l'alimentation les jours précédant la mesure. Il convient néanmoins de relativiser cette variabilité de la glycémie : sous réserve qu'il n'y ait pas eu de modification diététique juste avant la mesure, la glycémie moyenne est généralement assez stable d'un jour à l'autre chez le

diabétique de type 2. Des « équivalences » entre HbA<sub>1c</sub> et glycémie à jeun peuvent donc être proposées.

- La variabilité intrinsèque de la mesure d'HbA<sub>1c</sub> dans les valeurs d'intervention (6-8 %) est moindre que celle de la glycémie.
- Surtout, les grandes études prospectives, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) et United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)... [97-99] ont utilisé l'HbA<sub>1c</sub> comme le paramètre de référence du contrôle glycémique vis-à-vis du risque des complications spécifiques et macrovasculaires : autrement dit, ces études ont défini des seuils d'HbA<sub>1c</sub> (et non de glycémie) validés vis à vis du risque de complications.

**✦ Suivi du malade Consultation tous les 3 mois [100]**

- Vérifier le poids, la tension artérielle
- Examen clinique complet (pieds+++)
- Contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub>)
- Observance du traitement

**✦ Bilan au moins une fois par an[100] :**

- Examen clinique approfondi, avec mesure de l'IMC et de la pression artérielle
- Recherche de lésions de macro-angiopathie
- Examen des pieds
- Recherche de signes de neuropathie
- Fond d'œil
- Protéinurie
- Excrétion urinaire d'albumine (microalbuminurie)
- Fonction rénale (créatinine sérique, clairance de la créatinine)
- Vérification de la qualité du contrôle métabolique (hémoglobine glyquée, auto surveillance de la glycémie à domicile)

- Lipidogramme
- ECG D'autres examens sont indiqués en fonction de l'évolution de la maladie (voir complications).

### **2.8.2-Autosurveillance :**

L'autosurveillance glycémique s'est largement développée depuis une vingtaine d'années et est considérée comme indispensable à l'insulinothérapie. Les recommandations de l'ALFEDIAM (Société Francophone du diabète) et de l'ADA (American Diabetes Association) indiquent la nécessité pour le diabétique de type 1 de pratiquer quotidiennement plus de 4 mesures de glycémies capillaires, idéalement 4 à 6. L'utilisation efficace de ces résultats s'appuie sur plusieurs paramètres : la définition claire d'objectifs glycémiques, la mise en œuvre d'un schéma d'insulinothérapie intensifiée (3 ou 4 injections par jour ou pompe à insuline externe) et l'apprentissage d'une stratégie d'adaptation adéquate du traitement. La mise à disposition des analogues d'insuline rapide et les analogues de durée d'action prolongée est un réel progrès dans la diversité de ces schémas. L'encadrement de l'ASG simple au véritable autocontrôle du diabète. C'est un pré-requis indispensable à l'obtention durable de résultats métaboliques satisfaisants.

#### **2.8.2.1 Historique de l'ASG :**

L'autosurveillance glycémique (ASG) a débuté il y a seulement cinquantaines d'années. Jusqu'alors, l'équilibre métabolique était évalué par une mesure qualitative de la glycosurie, pâle reflet de la glycémie et souvent peu fiable. Les bandelettes colorimétriques sont les premiers contrôles semi-quantitatifs de la glycémie, puis à la fin des années 70 apparaissent les lecteurs par photométrie. Leur usage est initialement réservé au personnel soignant, mais rapidement, grâce à l'amélioration de la maniabilité, ils se démocratisent et deviennent l'outil indispensable de l'ASG par le patient. Les avancées technologiques permettent de développer la mesure photométrique, mais également celle, plus récente, de la méthode par électrochimie. Les années 90 sont marquées par la miniaturisation des lecteurs, la diminution du temps de réaction et de lecture, la simplification du prélèvement et du dépôt du sang capillaire. Parallèlement, bien que le souci de précision et d'exactitude soit au centre des réflexions dès

le début de l'ASG, les recommandations des sociétés savantes n'apparaissent qu'à la fin des années 80. Il faudra attendre encore 10 ans avant que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'AFSSAPS, impose un contrôle des lecteurs avant leur mise sur le marché. Peu de lecteurs, au vu de la littérature, remplissent les critères de fiabilité des sociétés savantes à la fin des années 90, malgré l'engouement technologique. Enfin, la sécurité d'utilisation des lecteurs, notamment lors de l'usage partagé, est récemment remise en cause et fait l'objet de précautions d'emploi très strictes édictées par l'AFSSAPS.[101]

### **2.8.2.2-Objectifs de l'autosurveillance glycémique**

L'étude du DCCT a montré que l'obtention d'un équilibre glycémique optimal attesté par l'HbA1c, marqueur global de la glycémie moyenne, diminuait de façon significative l'incidence et l'aggravation des complications dégénératives du diabète. C'est une prise en charge globale du patient, reposant, non seulement sur une intensification du schéma d'insulinothérapie, mais aussi une diététique et une activité physique adaptée, des contacts fréquents avec l'équipe soignante et une ASG pluriquotidienne, qui a permis d'obtenir ces résultats. L'ajustement des doses des patients recevant une insulinothérapie intensive (par 3 ou 4 injections quotidiennes d'insuline ou par pompe) était réalisé sur la base d'au moins 4 contrôles de glycémies capillaires par jour et une glycémie nocturne par semaine, et sur la prise en compte des apports alimentaires et de l'activité physique. Les objectifs glycémiques étaient les suivants : entre 0,70 g/l et 1,20 g/l en préprandial, inférieur à 1,80 g/l en postprandial, supérieur à 0,65 g/l la nuit.

Il est impossible de se maintenir de façon durable à ces niveaux sans se soumettre à un contrôle régulier des glycémies capillaires. C'est la raison pour laquelle l'ALFEDIAM et l'ADA recommandent, pour les diabétiques de type 1, la réalisation d'au moins 4 glycémies capillaires par jour. L'ADA fixe des objectifs glycémiques et des seuils d'intervention thérapeutique, en ne reprenant cependant pas la notion de glycémie postprandiale.

De fait, il est plus difficile pour les patients de s'astreindre à des contrôles après les repas, et il est communément admis que les diabétiques de type 1 contrôlent leur glycémie généralement 3 fois par jour, avant chacun des repas. Ceci n'est probablement pas suffisant pour obtenir un équilibre glycémique optimal. L'absence de contrôles postprandiaux risque de

faire méconnaître des périodes de déséquilibre glycémique, et d'induire, par manque d'information, des ajustements erronés de l'insulinothérapie. Si l'objectif glycémique postprandial dans le DCCT était inférieur à 1,80 g/l, l'avènement depuis lors des analogues de l'insuline de durée d'action brève doit permettre d'être plus exigeant. En effet, la cinétique de ces insulines permet de viser un objectif inférieur à 1,60, voire 1,40 g/l, 90 minutes ou 2 heures après le repas, avec un moindre risque d'hypoglycémies postprandiales tardives que lors de l'utilisation d'insulines rapides humaines.

Ces objectifs glycémiques sont à moduler en fonction des circonstances : plus rigoureux pendant la grossesse, plus souples quand l'équilibre glycémique de départ, très éloigné de la normoglycémie, impose des étapes. Chez certains patients, exposés au risque d'hypoglycémies sévères ou présentant de très fréquentes hypoglycémies, la remontée temporaire des objectifs glycémiques participe à une « rééducation » à la perception des hypoglycémies. Si les résultats du DCCT ont souligné le risque d'hypoglycémies sévères chez les sujets soumis à un traitement intensifié, d'autres études, notamment du groupe de Düsseldorf, ont démontré qu'une prise en charge associant traitement intensifié et programme d'éducation permet d'obtenir simultanément une réduction du taux d'HbA1c et de la fréquence des hypoglycémies sévères. On peut en conclure que le risque accru d'hypoglycémies n'est pas une conséquence inéluctable de l'insulinothérapie intensifiée.

Au-delà de l'autosurveillance pluriquotidienne « de base », il est recommandé pour les patients diabétiques de type 1 de vérifier leur glycémie en cas de suspicion d'hypoglycémie, en insistant sur les périodes ou les circonstances favorisant l'hypoglycémie (fin de matinée, effort physique...) et sur les circonstances rendant l'hypoglycémie dangereuse (conduite automobile). Il est également recommandé d'intensifier la surveillance en cas de maladie intercurrente. Ceci soulève le problème de la surveillance de la cétonurie (ou de la cétonémie), indispensable en cas d'hyperglycémie majeure.

Les contraintes liées à l'ASG sont probablement plus lourdes que le traitement insulinaire en lui-même, et l'adhésion est difficile à maintenir à long terme. Après la fin du DCCT, les patients du groupe initialement intensif, suivis ensuite en routine pendant 4 ans, ont vu leur

HbA1c augmenter progressivement de 7 à 8 %, alors que dans le même temps plus de la moitié d'entre eux diminuait la fréquence de leur ASG en dessous de 4 contrôles par jour .

On peut imaginer que le relâchement de l'autosurveillance a contribué à la détérioration de l'équilibre, même si d'autres facteurs interviennent certainement[82].

### **2.8.2.3-Relation entre la fréquence de l'ASG et l'équilibre glycémique :**

L'impact de l'ASG sur l'équilibre global du diabète est difficilement dissociable d'autres éléments de renforcement de la prise en charge des patients. Quoiqu'il en soit, plusieurs études démontrent l'existence d'une relation inverse entre la fréquence de l'ASG et le taux d'HbA1c. Dès 1982, Schiffrin *et al.* démontraient, dans une étude en *cross over* chez 21 diabétiques de type 1 traités par injections multiples ou par pompe, qu'un meilleur équilibre glycémique était obtenu au cours de la période de surveillance intensive (5 à 7 contrôles par jour) qu'au cours de la période de surveillance plus lâche. D'autres études confirment le lien direct entre la pratique d'une autosurveillance soutenue et la qualité de l'équilibre glycémique, chez l'adulte et chez l'enfant. Ces résultats sont observés en général pour une fréquence d'ASG d'au moins 4 contrôles par jour, ce qui souligne à nouveau l'utilité de ne pas se limiter à la surveillance des glycémies préprandiales.

D'autres études, cependant, n'observent aucun bénéfice en termes d'équilibre glycémique avec la pratique de l'ASG. Ceci indique clairement que l'autosurveillance en elle-même, si elle n'est pas accompagnée d'une démarche éducative favorisant son utilisation pertinente et l'ajustement des doses d'insuline, ne suffit pas à améliorer l'équilibre glycémique. Ainsi, une étude multicentrique allemande a démontré, dans une population de 697 diabétiques de type 1, que la fréquence de l'ASG, intégrée à un programme d'éducation au traitement intensifié, est l'un des prédicteurs de la qualité de l'équilibre glycémique à long terme (HbA1c à 1, 2 et 3 ans).

L'équilibre ne peut donc être obtenu et maintenu qu'au prix d'une autosurveillance soutenue, associée à la mise en œuvre de méthodes éducatives orientées vers l'utilisation pratique des données obtenues, non seulement en termes d'adaptation des doses d'insuline, mais aussi de gestion de l'alimentation et de l'activité physique[82].



#### **2.8.2.4-Stratégies d'adaptation du traitement**

La maîtrise de l'ajustement du traitement nécessite, nous l'avons vu, l'obtention d'informations assez complètes (4 à 6 glycémies capillaires par jour), des objectifs glycémiques clairement précisés et la combinaison judicieuse des différentes méthodes d'adaptation.

La principale méthode d'adaptation est la méthode rétroactive. Elle consiste à analyser les résultats des jours précédents pour prendre une décision. Ainsi, dans les schémas d'insulinothérapie intensifiée avec 3 ou 4 injections d'insuline par jour, les doses d'insuline rapide ou d'analogue rapide injectées avant les repas seront adaptées en fonction des glycémies postprandiales obtenues les jours précédents, les doses d'insuline intermédiaire ou lente seront quant à elles adaptées en fonction des glycémies préprandiales et nocturnes des jours précédents. De la même façon, *bolus* et débits de base seront adaptés pour les patients traités par pompe à insuline.

La méthode anticipatoire consiste à adapter de façon prévisionnelle la dose d'insuline en fonction d'événements à venir (repas différent, activité physique). Enfin, la méthode compensatoire consiste à ajuster la dose d'insuline rapide sur la glycémie du moment. Si les glycémies ne sont pas surveillées régulièrement en période postprandiale, la tentation est grande de se limiter à cette technique d'adaptation, au risque d'induire une instabilité des résultats.

L'insulinothérapie fonctionnelle est une stratégie particulière de gestion de l'insulinothérapie intensifiée. Sur la base d'une ASG soutenue, elle consiste, après détermination des besoins de base, à ajuster à chaque repas la dose d'insuline rapide en fonction de plusieurs paramètres : quantité de glucides, activité physique, glycémie instantanée, analyse rétrospective sur les jours précédents . Au prix d'un apprentissage rigoureux, cette technique autorise une plus grande liberté dans les horaires et la composition des repas.[82]

#### **2.8.2.5-Dispositifs de réalisation de l'autosurveillance glycémique : LGC**

Les dispositifs de réalisation de l'ASG comprennent des autopiqueurs assurant le prélèvement capillaire, un lecteur de glycémie capillaire ainsi que le consommable nécessaire .[102]

## ✦ Autopiqueurs :

### ▪ Définition :

Un autopiqueur est un dispositif médical de prélèvement sanguin capillaire.

Il permet d'obtenir une goutte de sang au niveau du bout du doigt en vue d'effectuer une mesure glycémique. Il a pour principe de fonctionnement l'activation d'une lancette lors de la ponction de la peau afin d'obtenir un échantillon de sang.[102]

Généralement un autopiqueur est constitué d'un support à lancette, d'un boîtier et d'une lancette qui se déplace et pique la peau en suivant un mouvement rapide et linéaire, elle applique une légère pression qui réduit considérablement la douleur au niveau du site de prélèvement.

Une lancette est une fine aiguille, insérée dans un stylo autopiqueur, piquant légèrement la peau pour permettre d'avoir une goutte de sang. Sa réutilisation abîme plus rapidement les tissus de la peau, d'où l'intérêt de la changer après chaque utilisation. Il existe différentes taille de lancettes s'adaptant ainsi à divers types de peaux, qu'elles soient fines ou épaisse.[102]

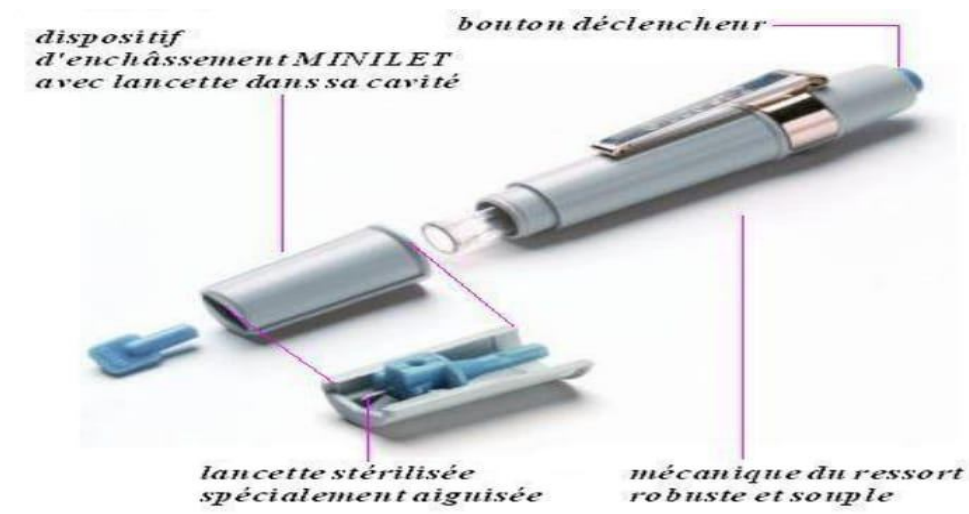


Figure15 : Différents compartiments d'un autopiqueur[103]

### ▪ Types d'autopiqueurs :

Il existe sur le marché deux types d'autopiqueurs :

▪ **Les autopiqueurs rechargeables :**

Les autopiqueurs à lancettes jetables sont les plus courants. Sous forme de mince boîtier ou de stylo, ils sont munis d'un ressort qui déclenche la pénétration de la lancette. Leur embase permet de régler la profondeur de pénétration (généralement entre 0,5 mm et 2,5 mm) selon l'épaisseur de la peau et le site de prélèvement. La lancette est à usage unique et s'éjecte au moyen d'un bouton-poussoir. Elle doit être remplacée à chaque utilisation. Il est possible pour certains appareils de modifier la force de propulsion de la lancette, facilitant la formation de la goutte de sang [102].

▪ **Les autopiqueurs à usage unique :**

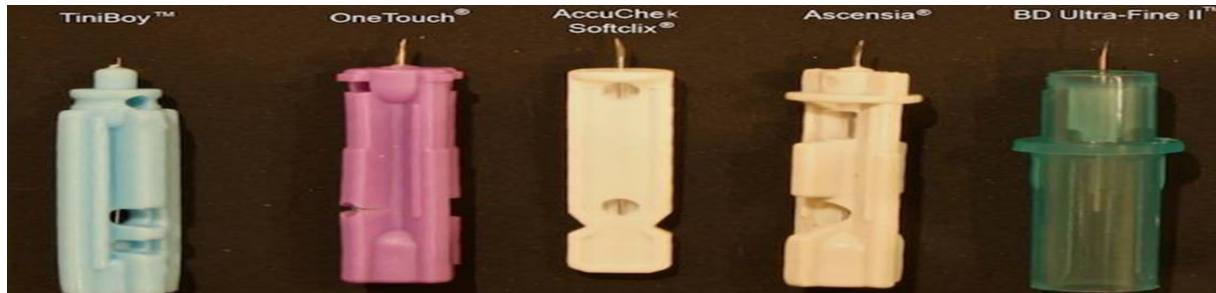
Ces autopiqueurs jetables comportent une lancette incorporée, généralement auto-rétractable de façon irréversible après l'incision capillaire, rendant impossible toute réutilisation. Parce qu'ils évitent tout risque de contamination croisée, ils sont souvent utilisés par les professionnels en milieu hospitalier lors d'usage partagé de lecteur de glycémie et lors des actions de dépistage en pharmacie [102].

▪ **Précautions d'emploi : [104]**

- L'utilisation d'un autopiqueur requiert le respect de plusieurs étapes :

- ✦ Le lavage des mains s'effectue au savon pour ne pas fausser la mesure avec de l'alcool, des antiseptiques, une solution hydro-alcoolique ou des résidus alimentaires. L'utilisation de l'eau chaude permet d'activer la circulation sanguine, de dilater les capillaires et d'obtenir une plus grosse goutte de sang.
- ➔ Les mains doivent ensuite être bien rincées et séchées. L'afflux sanguin vers l'extrémité du doigt peut être facilité en secouant la main vers le bas et en massant de la paume vers l'extrémité du doigt à piquer.
- ✦ La propreté du plan de travail où le matériel est posé.
- ✦ L'autopiqueur, puis l'appareil de lecture sont préparés ; la bandelette est souvent souillée par du sang, d'où l'importance de la positionner dans le lecteur avant de piquer le bout du doigt avec l'autopiqueur.

- ✦ Il ne faut pas faire saigner à deux reprises successives le bout du doigt car le processus de coagulation modifie la composition du sang.
- ✦ Il ne faut pas presser trop pour éviter de diluer le sang et de provoquer la sortie de la lymphe.
- ✦ Il ne faut jamais utiliser de lancettes sans autopiqueur
- ✦ Éviter de piquer la pulpe du doigt (douloureux).



**Figure16** : Lancettes de différentes marques[1]

### Sites de prélèvement :

#### *Chez l'adulte ou l'enfant :*

Le prélèvement s'effectue sur **la face latérale** de la dernière phalange d'un doigt, en alternant les sites à chaque glycémie et en évitant le pouce et l'index qui forment « la pince».

Des sites alternatifs de prélèvement existent (paume, avant-bras, jambe...), mais ils donnent des résultats peu fiables et nécessitent des embouts pour autopiqueurs adaptés [104].

### Lecteurs de glycémie capillaire LGC :



**Figure17** : lecteur de glycémie capillaire[103]

**Définition :**

Le lecteur de glycémie capillaire est classé comme un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) permettant aux patients diabétiques de mesurer **eux mêmes** leurs glycémies à partir du sang capillaire. Il existe plusieurs termes pour désigner cet appareil comme dextro (de la marque *dextrostix*) ou HGT (de la marque *haemoglukotest*). Le choix du modèle par le médecin ou le pharmacien varie en fonction de l'âge et des besoins propres à chaque malade : utilisation simple, résultats visibles et état de santé. Ils sont de plus en plus petits, légers, fiables, rapides, performants et aident les diabétiques à mieux se prendre en charge. Les plus récents offrent aussi de nouvelles fonctionnalités répondant particulièrement aux attentes des jeunes, habitués aux nouvelles technologies [102].

**Principe de fonctionnement :**

Après le dépôt d'une goutte de sang sur une bandelette insérée dans le lecteur de glycémie capillaire, le sang diffuse alors vers la zone de réaction. Et on distingue deux méthodes d'analyse : la réfractométrie et l'électrochimie.

**+La réfractométrie :**

C'est une méthode basée sur l'obtention d'une coloration proportionnelle à la glycémie, appelée aussi méthode photométrique, utilisée avant même l'apparition des lecteurs [102]. La bandelette réactive est le support de la réaction enzymatique, elle contient des réactifs (enzymes et coenzymes) déshydratés. Un contact avec la goutte du sang déclenche la réaction qui se déroule en 3 étapes :

**✧ 1ère étape :**

La glucose déshydrogénase pyrroloquinoline quinone (PQQ=coenzyme) dépendante oxyde le  $\beta$  D-glucose du sang en gluconolactone, tandis que le coenzyme PQQ est réduit en PQQH<sub>2</sub>.

### ✧ 2ème étape :

L'enzyme transfère ensuite les équivalents de réduction de la PQQH<sub>2</sub> sur la forme oxydée du médiateur (exemple : le chlorure de bis (2-Hydroxyéthyl-4-Hydroxy-iminocyclohexa-2,5-diénylidèneammonium)).

### ✧ 3ème étape :

La forme réduite du médiateur, réduit à son tour l'indicateur (exemple :

acide 2,3-phosphomolybdique) donnant une coloration différente (bleu) de la coloration initiale de la bandelette [105].

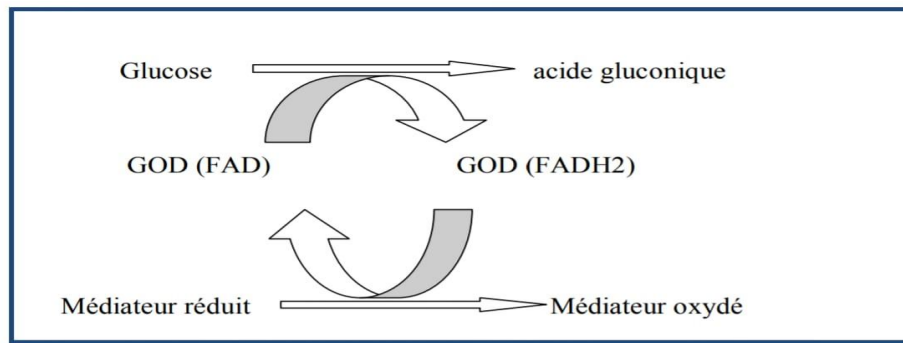
Cette technique nécessite un entretien constant et rigoureux du clapet et de la lentille optique du lecteur, pour une fiabilité optimale [102].

### **L'électrochimie :**

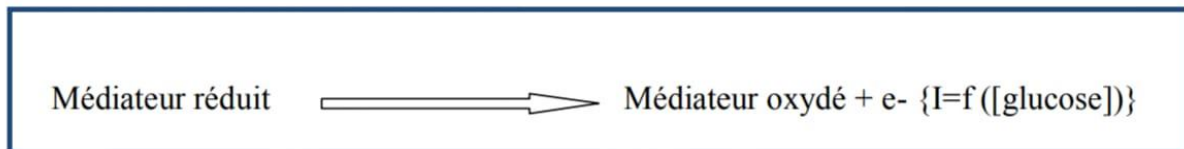
L'électrochimie est basée sur l'obtention d'un courant électrique dont l'intensité est proportionnelle à la valeur glycémique [102].

Dans ce cas les bandelettes sont de véritables électrodes jetables. Elles sont constituées d'une électrode de platine imbibée de glucose oxydase couplé à la Flavine Adénine Dinucléotide [GOD(FAD)] qui constitue la cathode et d'une électrode de référence en Ag/AgCl qui joue le rôle d'anode. L'oxydation du glucose par la GOD(FAD) produit un courant électrique transitoire proportionnel. La glycémie est alors calculée en se basant sur ce courant détecté par le glucomètre. Le médiateur utilisé est généralement soit le ferrocène, soit le ferricyanure ce qui permet d'éviter la dépendance à l'oxygène. La réaction obtenue est la suivante : [102]

**-A la cathode, électrode de platine :**



**-A l'anode, électrode Ag/AgCl :**



Cette technologie a par ailleurs permis de concevoir des lecteurs techniquement plus simples et plus légers. De plus, les électrodes sont devenues capables d'intégrer des informations (numéro de lot, péremption, calibration, etc.) et de réaliser des mesures multiples permettant de limiter, évaluer les interférences notamment [102].

**Unités de mesure :**

Deux unités de mesure pour la glycémie capillaire sont utilisées par les lecteurs de glycémie : les mg/dl et les mmol/l. Certains appareils sont fabriqués de telle sorte qu'il n'est pas possible pour l'utilisateur de modifier les unités de mesure tandis qu'avec d'autres appareils, ce changement est possible et la procédure est décrite dans le manuel d'utilisation.[102]

## Consommables :

### ⇒ Bandelettes réactives :



**Figure 18 :** Bandelettes réactives avec ou sans blister [1]



**Figure 19 :** Flacon des bandelettes[1]

La détermination de la glycémie est réalisée grâce à des bandelettes, électrodes ou capteurs sur lesquels s'effectue soit un simple dépôt soit une aspiration de la goutte de sang par capillarité. On parle généralement de bandelette quand le principe est la colorimétrie, d'électrode ou de capteur pour l'électrochimie. Le capteur est en fait une électrode qui est "préchargée" dans le lecteur sous la forme d'un disque de plusieurs unités.

Les bandelettes (ou électrodes) doivent être conservées dans un endroit frais et sec dans la plage de température indiquée sur l'emballage et dans la notice d'utilisation qui détaille l'ensemble des conditions de conservation. En cas de température inférieure à la température minimale préconisée pendant plusieurs jours, tout résultat qui entraînerait une modification thérapeutique inhabituelle doit faire l'objet d'un appel à un professionnel de santé (cabinet de médecine, pharmacie, laboratoire d'analyses de biologie médicale) [102].



Les bandelettes sont à usage unique. Leur conditionnement se présente sous deux formes : individuelle, en *blister* pour une meilleure conservation jusqu'à la date de péremption ; par *cinquante*, dans un flacon fermé possédant un couvercle

anti-humidité, leur conservation étant limitée à trois mois après ouverture [106].

Il est important de refermer le flacon juste après y avoir prélevé une bandelette et d'éviter de les souiller avec du sang.

Certaines bandelettes ont deux électrodes actives permettant une double lecture de la glycémie à deux reprises, et si les deux résultats ne concordent pas, un message d'erreur apparaît, cette technologie utilisée est importante car elle conditionne la fiabilité du résultat [102].

→ Les DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux) sont des déchets produits par une activité de soins individuelle (patients) ou collective (professionnels et établissements de santé) qui présentent un risque infectieux et de contamination pour l'homme et l'environnement. Ils nécessitent de ce fait un traitement particulier.

Les lancettes utilisées pour piquer l'extrémité du doigt, sont par définition

des DASRI, elles doivent donc, tout de suite après leur utilisation, être séparés des autres déchets ménagers en étant stockés dans un conteneur sécurisé de type « boîte jaune », distribué en principe gratuitement au niveau des pharmacies, et suivre par la suite la filière spécifique aux DASRI.[102]

## **2.9-Place du pharmacien dans la prise en charge du diabétique sous insulinothérapie :**

Le pharmacien joue un rôle primordial dans l'initiation de l'insulinothérapie et la compliance des patients. Il répond à leurs interrogations et les incite à correctement réaliser les contrôles glycémiques et à bien assimiler leur schéma de traitement. De nombreux conseils peuvent être dispensés sur les modalités d'injection de l'insuline, le matériel utilisé, les sites d'injection et le devenir des déchets générés.

### **2.9.1-Accompagnement du patient à l'instauration de l'insulinothérapie**

Pour obtenir l'adhésion du patient à l'insulinothérapie, il convient de :

- l'aider à réfléchir aux bénéfices d'un bon équilibre glycémique ;
- expliquer et dédramatiser la technique d'injection grâce au stylo injecteur ;
- apporter des précisions sur l'horaire d'injection (avant le coucher), sur l'adaptation des doses d'insuline en fonction des résultats de l'ASG, et sur la nécessité de comprendre et d'analyser le carnet de suivi ;
- expliquer la prévention et le traitement des hypoglycémies et l'importance des règles hygiénodietétiques. En pratique, le fait d'initier l'insulinothérapie avec des doses modérées d'insuline (0,2 U/kg par exemple), puis d'adapter la dose en fonction de la GAJ (Glycémie à jeun) permet d'éviter les hypoglycémies, de rester attentif au risque d'hypoglycémie (notamment en fin d'après-midi) et à la prise de poids.

### **2. 9-2-Moyens de suivi de l'insulinothérapie chez le diabétique:**

Le suivi du traitement repose sur [107] :

- l'autocontrôle glycémique quotidien ;
- la mesure de la taille, du poids, de l'IMC (diabète) et de la tension (diabète, artériopathie oblitérante des membres inférieurs [AOMI]) ;
- l'HbA1c (diabète) ;
- la protéinurie (HTA, diabète) ;
- l'examen des pieds (diabète) tous les trois-quatre mois ; • l'examen ophtalmologique (diabète) annuel ;
- le suivi très régulier des fonctions pancréatiques et rénales (metformine), et hépatiques (gliclazide, atorvastatine) ;
- le suivi de la kaliémie, natrémie et calcémie (HTA, AOMI).[107]
- Protéinurie, Excrétion urinaire d'albumine (micro albuminurie)

- Fonction rénale (créatinine sérique, clairance de la créatinine)
- Lipidogramme
- ECG
- Le fond d'œil (l'ophtalmologue déterminera la fréquence en cas de rétinopathie) - Examen clinique approfondi, avec mesure de l'IMC et de la pression artérielle - Recherche de lésions de macroangiopathie
- D'autres examens sont indiqués en fonction de l'évolution de la maladie (voir complications)[108]

### **2. 9.3-Interactions médicamenteuses et diabète**

Il faut tenir compte, chez un diabétique, de la présence d'un excipient à effet notoire, le lactose, dans certains génériques de la metformine et du gliclazide. Toutefois la dose-seuil de 5 g n'est pas atteinte.[107]

#### **✦ Médicaments d'automédication à proscrire[107] :**

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, ibuprofène) et l'aspirine sont déconseillés.
- Tout produit conseil à base d'anticoagulants coumariniques est susceptible d'entraîner des hyperglycémies, voire, plus rarement, des hypoglycémies, particulièrement le mélilot, mais aussi la vigne rouge, le marron d'Inde, le petit houx, ainsi que toutes les huiles essentielles (HE) d'agrumes à forte dose, d'Angélique ou de Khella. Le Gingko biloba, certaines pommades (Baume Aroma ®, Inongan® crème...) ou HE (Gaulthéries) contenant du salicylate de méthyle peuvent également avoir un effet fluidifiant sanguin non négligeable et entraîner des hypoglycémies (gliclazide).
- Les anti-acides H2 en automédication doivent être évités : la cimétidine (Stomedine®) et la famotidine (Pepciduo®, Pepcidac®) peuvent provoquer une hyperglycémie.
- Tout médicament contenant du sucre ou de l'alcool sous quelque forme physique ou chimique que ce soit est contre-indiqué.

- Tout traitement à base de millepertuis (même homéo pathique au-delà de 4 CH), inducteur enzymatique qui réduira au bout d'une dizaine de jours l'efficacité de l'ensemble des traitements du patient, est également à proscrire[107].

## **2. 9.4-Conseils**

☞ Le diabétique doit prendre au moins trois à quatre repas par jour et boire de l'eau plate (1,5 L/ jour) hors des repas. Il faut qu'il sache repérer, sur les étiquettes des produits alimentaires, la présence de sucres rapides cachés comme le dextrose, utilisé pour rosir les jambons blancs, ou encore les sirops de glucose et de blé retrouvés dans la plupart des plats cuisinés. Une brochure récapitulant les indices glycémiques des aliments peut être remise au patient [107]:

- ceux ayant un indice glycémique élevé sont, entre autres, les pommes de terre, les carottes cuites, le miel, les fèves, le popcorn, le pain blanc, le riz blanc, les corn-flakes, les pastèques, le potiron, la citrouille, les sodas et les croissants ;
- ceux ayant un indice glycémique bas sont notamment les légumes verts, les haricots, les tomates, les aubergines, l'ail, les oignons, les pâtes cuites, les cacahuètes, les abricots, les pêches, le pain complet, le fructose et les carottes crues.

Les pieds doivent être lavés tous les jours, bien séchés entre les orteils et nourris avec des crèmes hydratantes. De même, il faut veiller à couper et limer régulièrement les ongles (ciseaux adaptés ou recours au podologue), mais également à porter des chaussures et chaussons confortables et fermés.

Le stress, un traumatisme, de la fièvre, une infection et une intervention chirurgicale peuvent modifier la glycémie. Enfin, l'alcool, le tabac, les sucres rapides, les graisses saturées et les avocats (blocage de la sécrétion d'insuline) sont formellement proscrits. [107]

Il convient de rappeler au patient certains points essentiels[107] :

- il ne faut jamais arrêter son traitement sans avis médical ;
- l'observance étant indispensable, tous les médicaments doivent être pris, même en l'absence de symptômes ;

- les analyses biologiques doivent être effectuées très régulièrement ;
- le jour d'un prélèvement sanguin avec un bilan lipidique, il faut prévoir un jeûne d'au moins 12 heures (prise de sang à 8 h du matin, dernière prise alimentaire à 20 h) et éviter toute activité sportive importante 48 heures avant ;
- la prise d'alcool peut perturber la glycémie ;
- le repas durant lequel s'effectue la prise de gliclazide doit être riche en hydrates de carbone.[107]

# *Partie pratique*

L'insulinothérapie constitue un moyen thérapeutique invasif que les patients diabétiques utilisent en permanence c'est pour cela qu'une bonne connaissance de bonnes pratiques d'administration ainsi que celle de surveillance constitue le fondement de cette thérapie.

Dans le but d'éviter les accidents liés à cette insulinothérapie on a évalué des patients sous insulinothérapie sur leurs modalités d'administration d'insuline ainsi que d'auto-surveillance



***Matériel  
et Méthodes***



## **1-Présentation des sites de l'étude :**

☞ L'enquête a été menée au sein des organismes de santé suivants:

- Pharmacie d'officine
- SOS diabète (association qui apporte l'aide au diabétique)
- Hôpital de Diour jamâa de Rabat
- La maison du jeûne diabétique

## **2-Méthodologie de recherche**

### **2.1-Type d'étude :**

Etude prospective à propos des Modalités d'administration de l'insuline chez le patient diabétique insulino dépendant et non insulino dépendant ainsi que la surveillance de cette insulinothérapie en vue d'évaluer l'application de ces patients aux bonnes pratiques d'administration de d'autosurveillance de cette thérapeutique.

### **2.2-Population ciblée :**

Les patients ciblés sont les diabétiques qui sont confrontés à l'administration de l'insuline qu'ils soient de type 1 ou de type 2.

#### **✦ Critères d'inclusion :**

- Les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 sous insulinothérapie
- Les patients pratiquant une insulinothérapie par seringue ou stylo

#### **✦ Critère d'exclusion :**

- Diabétiques ne réalisant pas une insulinothérapie
- Personnes non diabétique
- patients adoptant un autre mode d'insulinothérapie à part l'administration par seringue ou stylo

### **2.3-Durée de l'enquête et lieu de l'enquête:**

- ✦ L'enquête a duré 3 mois à partir du 20 Septembre jusqu'au 2 Décembre 2017

### **2.4-Matériel utilisé :**

L'outil ayant permis de réaliser cette enquête, fut un questionnaire comportant 2 grilles et un volet pour la collecte des informations du patient :

- Grille d'évaluation de l'administration de l'insuline
- Grille d'évaluation de l'autosurveillance de l'insulinothérapie

➔ Chacune de ces deux grilles comporte dix questions, et pour chaque question répondue correctement reviens la notation par un point sinon elle est notée zéro.

### **2.5-Les paramètres étudiés:**

- ✦ Les informations du patient
  - Age
  - Poids
  - Taille
  - Sexe
  - Niveau scolaire
  - Type de diabète
- ✦ Evaluation des modalités d'administration de l'insuline :
  - La préservation de l'insuline au frais
  - Le purge de la seringue ou le stylo
  - Réutilisation de l'aiguille
  - La fréquence de changement de l'aiguille
  - L'agitation de la cartouche
  - L'antiseptisation du site d'administration
  - La réalisation d'un pli
  - L'angle d'administration adopté
  - Le changement du site d'administration
  - L'assistance par une autre personne

En plus d'une question sur la gestion de déchets de l'injection (aiguilles)

- ✦ Evaluation des modalités d'autosurveillance glycémique :
  - Surveillance du traitement à l'insuline par un lecteur de glycémie
  - La vérification de la date de péremption des bandelettes réactives
  - Fermeture du flacon de bandelettes
  - Usage d'aiguille de saignement à usage unique (lancette)
  - Lavage des mains avant de s'autopiquer
  - Le changement du site de prélèvement du les doigts
  - La mesure de glycémie avant ou après l'administration d'insuline
  - La mesure de glycémie avant ou après les repas
  - La fréquence de mesure de la glycémie
  - La vérification du bon fonctionnement du lecteur

## **2.6-Méthode de collecte des données :**

Cette collecte a été effectuée grâce à un questionnaire à travers la réponse par oui ou non ou par quelques questions à choix multiples permettant ainsi de connaître le comportement du patient.

Le questionnaire conserve l'anonymat, et est réalisé avec l'adhérence des patients.

## **2.7-Méthode de traitement des données :**

Les informations collectées ont été traitées sur Excel

### **3-Les limites de l'étude :**

Les facteurs limitants durant l'étude ont été les suivants :

- ❏ La difficulté de communication avec des personnes illettrées.
- ❏ La méconnaissance des personnes de leurs informations personnelles comme leur taille, poids.
- ❏ La mauvaise formation des personnes par les professionnels de santé, et par la suite instauration de pratiques incorrectes.
- ❏ Le manque de moyens (pour mesurer la taille et poids par exemple pour calculer par la suite l'IMC des personnes)

### **3-Forces :**

- ❏ Adhérence des patients pour connaître leurs fautes et leur envie d'avoir un score d'utilisation élevé et de recevoir des conseils concernant leur utilisation du traitement et la surveillance.
- ❏ La première étude réalisée au Maroc dans différentes structures de santé (hôpital, officine, centre de santé spécialisé pour les diabétiques, en plus d'une association caritative) dans un but d'effectuer une évaluation plus pertinente sur d'administration et l'autosurveillance de l'insulinothérapie au Maroc.



***Résultats***

La population ciblée : les personnes diabétiques sous insulinothérapie utilisant un stylo ou une seringue en vue de l'administration de l'insuline

Les résultats suivants sont le fruit de l'étude menée en vue de l'évaluation des modalités de l'administration de l'insuline ainsi que l'évaluation de l'autosurveillance chez le patient diabétique sous insulinothérapie.

## 1- Informations du patient :

### 1.1- Âge :

La moyenne d'âge de l'échantillon étudié est de 47,32 ans avec des âges entrant dans l'intervalle suivant [4,5 ; 82] ans

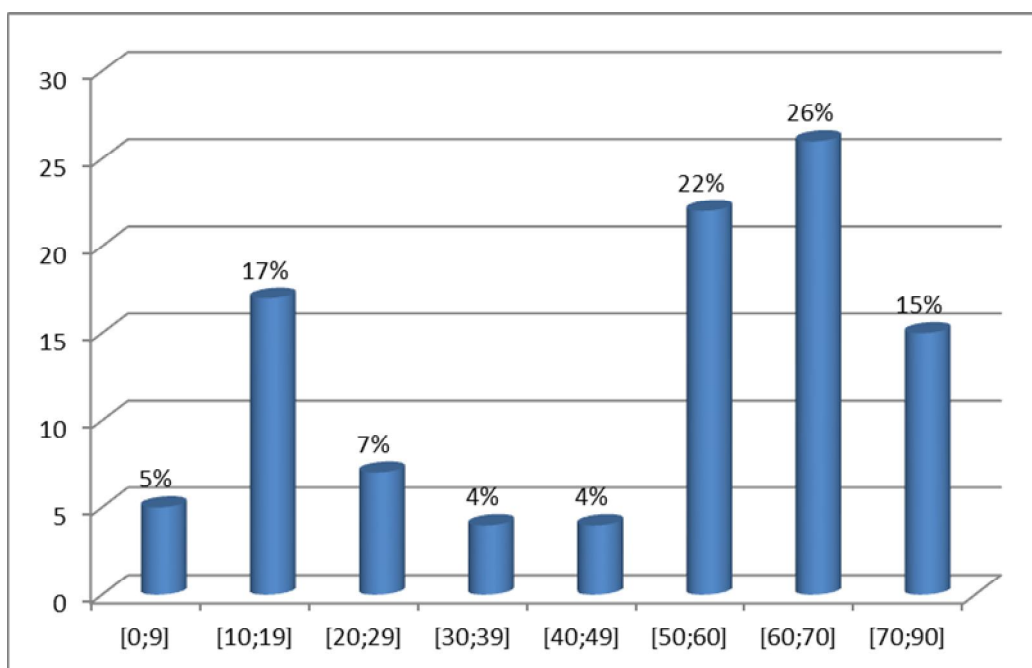
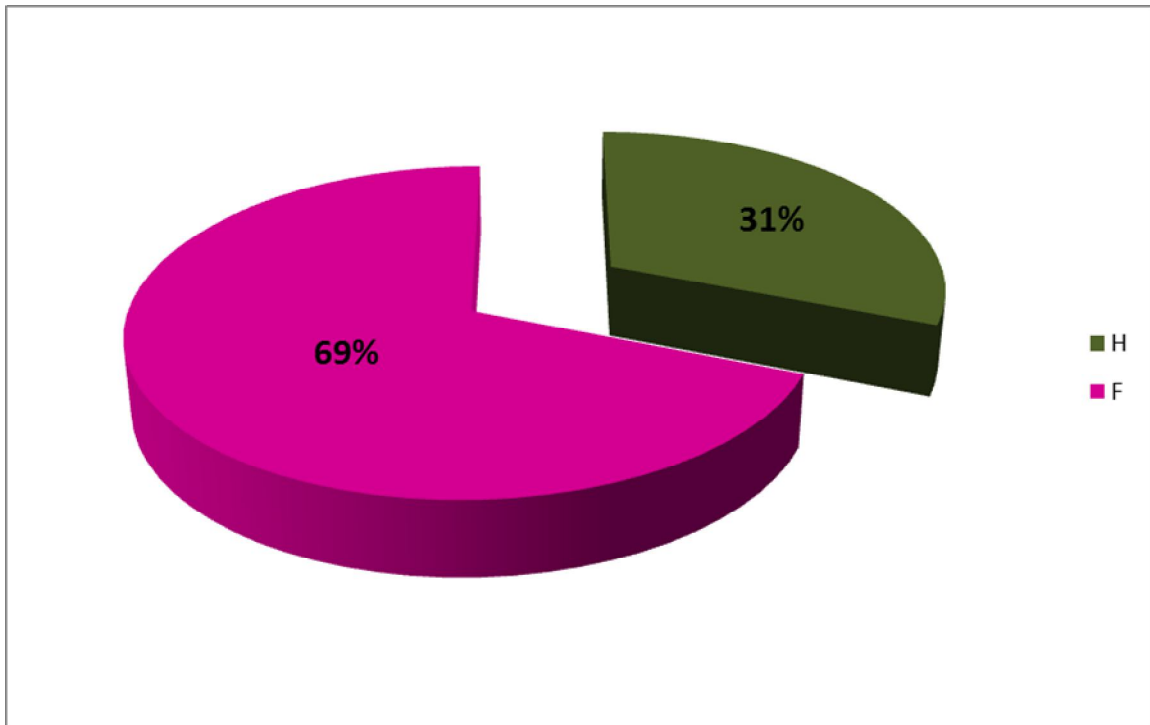


Figure 20 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

## 1.2 -Sexe :

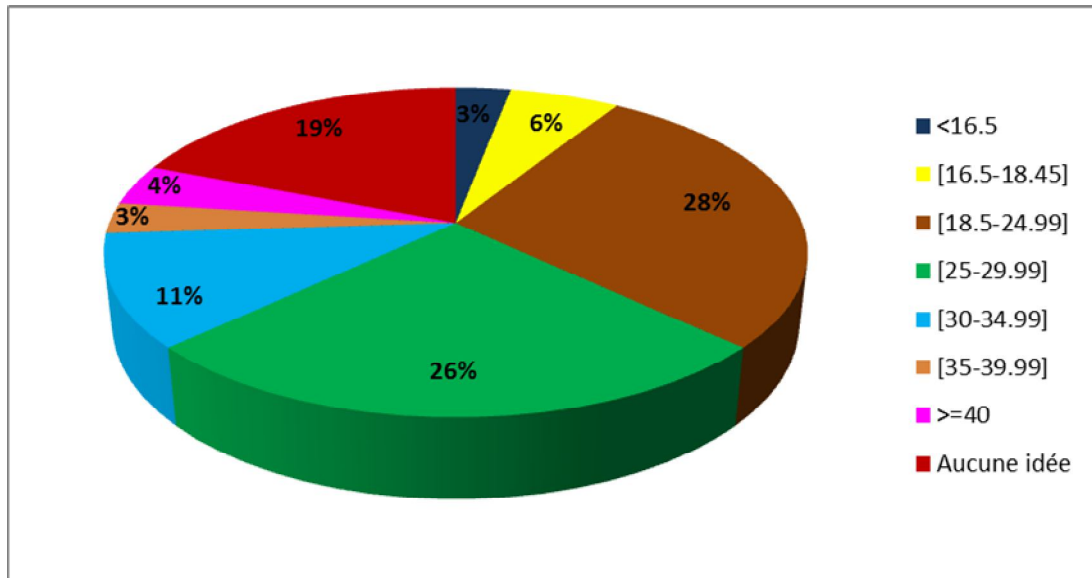
La majorité de ces patients sont de sexe féminin avec un nombre de 69 sur 100 patients (69%) et avec un effectif d'hommes de 31 parmi ces 100 patients (31%).



**Figure 21:** Sex-ratio des diabétiques sous insulinothérapie à partir de la population objet de notre étude

### 1.3 -IMC :

La figure ci-dessous a fait l'objet un d'un calcul d'IMC des patients ayant participé à l'étude et ceci par leurs informations personnelles (le poids et la taille) grâce à la relation suivante  $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$  ( le poids en kilogramme et la taille en mètre).



**Figure 22** : Répartition des patients selon leur L'intervalle d'IMC auquel ils appartiennent

Avec :

Intervalle d'IMC	Effectif en %
<16.5	3
[16.5-18.45]	6
[18.5-24.99]	28
[25-29.99]	26
[30-34.99]	11
[35-39.99]	3
>=40	4
Aucune idée	19

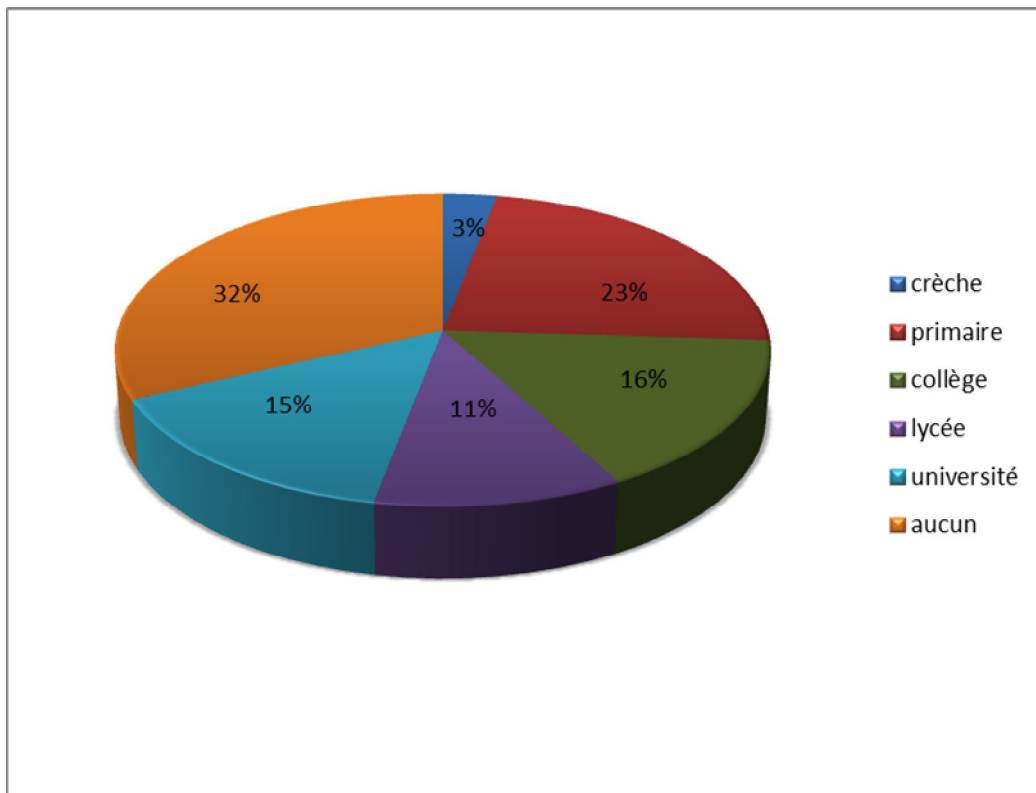
**Tableau 6** : La répartition des patients selon l'intervalle d'IMC auquel ils appartiennent

81 personnes connaissent leur poids et leur taille tandis que les 19 personnes restantes ignorent soit leur poids soit leur taille



#### 1.4 -Niveau scolaire :

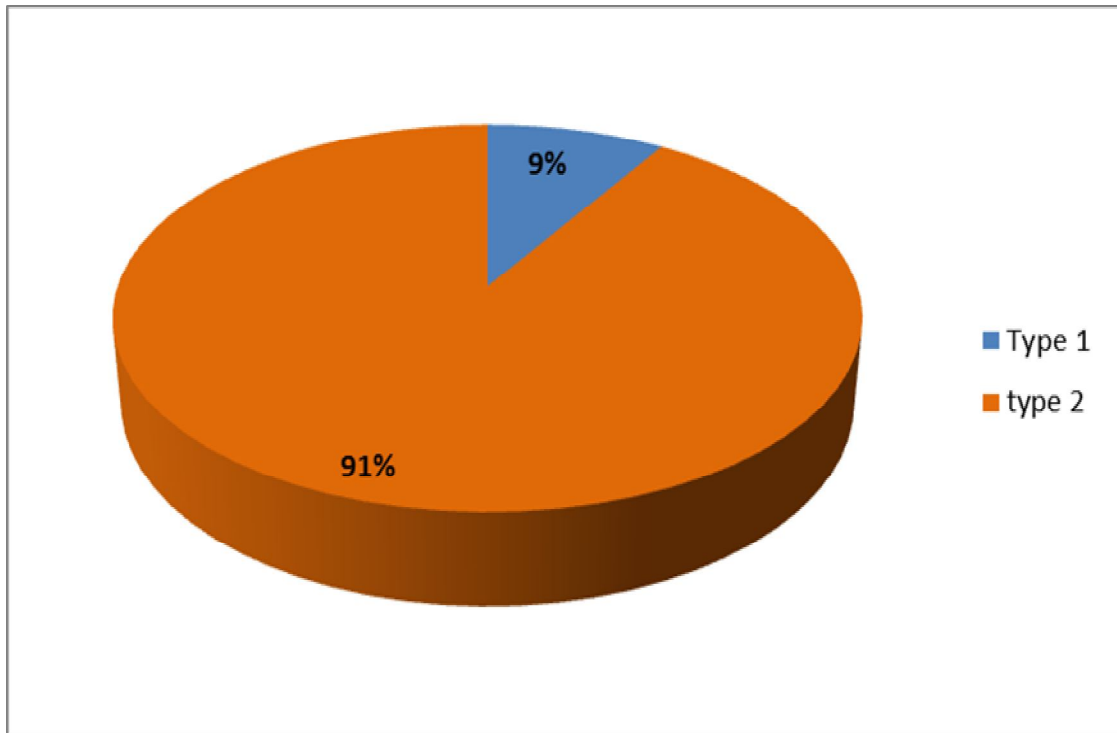
32% des patients n'ont pas reçu une scolarisation et les 68% restants sont scolarisés, et selon leurs niveaux scolaires on compte : 3% sont à la crèche ; 23% sont arrivés au primaire ; 16% au collège ; 11% au lycée et 15% ont fréquenté l'université.



**Figure 23:** Répartition des patients selon leur niveau d'études

### 1.5 -Type de diabète:

Les diabétiques de type 2 représentent le plus grand effectif avec 91% de la population étudiée et 9% ont un diabète de type 1

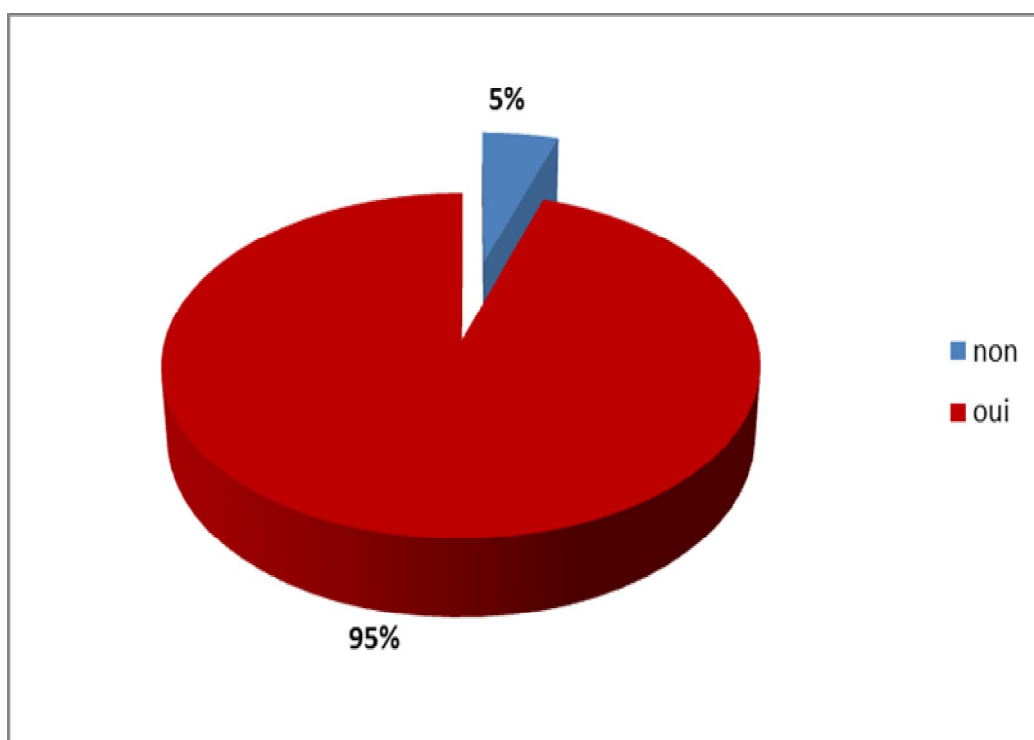


**Figure 24** : Répartition selon le type de diabète

## 2-Résultats de la grille d'évaluation de l'administration de l'insuline :

### 2.1-Conservation de l'insuline au frais

La conservation de l'insuline au frais est nécessaire pour éviter sa dénaturation cependant 95% la gardent au frais tandis que 5% ne la conservent pas ainsi.



**Figure 25:** Répartition de l'effectif gardant ou pas l'insuline au frais

## 2.2-Purge de l'insuline :

71% de la population étudiée pratique la purge de la seringue ou stylo et 29% ne les purgent pas

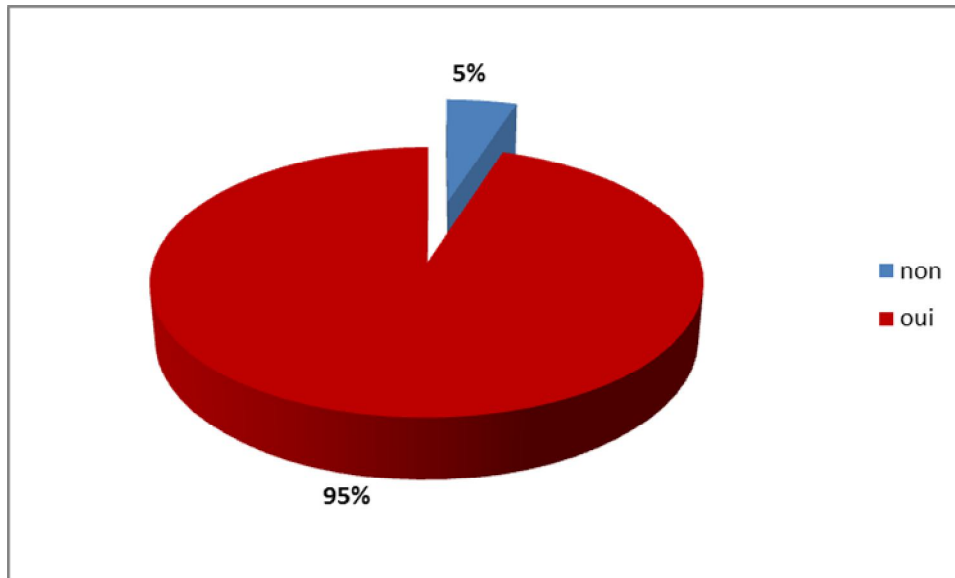


Figure 26 : Répartition des patients selon s'ils purgent la seringue ou stylo ou pas

## 2.3-Réutilisation de l'aiguille :

96%réutilisent les aiguilles tandis que seulement 4% utilisent des aiguilles à usage unique

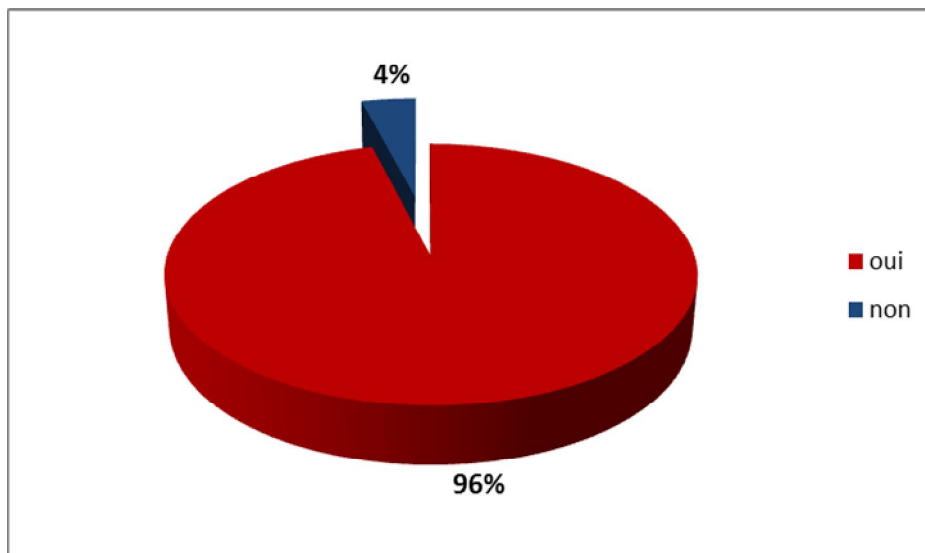


Figure 27 : représentation de patients selon la réutilisation l'aiguille

## 2.4-Fréquence de changement de l'aiguille :

15% la changent quotidiennement, 72% le font après 3 jours, 11% chaque semaine tandis que 2% de ces patients affirment avoir une autre fréquence de changement de l'aiguille.

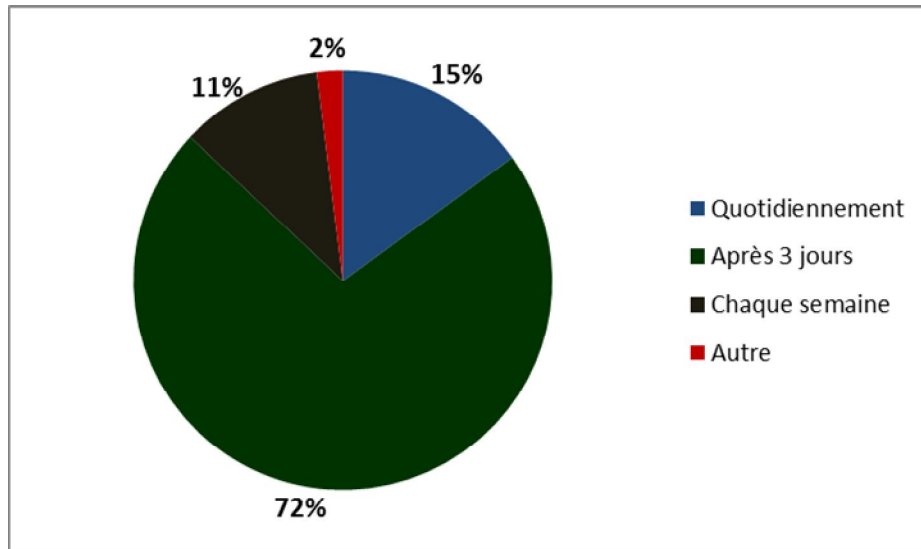


Figure 28 : Répartition selon la fréquence d'utilisation de l'aiguille

## 2.5-Agitation du flacon :

90% des patients agitent le flacon avant utilisation parcontre 10% n'ont pas cette habitude

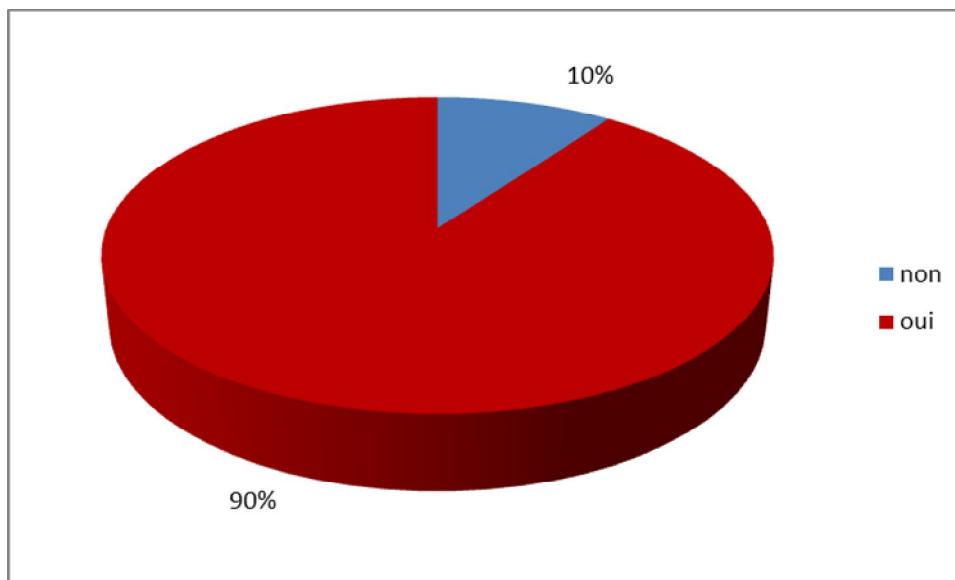


Figure 29 : Répartition des patients selon l'agitation du flacon avant l'utilisation

## 2.6-Antiseptisation du site d'administration :

74% des personnes antiseptisent le site d'administration non obstant 26% n'adoptent pas cette pratique

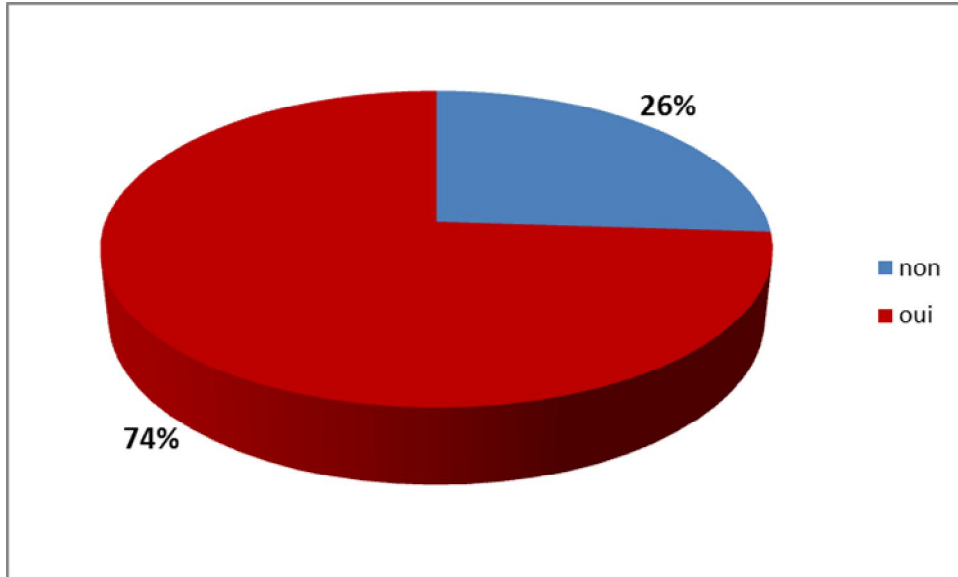


Figure 30 : Répartition selon l'antiseptisation du site d'administration

## 2.7-La réalisation d'un pli :

79% de ces personnes effectuent un pli tandis que 21% ne le font pas

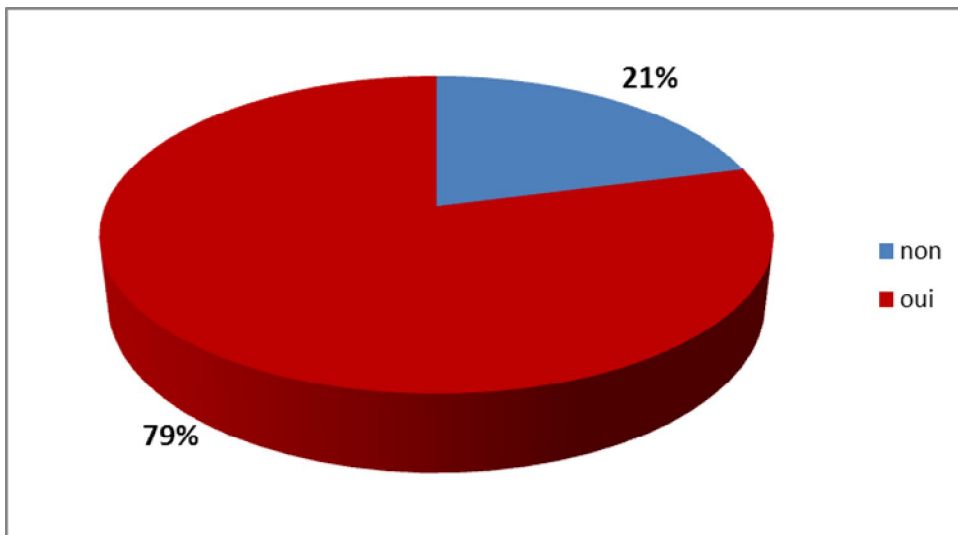


Figure 31 : Répartition des patients selon la réalisation d'un pli

## 2.8-Angle d'administration :

57% des patients adoptent un angle d'administration de 90°, 33% font un angle de 45°, Et 10% n'ont aucune idée.

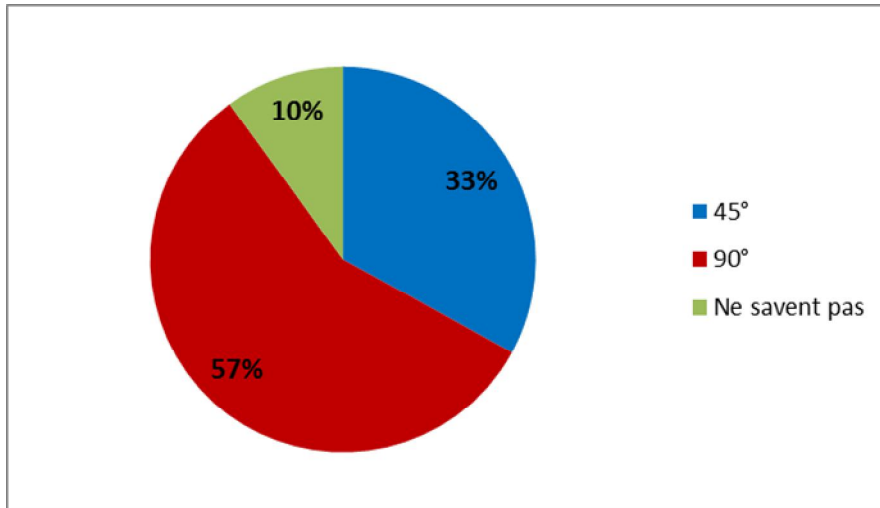


Figure 32 : Répartition des patients selon l'angle d'administration adopté

## 2.9-Changement du site d'administration :

96% changent leur site d'administration et 4% refont l'injection au même endroit

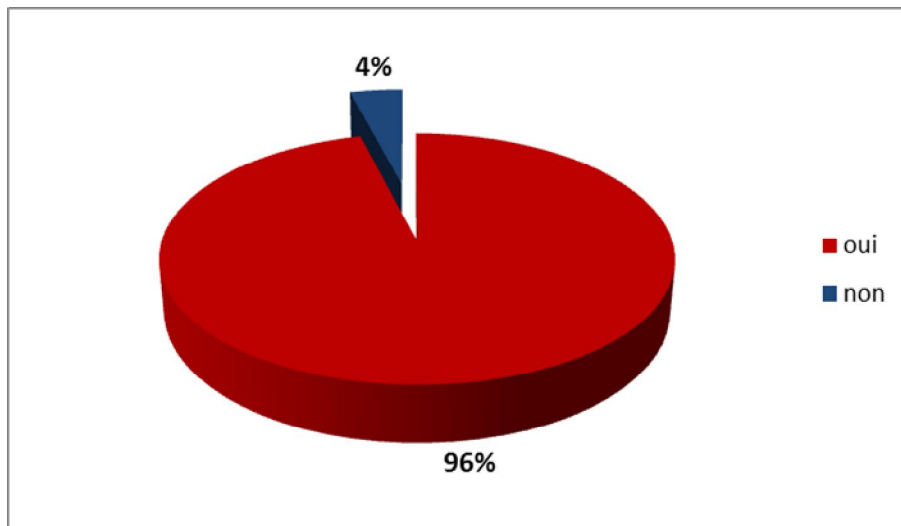
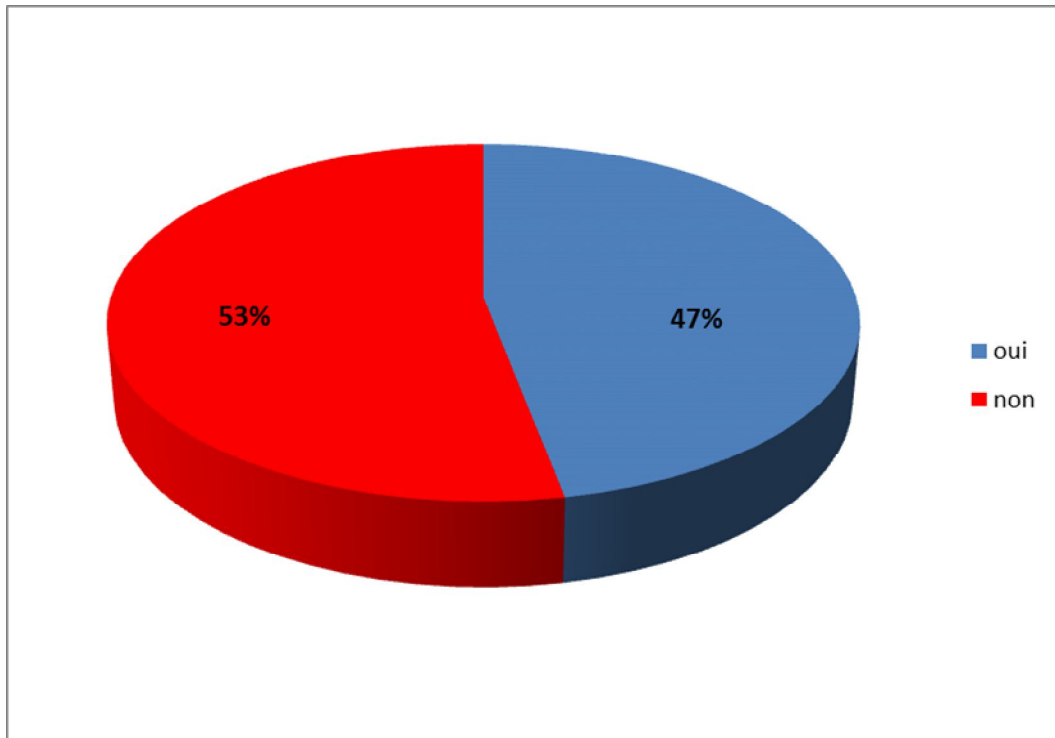


Figure 33 : Répartition des patients selon s'ils changent ou pas le site d'administration

## 2.10-L'assistance par une autre personne :

53% se font assister par une autre personne par ailleurs, 47% s'injectent l'insuline sans recevoir de l'aide.

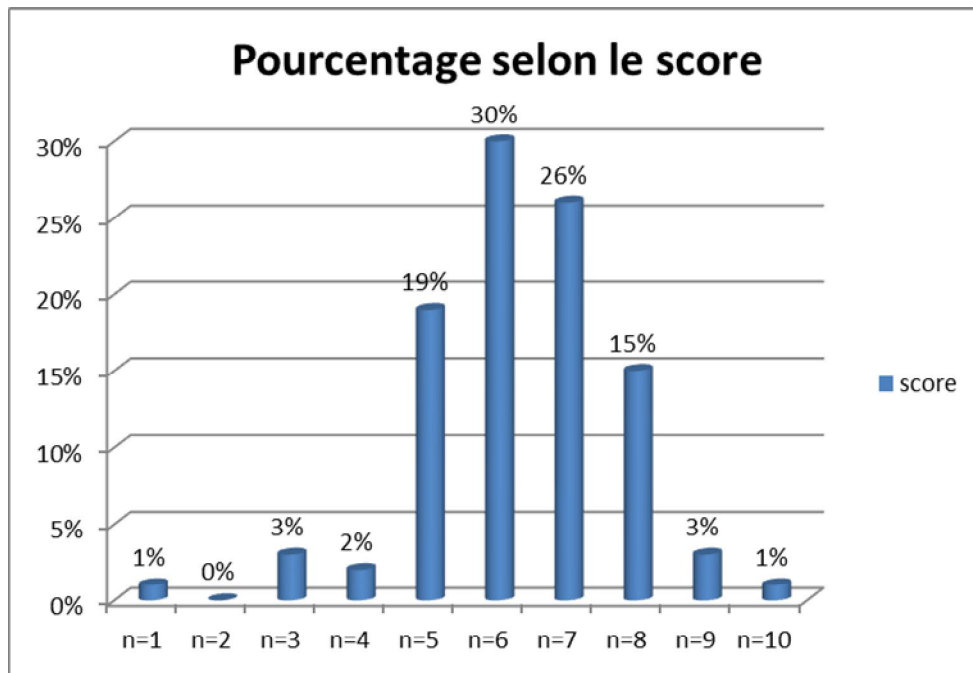


**Figure 34:** Répartition des patients selon s'ils sont assistés ou pas par une autre personne

## ➤ Score moyen de l'administration d'insuline :

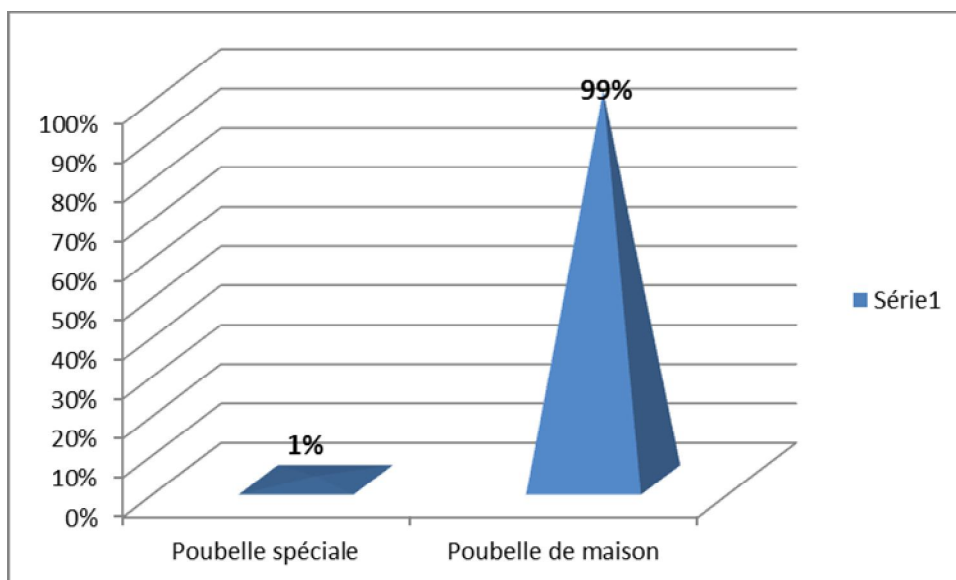
Le score moyen est de (6.32/10) avec un minimum à 1/10 et un score maximal à 10/10. Et la répartition des scores en pourcentage se présente comme suit :1% ont un score de (1/10), 3% ont un score de (3/10), 2% ont un score de (4/10), 19% ont (5/10), 30% ont (6/10), 26% ont (7/10), 15% ont (8/10), 3% ont (9/10), 1% ont (10/10)





**Figure 35:** Répartition des patients selon les notations obtenues

- Après utilisation, les aiguilles doivent être jetées convenablement car elles représentent des risques d'accidents infectueux et pour cela la question suivante a été posée aux patients « Où jetez-vous vos aiguilles utilisées ? » et les réponses étaient comme suit :

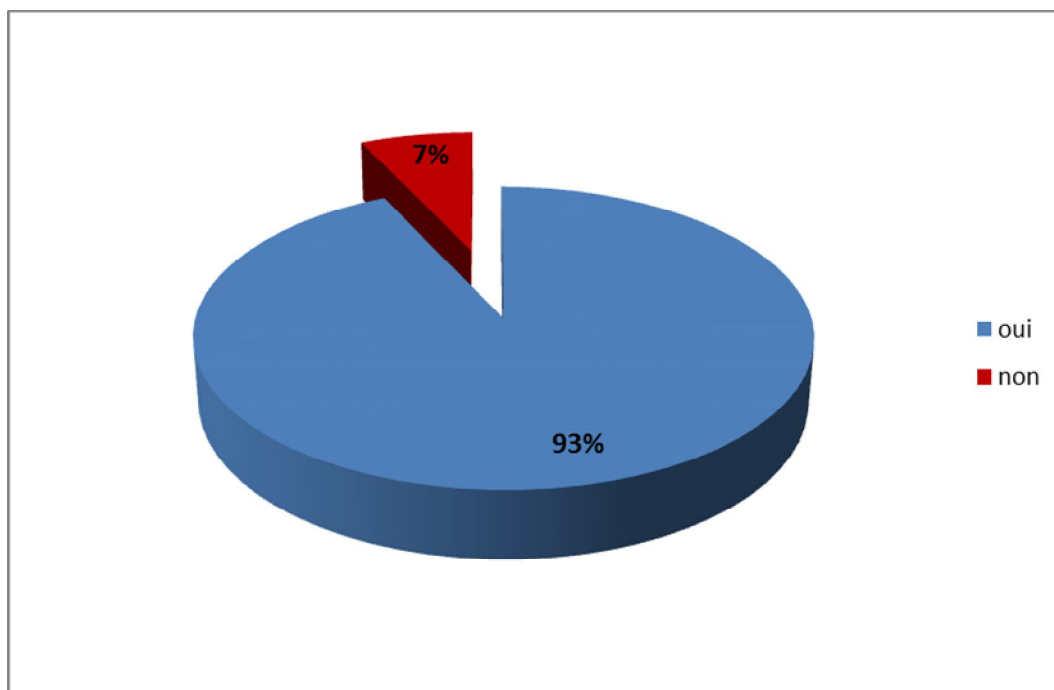


**Figure 36 :** Répartition selon l'utilisation de poubelle spéciale ou de celle de maison

### 3-Résultats de la grille d'évaluation de l'autosurveillance de l'insulinothérapie :

#### 3.1-Autosurveillance :

93% des patients s'autosurveillent et 7% n'adoptent pas cette pratique



**Figure 37** : Répartition des patients selon s'ils s'autosurveillent

⇒ Les résultats suivants tiendront en compte 93 patients comme 100% car 93 patients s'autosurveillent.

### 3.2-vérification de la date de péremption sur les bandelettes réactives :

80.65% des patients vérifient la date de péremption des bandelettes réactives et 19.35% ne la vérifient pas

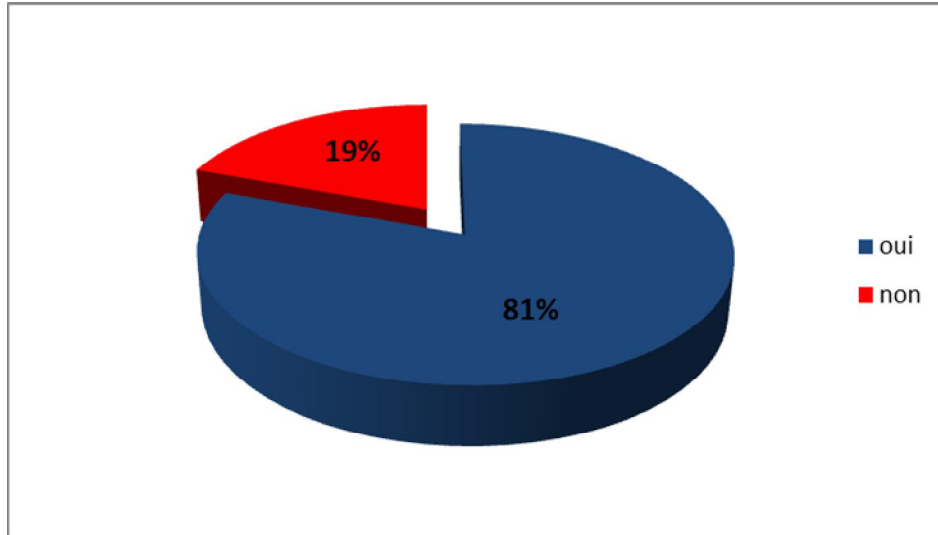


Figure38 : Répartition selon la vérification de la date de péremption

### 3.3-Fermeture du flacon des bandelettes :

100% ferment le flacon des bandelettes

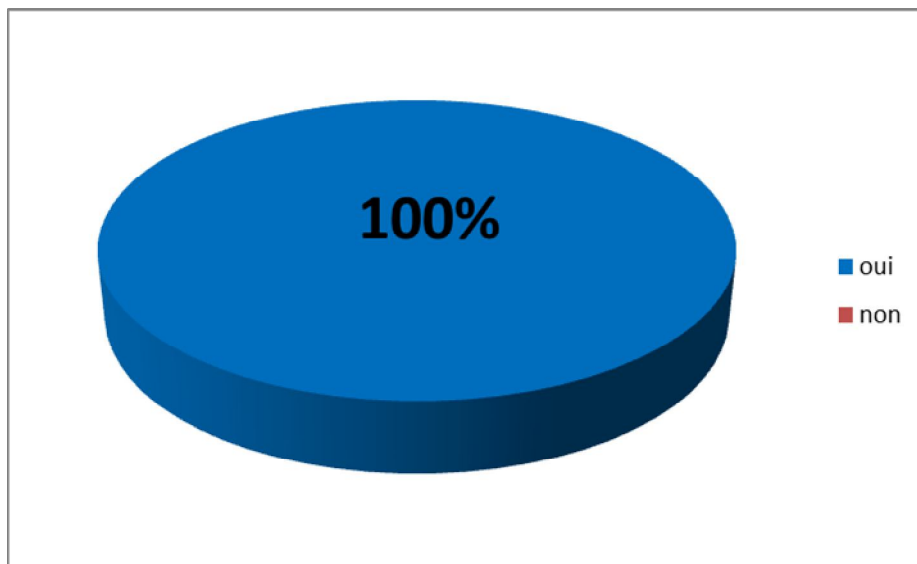


Figure 39 : Fermeture du flacon des bandelettes par les patients

### 3.4-Aiguille de saignement à usage unique :

56.99% (53 personnes) réutilisent l'aiguille de saignement tandis que 43,01%(40 personnes) utilisent une aiguille de saignement à usage unique.

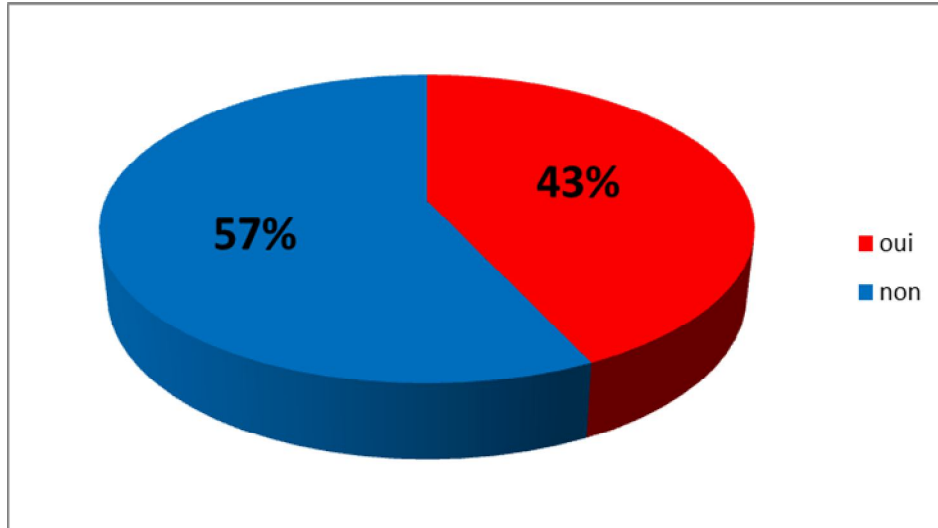


Figure 40 : Répartition selon la réutilisation de l'aiguille de saignement (lancette)

### 3.5-Lavage des mains avant la pique :

94.62%(88 personnes) se lavent les mains avant de se faire piquer alors que 5.37%(5 personnes) ne le font pas.

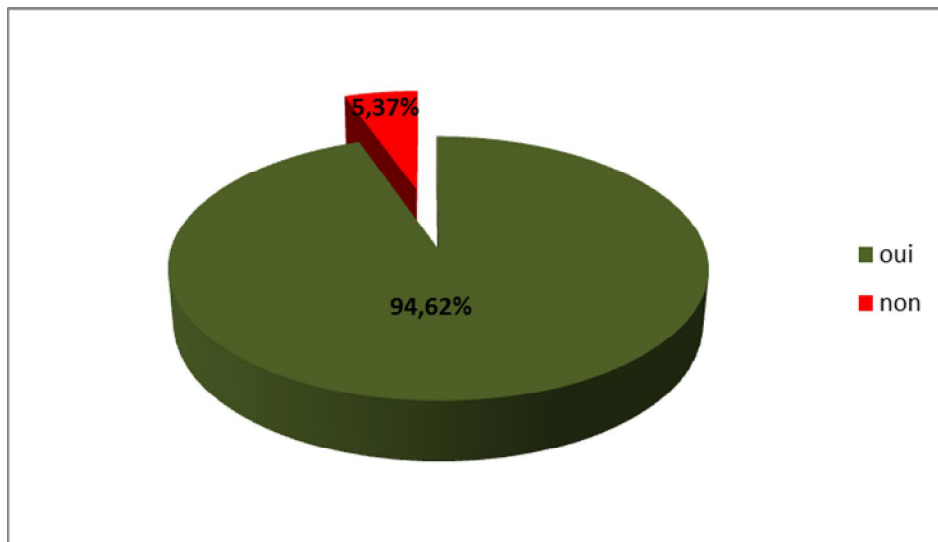


Figure 41 : Répartition des patients selon le lavage des mains avant de s'autopiquer

### 3.6- Changement du site de prélèvement sur le doigt :

98.92% (92 personnes) changent le site ou ils se piquent pour mesurer la glycémie tandis que 1.08% (une personne) ne le changent pas

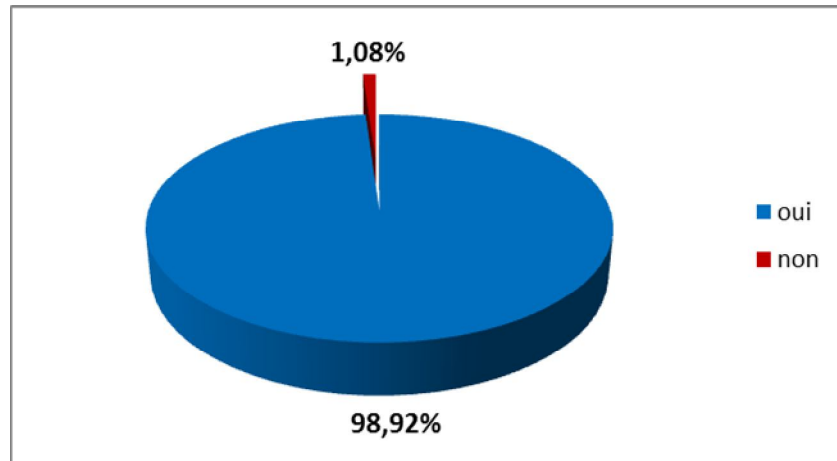


Figure 42 : Répartition des patients selon s'ils changent ou pas le site de piqure

### 3.7- Mesure de la glycémie avant ou après l'administration de l'insuline:

96.77% mesurent leur glycémie avant l'administration de l'insuline et seulement 3.23% la mesurent après l'administration de cette dernière

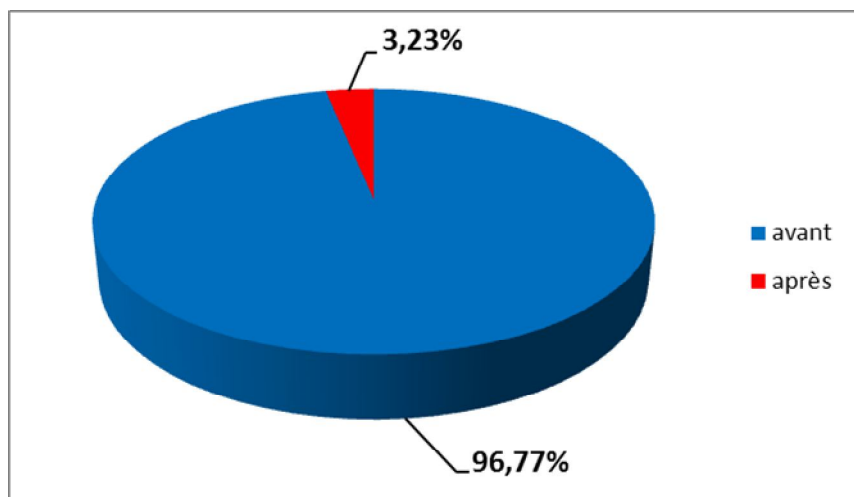
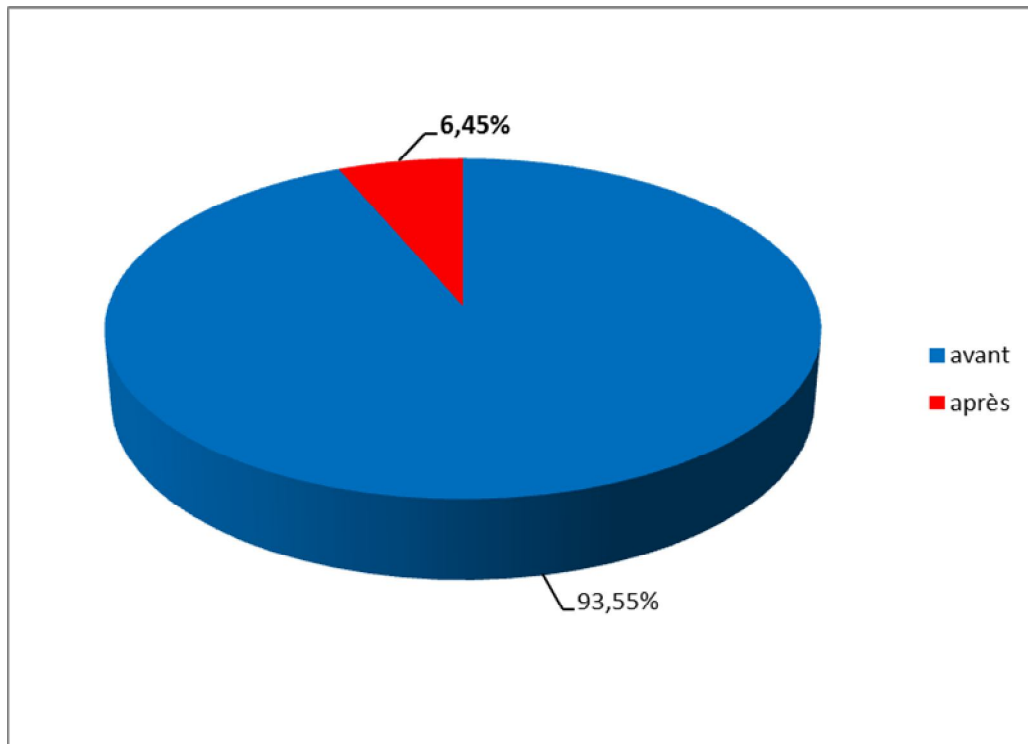


Figure 43 : Répartition des patients selon s'ils mesurent la glycémie avant ou après l'administration de l'insuline

### 3.8-Mesure de la glycémie avant ou après le repas :

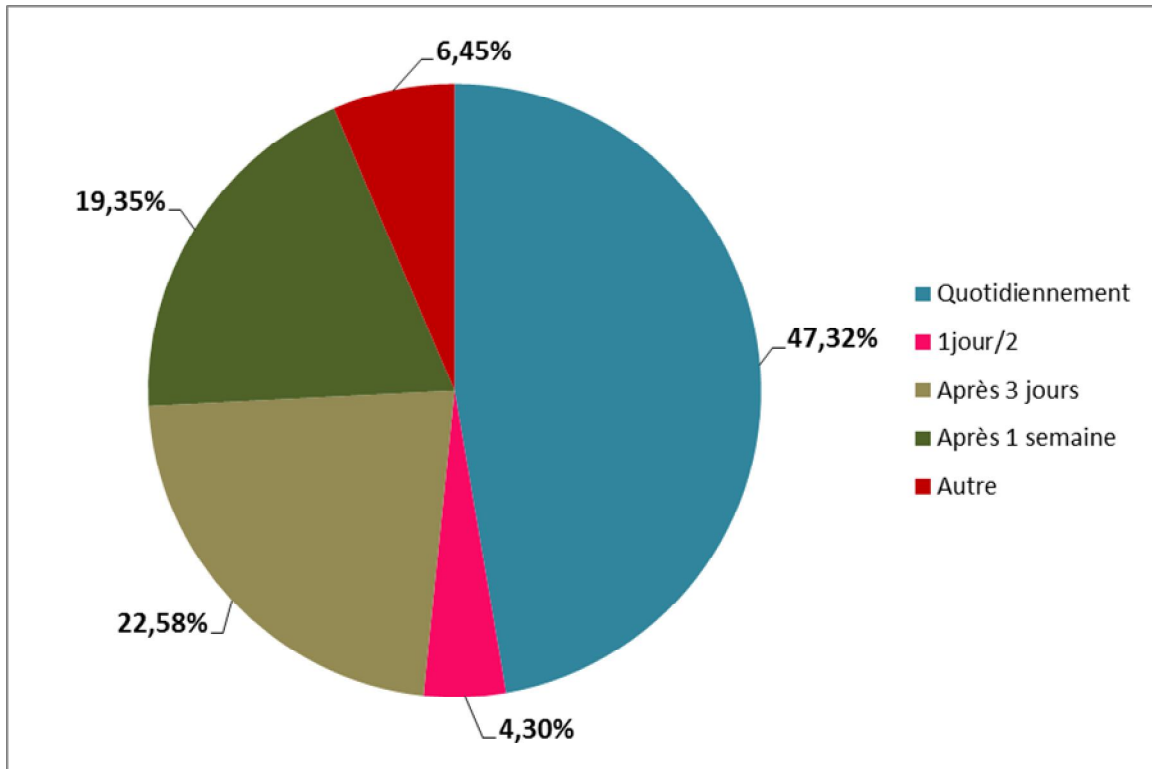
93.55% mesurent leur glycémie avant le repas et 6.45% la mesurent après le repas



**Figure 44 :** Répartition des patients selon la mesure de glycémie avant ou après le repas

### 3.9-Fréquence de mesure de la glycémie :

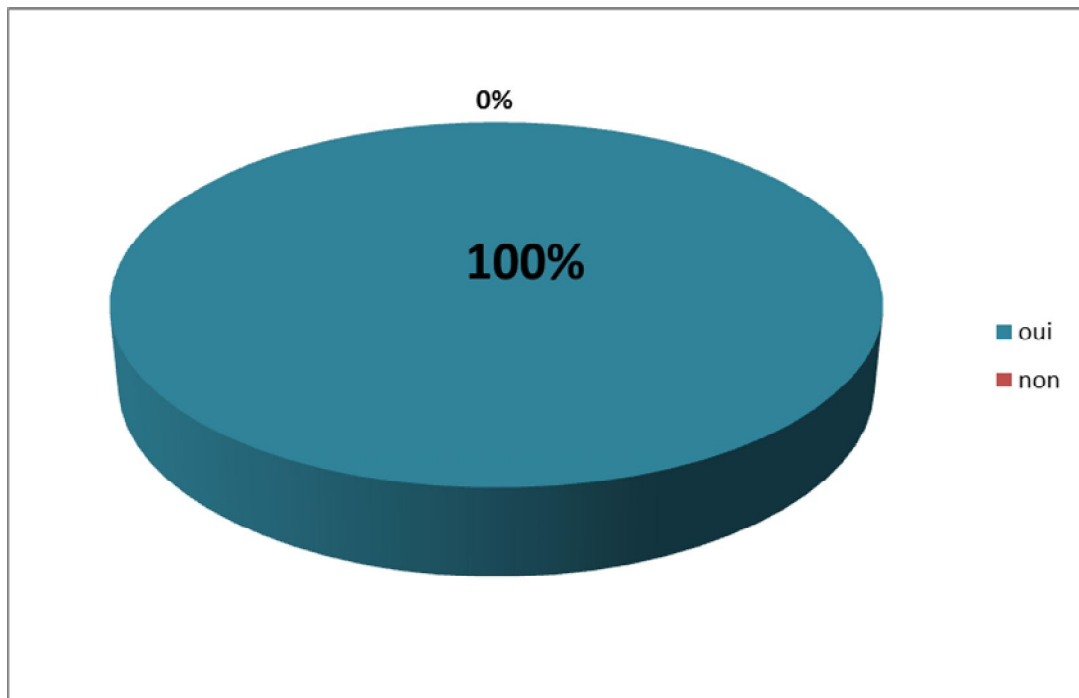
47.32% des patients prennent la mesure quotidiennement, 22.58% le font après 3 jours, 19.35% le font après une semaine, 4.30% le font une journée sur deux et enfin 6.45% des patients affirment qu'ils se surveillent autrement par rapport aux choix figurant sur le questionnaire.



**Figure 45:** Répartition des patients selon la fréquence de mesure de leur glycémie

### 3.10-vérification du bon fonctionnement du lecteur

100% ou la totalité des patients qui s'autosurveillent affirment qu'ils vérifient le bon fonctionnement de leur lecteur.



**Figure 46** : Répartition des patients selon la vérification du bon fonctionnement du lecteur



### Score d'autosurveillance :

Le score moyen est 8.52/10 avec un score minimum de 5/10 et un score maximal à 10/10 et la répartition de ces scores suit la répartition suivante en pourcentage 1.06% ont un score de (5/10), 4.30% ont un score de (6/10), 5.37% ont un score de (7/10), 30.10% ont (8/10), 49.50% ont (9/10), 9.67% ont (10/10)

Le score moyen est de 8.52/10 avec un intervalle de notation entre (5/10) et (10/10)

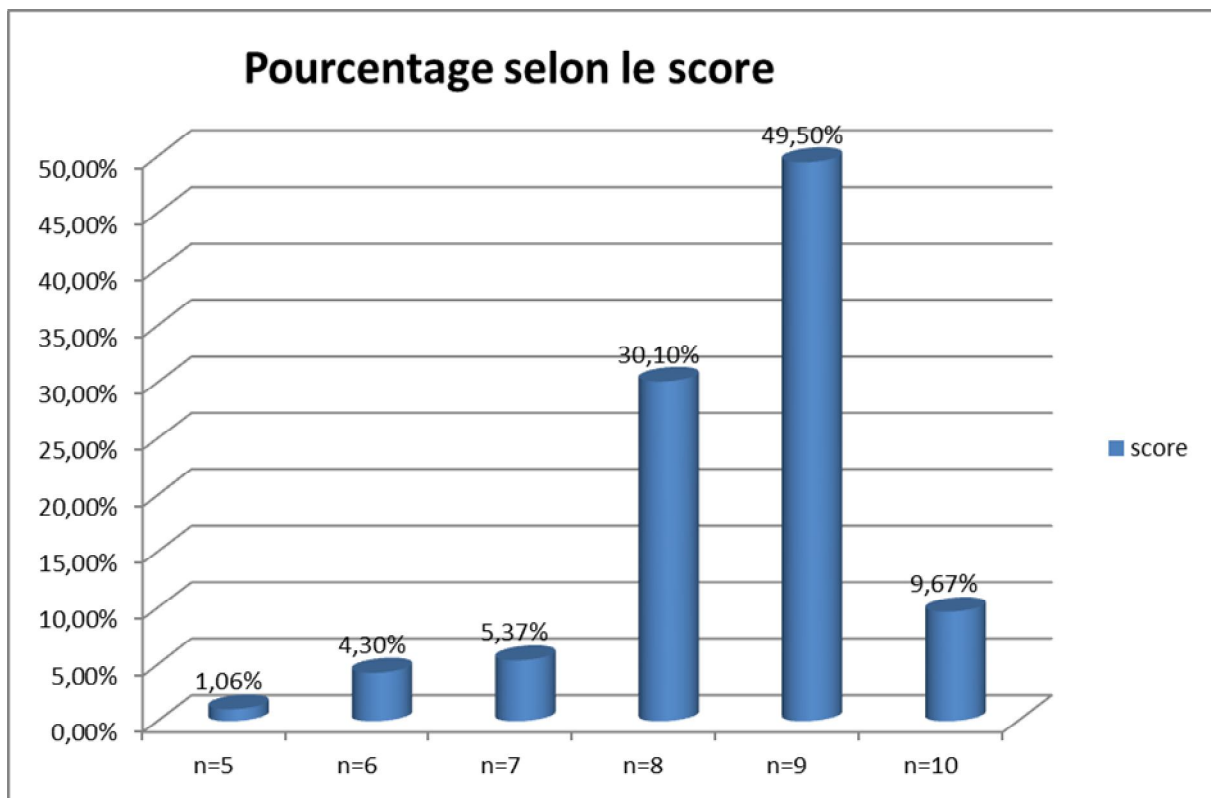


Figure 47 : Répartition des scores d'autosurveillance



L'étude menée est une étude prospective qui a inclut une population de 100 diabétique qui administrent l'insuline soit par seringue ou par stylo cette pratique requiert la bonne connaissance des pratiques pour une administration efficace et sans retentissements.

L'évaluation de la manipulation de la seringue, la conservation de l'insuline l'autosurveillance glycémique et la gestion des déchets par le diabétique s'injectant de l'insuline qu'il soit de type 1 ou de type 2 ; a pour but d'approfondir la connaissance des professionnels de santé du niveau de conscience de ses derniers

Les bonnes pratiques sont l'outil qui permet à ces personnes de mieux tolérer l'administration et de diminuer les conséquences de la multiplicité des injections citant ainsi la lipodystrophie ou la sensation de mal au niveau du site de l'injection

C'est une responsabilité partagée entre les professionnels de santé d'éduquer le diabétique au bon maniement des dispositifs mis à sa disposition ainsi qu'à la gestion des de son taux de glycémie et son insulinothérapie c'est pour cela que nous discutant par la suite les questions du questionnaire tout en essayant de démontrer les bonnes pratiques de l'administration et de l'autosurveillance menant à une normoglycémie.

## **1-Données socioéconomiques des patients :**

### **1.1-L'âge :**

-l'âge des patients se balance entre 4.5 ans et le plus âgé 82 ans avec une moyenne d'âge à 47,32 ans

Selon la série de Senez et al, seul un âge supérieur à 75 ans diminue significativement la qualité de vie [109], contrairement à l'étude américaine de J.

Todd Coffey et al où l'âge n'affecte pas la qualité de vie des diabétiques [110].

-Une étude rétrospective porte sur 101 patients diabétiques, initiés à la pompe externe, entre janvier 1998 et avril 2003, dans le service de diabétologie du CHU de Nancy. Le suivi a duré six ans, un an avant et cinq ans après l'initiation du traitement par pompe, c'est-à-dire 5272,2 patients-mois a cerné une moyenne d'âge entre 38.4 ans +/-13.1 an. Le plus jeune patient avait 14 ans et le plus âgé, 69 ans avec un effectif de 101 patient[111].

## **1.2-Le sexe :**

-Notre étude a révélé que 69% étaient des femmes et 31% étaient des hommes :

La prédominance féminine dans notre étude peut être expliquée par la régularité des consultations observée chez les femmes diabétiques, leur souci d'équilibrer leur diabète mais aussi à la prédominance de l'obésité chez la population féminine marocaine.

-Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 101 patients adultes initiés à la pompe à insuline externe, entre janvier 1998 et avril 2003, dans le service de diabétologie du Pr. ZIEGLER, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy. Elle a montré que 52% de femmes et 48% d'hommes[111].

-Une étude transversale, étalée sur 3 mois, du 1 Mai au 1 Août 2012, intéressant les patients diabétiques consultant au service d'Endocrinologie, Diabétologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès a extériorisé une prédominance féminine avec 60% et un pourcentage plus faible en homme de 40%[112]

## **1.3-L'IMC :**

- Notre étude comporte les chiffres suivants :

- inférieur à 16.5 →3%

- [16.5-18.45]→ 6%

- [18.5-24.99]→28%

- [25-29.99]→ 26%

- [30-39.99]→11%

- supérieur à 40 → 3%

-Aucune idée→4%

Avec une IMC moyen de 26.47 dans un effectif de 82 personnes avec 64 personnes ayant un IMC supérieur ou égale à 25 et donc dans le surpoids et l'obésité ; 8 personnes avec un IMC inférieur ou égale à 18.5 dans la maigreur et 10 personnes ayant un IMC normale entre 18.5 et 25.

+Une autre étude rétrospective portant sur 101 patients adultes initiés à la pompe à insuline externe, entre janvier 1998 et avril 2003, dans le service de diabétologie du Pr. ZIEGLER, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy a indiqué un IMC moyen de 25.36 kg/m<sup>2</sup> pour l'ensemble des patients, avec un minimum de 18.2 et un maximum de 34.6. Cette étude rétrospective a porté sur 101 patients diabétiques, initiés à la pompe externe, entre janvier 1998 et avril 2003, dans le service de diabétologie du CHU de Nancy[111].

.L'IMC était normal pour 54 (53.47%) patients et 47(46.53%) patients, soit près de la moitié étaient en surpoids ou obèse.

Concernant le diabète type 1 :

Il a été démontré que les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé ont une tendance à développer un DT1 à un âge plus précoce. Cette relation inverse entre l'IMC et l'âge du début du diabète est particulièrement présente chez des patients qui ont une fonction des cellules  $\beta$  compromise (déterminée par des taux de peptide-C réduits). Cela pourrait s'expliquer par une décompensation plus rapide de cellules  $\beta$  déjà «fragilisées». En effet, l'obésité, facteur d'insulinorésistance, va accroître les besoins insuliniques et le stress imposé à ces cellules. Celles-ci sont incapables de faire face à cette demande métabolique accrue et seraient d'autant plus vulnérables vis-à-vis de l'agression auto-immune.

L'augmentation de l'obésité chez les sujets jeunes pourrait donc expliquer, au moins partiellement, l'incidence croissante du DT1. L'excès de poids agirait comme un «facteur accélérateur», précipitant à un âge plus jeune l'apparition du DT1, par ailleurs induit par d'autres facteurs auto-immuns préexistants [113].

En évoquant ces formes de diabète d'étiologie double, il est difficile de ne pas évoquer le diabète de type LADA ou «Latent Autoimmune Diabetes in Adults», appelé par certains diabète de type 1,5. Il s'agit d'une forme de DT1 à évolution lente, mais pouvant être considérée comme un DT2 au moment du diagnostic. Ces patients peuvent, en effet, se passer initialement d'une insulinothérapie, mais évolueront lentement vers une insulindépendance. Cependant, contrairement aux personnes avec un diabète «hybride», ces patients ne présentent généralement pas un IMC accru, bien au contraire, celui-ci se situant plutôt en dessous de 25 kg/m<sup>2</sup>. Le LADA survient chez des patients plus âgés, bien souvent après 35 ans (10), même si des cas ont été aussi rapportés chez des sujets plus jeunes (LADY ou «Latent Autoimmune Diabetes in Youth»)[114].

+Dans une autre étude transversale, étalée sur 3 mois, du 1er Mai au 1er Août 2012, intéressant les patients diabétiques consultant au service d'Endocrinologie, Diabétologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès., l'indice de masse corporelle de la population étudiée était compris entre 16 et 35 Kg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 25 +/- 5,16, 40% des patients étaient en surpoids, 29% avaient un poids normal, l'obésité a été notée dans 22% des cas et 9% des patients diabétiques étaient maigres[115].

#### **1.4-Niveau scolaire :**

+3% sont en crèche, 23% au primaire, 16% au collège, 11% au lycée, 15% en université, 32% n'ont aucun niveau de scolarité

+Il s'agit d'une étude transversale, étalée sur 3 mois, du 1er Mai au 1er Août 2012, intéressant les patients diabétiques consultant au service d'Endocrinologie, Diabétologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

Pour le niveau d'instruction 41 % de la population n'était pas scolarisé, les 59% des patients restant se répartissent entre une scolarisation primaire (18%), scolarisation secondaire (26%), et seulement 15% de nos patients avaient un niveau d'étude supérieur[115].

→Les non scolarisés dans les deux enquêtes ne dépassent pas le nombre de personnes scolarisés

#### **1.5-Type de diabète**

+Notre étude démontré UN taux de diabète de type 2 de 91% et de 9% de diabète type 1

+Une autre étude qui s'est déroulée dans le service de Médecine Interne de l'hôpital national du Point G (HNPG), le Centre national de lutte contre le diabète (CNLCD), le service de diabétologie de l'hôpital Gabriel Touré (HNGT) sur une période de 12 mois et sur 400 malades sur des diabétiques ne pratiquant pas forcément l'insulinothérapie dont 95% sont diabétiques de type 2 et 5% sont diabétiques de type 1[116].

## **2-Evaluation de l'administration d'insuline :**

### **2.1-La conservation de l'insuline au Frais :**

- 95% mettent l'insuline au réfrigérateur et 5% qui ne respectent pas cette condition.

Dans de nombreux PVD, la disponibilité d'une chaîne de froid pour conserver l'insuline est souvent l'une des barrières importantes. L'insuline devrait être conservée entre 3° et 8 °C. Ceci peut poser des difficultés dans des pays tropicaux, lorsque les personnes ne possèdent pas de réfrigérateurs chez eux, ou dans des pays où la fourniture d'électricité n'est pas constamment garantie.

Pour un patient donné, le flacon d'insuline, s'il est utilisé assez rapidement, le problème semble moins important [117].

En 2013, aux Comores, une majorité des structures de santé déclaraient ne pas avoir de disponibilité en insuline, soit parce qu'elles ne possédaient pas de chaîne de froid, soit parce que la durée des coupures d'électricité étaient trop importante pour conserver de manière satisfaisante l'insuline. Mais des données tendent à montrer que l'insuline possède une assez bonne thermo-stabilité et que, dans ces situations, l'important est de garantir la réfrigération de l'insuline au niveau des stocks centraux et des hôpitaux pour leur stockage de longue durée. Certains travaux, et l'expérience sur le terrain, montrent qu'un stockage d'insuline dans des pots en terre, ou dans des trous dans la terre, permettent aux patients de maintenir leur insuline dans de très bonnes conditions[77].

-Une Etude prospective concernant 100 patients au CHU Ibn Roch de Casablanca menée en deux temps : Une description des caractères démographiques des patients diabétiques sous insuline puis une évaluation de leurs connaissances en matière d'insulinothérapie a l'aide d'un questionnaire évaluant les connaissance concernant la conservation d'insuline, le respect des horaires d'injections, des sites, et de la technique a remarqué que des erreurs de conservation d'insuline sont retrouvées dans 15 % [118].

→Notre étude présente un grand nombre de personnes qui conservent l'insuline au frais par rapport à la deuxième étude et ceci implique une conscience de l'utilisateur.

## 2.2-Purge de la seringue :

- Dans notre étude 71 % des patients purgent la seringue et 29% ne le font pas
- Une autre enquête a été réalisée dans 14 centres SSR pédiatriques AJD. 407 questionnaires anonymes ont été complétés par les enfants âgés entre 10 et 18 ans, traités par multi-injections. En moyenne les patients étaient âgés de  $13,3 \pm 1,9$  an

Concernant la purge de l'aiguille du stylo : 80 % le font souvent, 14 % parfois et 6 % jamais[119].

### ☞ Les stylos

Doivent être purgés avant chaque injection pour assurer un écoulement libre et sans obstruction. Lire attentivement la notice du stylo. Il faut voir une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille. Le patient peut ensuite sélectionner la dose adéquate et faire l'injection [120].

Placer la nouvelle aiguille qui SERA CHANGEE à chaque injection, et purger en pointant l'aiguille vers le haut afin de combler l'espace mort, de vérifier la perméabilité de l'aiguille et de contrôler son bon fonctionnement. L'insuline doit perler au bout de l'aiguille.

Entre 2 injections d'insuline NE JAMAIS LAISSER L'AIGUILLE qui vient d'être utilisée (risque de contamination)

En aucun cas un stylo d'insuline ne peut être utilisé pour plusieurs patients, de l'air pénètre ainsi dans la cartouche et le risque de transmission d'agents pathogènes d'un patient à un autre peut entraîner un **risque de contamination**[121].

### ☞ L'injection à la seringue :

Toute injection à la seringue nécessite une seringue neuve. Vérifier l'absence de bulles d'air lors du prélèvement d'insuline et purger si nécessaire en vérifiant à nouveau l'exactitude de la dose avant l'injection.



Si un mélange d'insuline doit être réalisé (insuline de type rapide ou ultrarapide + intermédiaire NPH) il convient de :

- prélever l'air de la quantité d'unité d'insuline intermédiaire NPH (après l'avoir remise en suspension, insuline trouble).
- injecter l'air dans le flacon d'insuline NPH et retirer la seringue.
- prélever l'air de la quantité d'unité d'insuline rapide (limpide).
- prélever tout de suite l'insuline rapide
- prélever l'insuline NPH

Respecter impérativement cet ordre de prélèvement, si erreur, jeter cartouche ou flacon et seringue et recommencer le mélange avec un nouveau flacon ou une nouvelle cartouche.[121]

**Règle impérative:** les mélanges d'insuline ne doivent être préparés qu'au moment de l'injection.

Aucun mélange ne doit être réalisé avec les analogues lents et une autre insuline.

*Les réserves seront mises au réfrigérateur entre 4° et 8°C (attention au risque de destruction par congélation ou température supérieure à 40°C)*

***Pour les NPH et les mixtes, faire la purge en pointant l'aiguille vers le haut après l'avoir remise en suspension.***

***Attention concentration d'insuline 100-200-300u/ml[121].***

➔ Une injection d'insuline **intramusculaire** expose le patient à une résorption de l'insuline plus rapide dans le courant sanguin, elle peut provoquer une variabilité accrue des glycémies et expose à un risque plus élevé d'hypoglycémies.

L'injection dans le muscle est souvent plus douloureuse et peut provoquer des hématomes[121].

## 2.3-réutilisation de l'aiguille :

➤ 96% la réutilisent pendant que 4% la jettent après utilisation

➤ Une enquête internationale portant sur la technique d'auto-injection des traitements du diabète (insuline et exenatide), a été réalisée en 2009 présentant les résultats descriptifs de la partie française de cette enquête, et porte uniquement sur les 113 sujets adultes (> 18 ans) atteints de diabète et insulino-traités, recrutés parmi la population de patients diabétiques de six services de diabétologie de centres hospitalo- universitaires ont montré que la réutilisation d'aiguille était déclarée par 22 % des patients :

- le plus souvent à deux reprises (44 % d'entre eux),
- mais 3 à 5 fois (32 %) ou 6 à 10 fois (12 %),
- voire plus de 10 fois (12 %) ;

➔ Au total, 78 % des patients déclaraient ne jamais réutiliser l'aiguille[122].

- le motif le plus fréquemment invoqué était « par simplicité »
- les autres raisons étant « je n'avais pas d'autre aiguille disponible »
- « pour éviter trop de déchets/ respect de l'environnement »

➔ Il existe une forte corrélation entre la réutilisation de l'aiguille et la présence de lipodystrophies (selon la même étude).

Il existe une association entre la réutilisation de l'aiguille et les LH, bien que la relation causale n'ait pas été prouvée. Il existe également une association entre la réutilisation des aiguilles et la douleur ou le saignement par injection. [122].

La réutilisation des aiguilles pour injection d'insuline n'est pas une pratique d'injection optimale, et les patients ne doivent pas réutiliser leurs aiguilles. Elles ne sont plus stériles après utilisation [120].

« ABCÈS INFECTIEUX SOUS-CUTANÉ Le problème des abcès cutanés est rare aux sites d'injection d'insuline. Cette complication reste cependant la plus fréquente cause d'arrêt d'un traitement par pompe à insuline. L'infection est souvent bactérienne, streptococcique ou staphylococcique [123, 124]. Une infection fongique, particulièrement par un zygomycète tel que *Mucor* spp, est également possible »[95].

Les seringues à insuline et les aiguilles sont conçues pour une utilisation unique, et leur réutilisation doit être découragée. La pointe de l'aiguille peut s'endommager après seulement une injection. Même si on ne voit pas ce dommage à l'œil nu, il est bien présent et peut s'aggraver à chaque fois qu'on réutilise l'aiguille. La pointe d'une aiguille réutilisée peut être affaiblie au point de se briser et de demeurer dans la peau ; le lubrifiant présent sur l'aiguille et permettant une injection presque indolore, serait enlevé et Les injections deviendraient plus douloureuses. Par ailleurs l'insuline restante dans l'aiguille suite à la première injection, pourrait cristalliser et ainsi bloquer le flux à l'injection suivante. Enfin les recherches ont démontré qu'il y a un lien direct entre la réutilisation d'une aiguille et l'apparition de lipodystrophies[59].



**Figure 48** : Agrandissement (x370)d'une aiguille réutilisée [120]

## **2.4-Fréquence de changement de l'aiguille :**

+Notre étude représente une fréquence de changement de l'aiguille comme suit :

15% la changent quotidiennement, 72% la changent après 3 jours, 11% la changent chaque semaine et 2% déclarent une fréquence autre que celles-ci

+ Une enquête internationale portant sur la technique d'autoinjection par les patients traités par insuline (*fourth Injection Technique Questionnaire, 4e ITQ*), a été réalisée du 1er février

2014 au 30 juin 2015 ; 13 289 patients diabétiques s'auto-injectant un traitement par insuline, recrutés dans 42 pays, y ont participé.

Avec la représentation de la fréquence de réutilisation par le nombre d'utilisations et les données sont les suivantes :

- Deux reprises (44 % d'entre eux),
- 3 à 5 fois (32 %)
- 6 à 10 fois (12 %),
- voire plus de 10 fois (12 %) [125] ;

➔L'administration sous cutanée de l'insuline nécessite l'utilisation d'aiguilles qui sont des articles stériles à usage unique.

La longueur et le diamètre des aiguilles ont été considérablement réduits (8 à 12 mm « longueur » / 0,25 à 0,36 mm « Calibre »), ce qui a permis aux patients d'effectuer des injections plus précises mais également d'améliorer leur confort.

Il existe également des aiguilles de 5 à 6 mm réservées aux enfants chez qui l'épaisseur de la peau est faible.

Le stylo injecteur offre une utilisation pratique et facile. Des dysfonctionnements du piston, du porte-cartouche ou autres peuvent malgré tout être à l'origine de l'administration de doses incorrectes d'insuline[126] ;

## **2.5-Agitation du Flacon :**

Notre étude a trouvé que 90% des patients agitent leur insuline avant son administration et 5% ne le font pas

-Une enquête internationale portant sur la technique d'auto-injection des traitements du diabète (insuline et exenatide), a été réalisée en 2009 présentant uniquement les résultats descriptifs de la partie française de cette enquête, et porte uniquement sur les 113 sujets adultes (> 18 ans) atteints de diabète et insulino-traités, recrutés parmi la population de patients diabétiques de six services de diabétologie de centres hospitalo- universitaires.

Si une majorité (n = 33 ; 63,5 %) déclare la remettre en suspension avant l'injection, plus d'un tiers (n = 19 ; 36,5 %) déclare ne pas effectuer cette manipulation nécessaire.

Pour ceux qui pratiquent cette manipulation, seuls 10 (30,3 %) d'entre eux déclarent faire rouler et/ou retourner au moins 10 fois la cartouche ou le stylo immédiatement avant l'utilisation (5 fois : n = 20 ; 60,6 %)[122].

### **Remise en suspension :**

**Les insulines «lipides» (soluble) :** il n'est pas nécessaire de les remettre en suspension.

### **Les insulines troubles :**

remettre en suspension les cartouches/ flacons/ stylos, en roulant 10 fois pendant 5min puis basculer en agitant lentement de haut en bas une dizaine de fois ou plus et vérifier que l'insuline devienne **parfaitement homogène. NE JAMAIS SECOUER[121].**

## **2.6-Asepsie :**

-Dans notre étude 74% antiseptisent le site d'administration et 26% ne réalisent pas cette condition.

+ Il s'agit d'une étude prospective descriptive, portant sur 80 enfants diabétiques type 1, suivis en consultation de diabétologie pédiatrique au service de pédiatrie B à l'hôpital mère enfant du Centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI, à Marrakech.

L'étude d'asepsie avant l'injection d'insuline, chez les enfants diabétiques, a montré que uniquement 57,50% des malades respectaient les conditions d'asepsie avant l'injection (lavage des mains + désinfection du site d'injection)et donc 42.5% n'antiseptisent pas le site d'administration [59].

→Notre étude présente un effectif de patient de désinfectant le site d'administration largement plus élevé que celui de la deuxième étude

## **2.7-La réalisation d'un pli cutané :**

+Notre étude a montré que la réalisation du pli était effectuée par 79% des cas tandis que 21% ne le réalisent pas.

+ Une enquête internationale portant sur la technique d'auto-injection par les patients traités par insuline (fourth Injection Technique Questionnaire, 4e ITQ), a été réalisée du 1er février 2014 au 30 juin 2015 ; 13 289 patients diabétiques s'auto-injectant un traitement par insuline, recrutés dans 42 pays, y ont participé a trouvé que la pratique d'un pli cutané était déclarée par 44 % des patients, et 56 % déclaraient ne pas en faire[125].

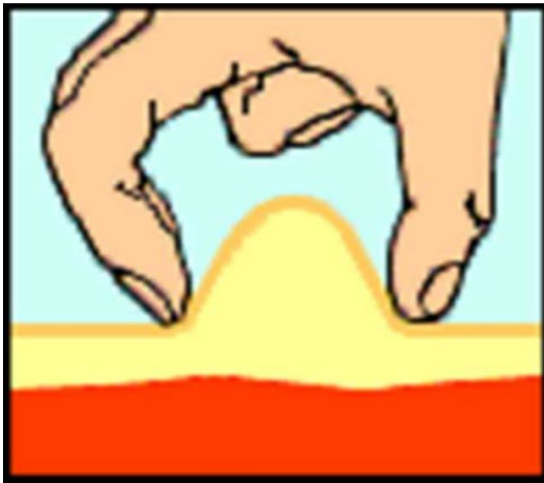
+Étude prospective réalisée à l'unité du pied diabétique au CHU de Pointe-à-Pitre, incluant les patients diabétiques adultes de type 1 et type 2 sous injection d'insuline depuis au moins 6 mois. Le questionnaire utilisé a été établi sur la base du questionnaire international « Insulin Injection Technique ». L'analyse statistique a utilisé le logiciel Epi-info 7.

les 30 patients recrutés avaient un âge compris entre 37 et 89 ans pour une moyenne de 63 ans avec 2 patients diabétiques de type 1 (6,7 %) et 28 de type 2 (93,3 %). Le pourcentage de patients qui avaient une injection journalière était de 56,6. Le stylo d'insuline était le principal matériel d'injection. Un tiers utilisait une aiguille de 8 mm. Le pourcentage qui effectuait le pli cutané était de 86,6 % [127].

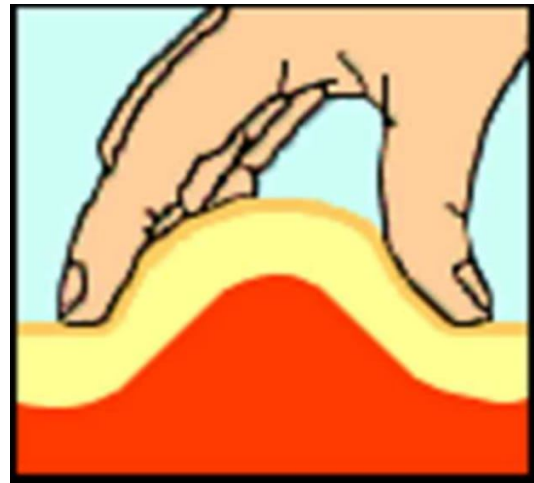
→Notre étude présente un pourcentage de réalisation du pli cutané proche de celui de la troisième étude et un pourcentage plus étendu par rapport à la deuxième étude, ceci implique que les patient sont éduqués à la réalisation du pli cutané et seulement la minorité qui ne le réalisent pas.

Pour garantir une bonne résorption, l'insuline doit être injectée en sous-cutanée, dans la partie la plus profonde de la peau juste au-dessus du muscle mais surtout pas dans celui-ci. En effet, une injection faite dans le muscle entraîne une action plus rapide de l'insuline, et donc un risque d'hypoglycémie[87].

Une injection trop superficielle entraîne une action plus lente de l'insuline et donc une tendance à l'hyperglycémie, suivie d'une action plus tardive pouvant provoquer une hypoglycémie s'il y a chevauchement avec l'action de l'insuline suivante. L'insuline peut également ressortir par le point d'injection une fois l'aiguille retirée de la peau et engendrer en plus d'une hyperglycémie, des phénomènes d'intolérance immunologique de la peau vis-à-vis de l'insuline[87].



**Figure 49 :** Pincement correct [87]



**Figure 50:** Pincement incorrecte[87]

## 2.8-Angles d'administration :

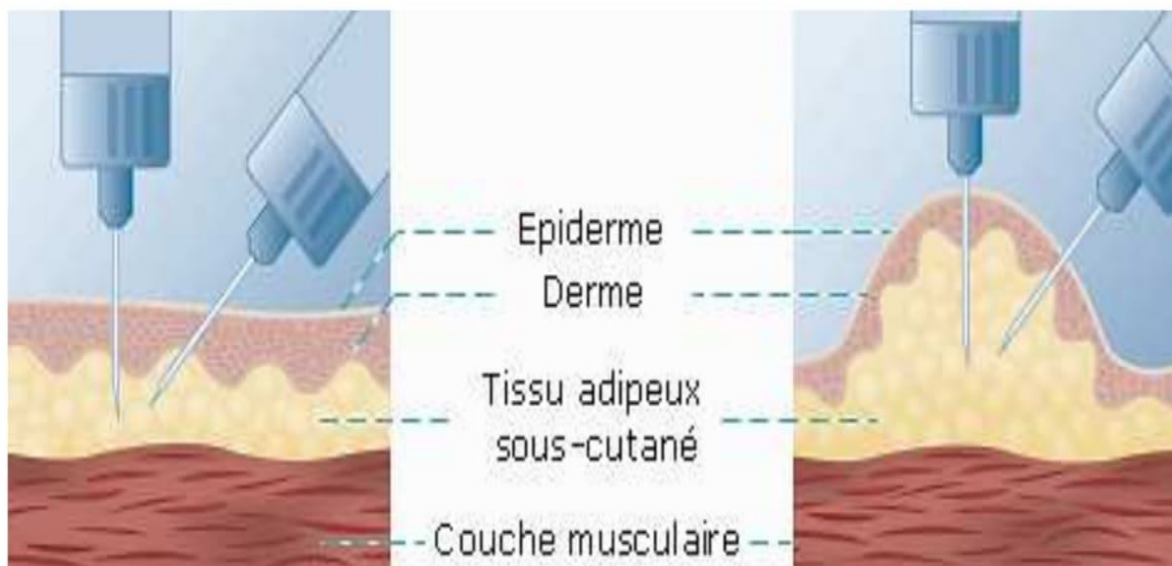
+ Notre étude 33% le font à 45°, 57% le font à 90° et 10% n'ont pas d'idée sur l'angle l'injection qu'ils adoptent.

+ Une enquête a été réalisée dans 14 centres SSR pédiatriques AJD. 407 questionnaires anonymes ont été complétés par les enfants âgés entre 10 et 18 ans, traités par multi-injections. 67 % piquent à 90°, et le reste est supposé selon l'étude faire une piqure à 45° c'est-à-dire 33% de la population restante[119].

→L'angle d'injection à 90° est pratiqué par la majorité des patients dans les deux études et l'angle de 45° est réalisé pour le même pourcentage des patients dans les deux études

Il existe différentes techniques d'injection[87] :

- Soit à 45° par rapport à la peau, sans faire de pli, de façon à ce que l'insuline soit placée dans le tissu sous-cutané, sans aller dans le muscle ;
- Soit perpendiculairement à la peau, au sommet d'un pli de peau pincée entre deux doigts (le pouce et l'index), pour soulever uniquement la peau sans prendre le muscle et pour cela il ne faut pas écarter le pouce et l'index de plus de 3 cm, et maintenir le pli pendant que l'on injecte l'insuline jusqu'à ce que l'aiguille soit sortie de la peau ;
- Soit perpendiculairement à la peau en la tendant entre deux doigts, ce qui aplatit le tissu sous-cutané dans les zones où il est épais. Rester toujours dans le même axe jusqu'au retrait de l'aiguille pour éviter tout risque de torsion. Ne pas appuyer trop fortement le stylo contre la peau afin d'éviter que l'aiguille atteigne le muscle.



**Figure 51:** Injections sous-cutanées d'insuline avec ou sans plis cutanés[87]



## 2.9- Changement du site d'administration :

- Notre étude présente un pourcentage de 96% de patients qui déclarent le changement du site d'administration, et 4% ne le font pas et s'injectent au même endroit

- une enquête internationale portant sur la technique d'auto-injection par les patients traités par insuline (fourth Injection Technique Questionnaire, 4<sup>e</sup> ITQ), a été réalisée du 1<sup>er</sup> février 2014 au 30 juin 2015; 13289 patients diabétiques s'auto-injectant un traitement par insuline, recrutés dans 42 pays, y ont participé[125] : Les résultats montrent qu'une rotation régulière des sites d'injection est déclarée par 84 % des patients mais 16 % des patients déclaraient ne faire aucune rotation[125].

→ La rotation du site d'injection est réalisée par la majorité dans les deux études

La rotation des injections doit être systématique pour éviter les LH. Cela signifie qu'il faut faire l'injection à au moins 1 cm (ou environ la largeur d'un doigt adulte) à partir de l'injection précédente[128].

Un schéma basé sur les preuves consiste à diviser les sites d'injection en quadrants (ou en moitiés au niveau des cuisses ou des fesses), en utilisant un quadrant par semaine[120].

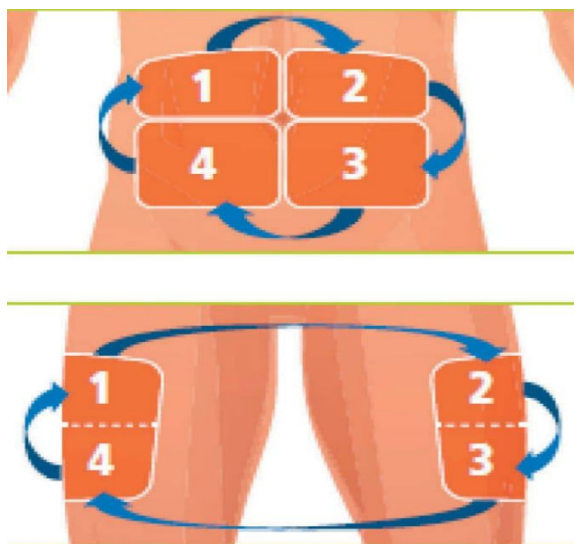
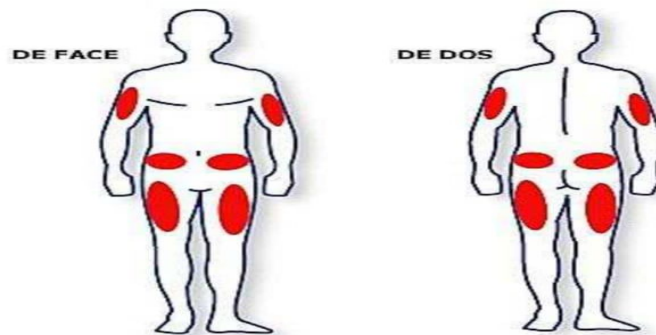


Figure 52 : Quadrants réalisés selon le zone d'injection[120]

## Les injections d'insuline

### ✦ Le site de l'injection peut être :

- l'abdomen, au niveau de la partie péri-ombilicale, en évitant les parties les plus latérales où le tissu est plus mince ;
- la partie supéro-externe des cuisses ;
- la partie inféro-postérieure et latérale des bras ;
- la partie supéro-externe des fesses, facilement accessible et éloignée du nerf sciatique (zone privilégiée quand l'injection est pratiquée par un tiers car le tissu sous-cutané y est abondant)[94].



**Figure 53:** Les sites d'injection de l'insuline[87]

### ✦ Les zones à éviter sont[94] :

- des localisations présentant des lipodystrophies (bosses ou creux lié une répartition anormale de la graisse) dans lesquelles l'absorption est aléatoire ;
- l'abdomen en cas de grossesse.

✦ **L'injection doit être réalisée dans le tissu sous-cutané profond** et non dans le muscle (accélération de la cinétique, risque d'hypoglycémie, de douleur et d'hématome) ou dans le derme (reflux de l'insuline), ce qui rend nécessaire l'utilisation d'une longueur d'aiguille adaptée.

✦ **L'injection dans le tissu sous-cutané implique de maîtriser la technique du pli ou de modifier l'angle** pour diminuer le risque d'injection intramusculaire.[94]

Un bon pli sous-cutané est effectué avec le pouce, l'index et le majeur : ceci permet de soulever le derme et le tissu sous-cutané sans saisir le muscle. L'injection est réalisée à 90°, le pli étant relâché après le retrait de l'aiguille pour ne pas risquer d'injection intramusculaire.

Les injections avec des aiguilles de 12,5 mm sont réalisées sans pli avec un angle d'injection à 45° ou à 90° au niveau des fesses selon le choix du patient. Le pli associé à un angle de 45° est recommandé en pédiatrie[94].

✦ **La profondeur de pénétration de l'aiguille** dépend de trois critères[94] :

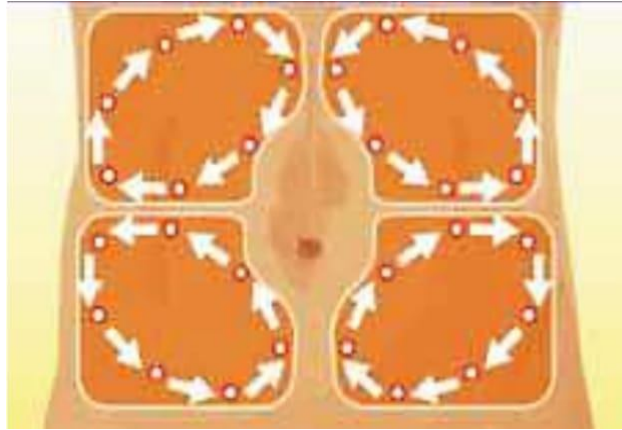
- pli ou pas pli ;
- angle d'injection ;
- longueur de l'aiguille.

Depuis la commercialisation d'aiguilles courtes , les injections sans pli à 90° sont possibles mais il ne faut pas appuyer fortement le stylo contre la peau car, là encore, un risque d'injection intramusculaire existe.

✦ **Une rotation des différents sites d'injection** est primordiale au sein d'une même zone[94] :

Il convient de ne pas piquer deux fois de suite au même endroit (le respect d'un intervalle de 1 cm dans toutes les directions permet d'éviter la formation de lipodystrophie).

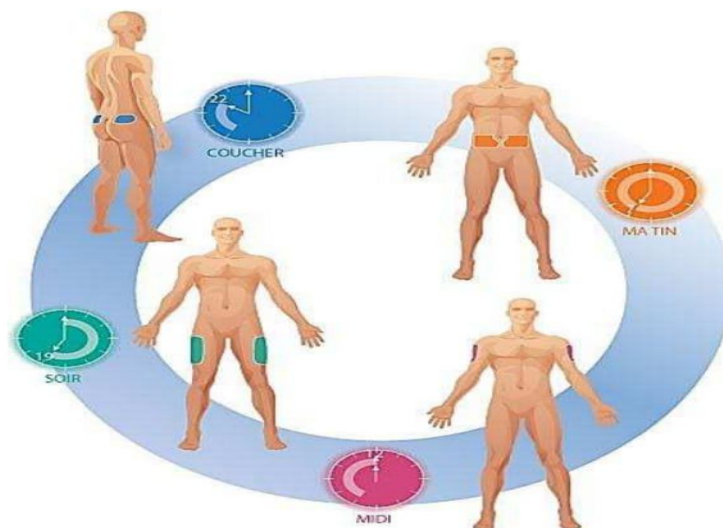
Le diabétique divise les régions d'injection en sections (représentées par les chiffres de 1 à 4 sur la figure). Il est conseillé au diabétique d'utiliser une section par semaine et de faire la rotation dans le sens des aiguilles d'une montre.



**Figure 54** : Exemple de points d'injection d'insuline à l'intérieur d'un même quadrant[87]

Les schémas d'insulinothérapie comportent au moins quatre injections, d'où l'importance de changer de sites en respectant un schéma "même zone, même heure" qui permet une rotation simple à suivre, par exemple [94]:

- le bras le matin ;
- l'abdomen à midi ;
- la cuisse le soir ;
- les fesses au coucher.



**Figure 55** :Exemple de schéma à 4 injections par jour[87]

Il ne faut pas oublier que la vitesse d'absorption de l'insuline peut varier en fonction de la région : abdomen, bras, cuisse et fesses (de la meilleure à la moins performante).

L'abdomen est privilégié lors de l'injection d'insuline rapide, les cuisses ou les fesses pour celle d'insulines d'action plus longue.

Il est déconseillé de procéder à l'injection dans un membre qui réalise un exercice physique (par exemple, la cuisse avant d'aller courir)[87].

## **2.10-L'assistance ou pas par une autre personne :**

+Dans notre étude 47% se font assister par une personne et 53% font l'injection seule sans l'aide de quelqu'un

Les patients se faisant aider sont soit les personnes âgées ou les enfants en cause soit de leur incapacité ou manque de connaissance.

→La majorité des personnes se faisant assister sont des enfants ou des personnes âgées en cause soit de leur incapacité ou de manque d'expérience et de connaissance.

☉ Lieu du jet de l'aiguille usée :

-Notre étude a trouvé que 99% utilisaient la poubelle de maison et seulement 1% utilisent une poubelle spéciale

☹ La gestion des déchets de l'administration (aiguilles) :

99% jettent les aiguilles aux poubelles de maison tandis que 1%(une seule personne) jette l'aiguille dans une poubelle spéciale (conteneur)

Et sachant que le Diabète appartient à la liste des 18 pathologies dont le traitement des patients en auto-traitement conduit à la production de DASRI perforants établie par l'arrêté du 23 août 2011. Ces déchets nécessitent un traitement particulier. [46] Les patients peuvent alors collecter leurs déchets dans des boîtes à aiguilles destinées à stocker les DASRI. Ces boîtes jaunes avec un couvercle vert sont disponibles gratuitement dans les officines. Elles permettent de stocker le matériel piquant, coupant et tranchant nécessaire à l'auto-traitement des patients. Dix catégories de piquants peuvent être jetées dans les boîtes à aiguilles[129].

Activité	Type de déchets	Contenant	Collecte/entreposage	Traitement
<b>Autosoins</b> (ex.: administration d'insuline) 	Déchets biomédicaux (DBM) piquants, tranchants ou cassables (ex.: seringues, aiguilles, lames...) 	Contenant à DBM rigide jaune pour objets piquants, tranchants ou cassables (obtenu en pharmacie <b>sans frais</b> ) 	Apporter à la pharmacie ou à la clinique spécialisée - ex.: clinique du diabète <b>(sans frais)</b>	Traitement par autoclave ou incinération <b>(sans frais)</b>

**Figure 56 :** Gestion des déchets de l'administration d'insuline(aiguilles)[130]

➤ Le score de l'évaluation de l'administration du traitement est de 6.32/10 qui est un score moyen, cette valeur représente le degrés d'implication du patient aux conditions d'injection, ainsi que celle des professionnels de santé dans l'éducation de ce dernier .

Le score indiquant une bonne administration de l'insuline est de 8/10 et plus, dont seulement 19% de la population étudiée ayant pu atteindre ou dépasser ce score.

Ceci implique que plus d'effort devraient être déployés afin de remédier à la problématique des compromis à propos de l'administration de l'insuline et pour remédier aussi faciliter l'accès de point de vue économique des dispositifs nécessaires.

### **3-Evaluation de l'autosurveillance de l'insulinothérapie :**

#### **3.1-Surveillance du traitement :**

-Comme signalé auparavant 93% des patients s'autosurveillent et seulement 7% ne le font pas

-Il s'agit d'une étude transversale, étalée sur 3 mois, du 1er Mai au 1er Août

2012, intéressant les patients diabétiques consultant au service d'Endocrinologie,

Diabétologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

Les critères d'inclusion : tous les diabétiques type 1 et type 2 suivis au service, avec ou sans complications dégénératives et quelle que soit l'ancienneté du diabète.

➔72% s'autosurveillaient tandis que 28% ne le font pas[115].

Il est important que le pharmacien renseigne le diabétique sur l'ensemble de son traitement, et lui explique notamment les intérêts de l'ASG indispensable pour une bonne observance thérapeutique.

La plupart du temps, un patient diabétique ne perçoit les sensations liées à sa glycémie que pour des valeurs très hautes ou très basses, il n'est donc pas possible de se fier uniquement à ses sensations.

L'ASG pour un diabétique traité par insuline est indispensable, mais les diabétiques traités uniquement par régime seul ou par comprimés ont aussi un intérêt à le faire, car ce diabète de type II peut être silencieux, sournois et souvent négligé.

La surveillance des glycémies par le patient le renseigne sur la qualité de son équilibre entre deux prises de sang, sur l'influence des médicaments, de l'alimentation, de l'exercice physique et lui indique si une fringale ou un malaise correspondent ou non à une hypoglycémie. Mesurer sa glycémie permet de vérifier que tout va bien ou qu'il va falloir adapter son traitement (insuline, alimentation ou les deux). Elle responsabilise le diabétique sur sa maladie, qui peut ajuster ses doses d'insuline ou de comprimés.

Certains médicaments favorisent la sécrétion d'insuline comme les incrétinomimétiques que nous avons vus dans la première partie, il est important d'expliquer au patient que c'est lui qui peut le mieux savoir si son traitement lui convient, et lui conseiller de mesurer sa glycémie vers 17 ou 18 heures car c'est à ce moment de la journée que le traitement est souvent excessif.

L'ASG permet également de connaître les effets des aliments, après un repas (plus ou moins riches en féculents, l'effet d'un dessert...) ; tous les diabétiques ne réagissent pas de façon identique aux aliments et la mesure de la glycémie permet de savoir si tel aliment fait monter ou non la glycémie, d'où l'intérêt de mesurer ses glycémies post-prandiales 1h30 à 2 heures après les repas. Le diabétique peut connaître les effets de l'exercice physique qui lui est fortement recommandé en cas de DNID, il peut prévenir ou corriger une hypoglycémie par une prise de sucre.

L'ASG doit donc s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient et/ou de son entourage. Lors de la prescription du dispositif d'ASG, il est indispensable d'expliquer les enjeux au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance : fréquence, fixation des horaires, objectifs glycémiques, modifications du traitement à effectuer par le patient ou le médecin en fonction des résultats [87].

### **3.2-Date de péremption des bandelettes :**

-80.65% affirment vérifier la date des bandelettes et 19.35% ne le font pas

Vérifier la date de péremption des bandelettes par rapport à la date d'ouverture (à utiliser dans les 3 mois après ouverture le plus souvent).

- Ainsi, il faut souligner que la date de péremption d'un flacon de bandelettes dépend certes de 51 la date limite d'utilisation indiquée sur celui-ci, mais dépend aussi de la date de la première ouverture. En effet, dans les conditions normales d'utilisation, la conservation d'une bandelette après première ouverture du flacon est généralement de deux à trois mois et celles-ci ne doivent pas être utilisées si elles sont périmées. Il est donc indispensable de noter la date de première ouverture sur le flacon[131].

### **3.3-Fermeture des bandelettes :**

-100% ferment le flacon

-La conservation des bandelettes est satisfaisante dans 98% des cas

Cette durée de conservation n'est cependant valable que si certaines précautions sont prises, à savoir que « toute électrode doit être conservée dans son emballage d'origine, hermétiquement fermé ». De même, il est « indispensable de bien reboucher, avec le bouchon d'origine, le flacon de bandelettes immédiatement après avoir retiré la bandelette» car les flacons sont généralement équipés d'un dessiccateur permettant de mieux conserver les électrodes [131].

➔ Le non-respect des recommandations générales (fermeture du flacon et la vérification de la date des bandelettes) de conservation des électrodes peut avoir une incidence sur leur fonctionnement et la fiabilité des résultats obtenus[131].



### **3.4-aiguille de saignement à usage unique (Lancettes) :**

Les lancettes sont réutilisées dans 43% des cas tandis que les 53% restants les utilisent une seule fois

-60 questionnaires ont été distribués dans 3 officines de Vitry-le-François (ville de 15 000 habitants de la Marne), à raison de 20 questionnaires par pharmacie. 20 questionnaires ont été volontairement distribués dans l'officine dans laquelle je travaille, afin de pouvoir poser des questions directement aux patients pour obtenir de plus amples informations. Le but était d'obtenir une cinquantaine de réponses afin de pouvoir tirer des conclusions significatives. Ce critère a été fixé arbitrairement. Il s'agit d'une étude descriptive s'adressant aux patients diabétiques en ASG, clients dans les trois pharmacies. Les patients inclus dans l'enquête sont : - atteints de diabète de type 1 ou 2 ; - en ASG à domicile (si possible) ; - producteurs de DASRI par réalisation de glycémies capillaires.

Sur les 60 questionnaires distribués, seuls 38 sont revenus correctement remplis

→Entre autre 27% réutilisent la lancette laissée sur l'autopiqueur[131].

Une étude transversale en 2003, dans le Service d'Endocrinologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Conakry(Guinée) lie entre la présence de VIH et de l'hépatite B et le risque invasif des dispositifs utilisés par ceux-ci(notamment les lancettes).

Cette étude a concerné une série consécutive de 248 patients diabétiques consentants qui se répartissaient en 206 patients vus en ambulatoire et 42 reçus en hospitalisation.

Au total 30 patients sur les 248 (12.09 %) que comptait l'échantillon présentaient une séropositivité vis-à-vis de l'hépatite B (8.06 %) ou du VIH (4.03 %). Aucun prélèvement n'était positif pour les deux sérologies simultanément[132].

### **3.5-Le lavage des mains :**

- Il est réalisé par approximativement 95% des patients.
- La même étude précédente réalisé dans les 3 officines a trouvé que 27% ne se lavent pas les mains et donc 73% des patients le font[132].

Le lavage des mains s'effectue au savon pour ne pas fausser la mesure avec de l'alcool, des antiseptiques, une solution hydro-alcoolique ou des résidus alimentaires.

L'utilisation de l'eau chaude permet d'activer la circulation sanguine, de dilater les capillaires et d'obtenir une plus grosse goutte de sang[102].

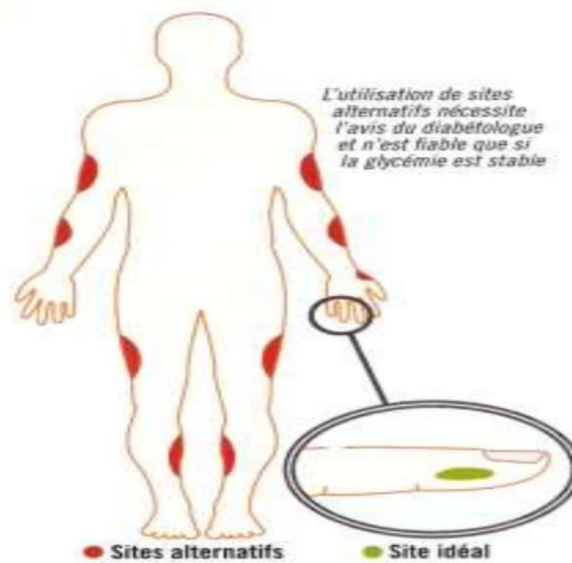
Les mains doivent ensuite être bien rincées et séchées. L'afflux sanguin vers l'extrémité du doigt peut être facilité en secouant la main vers le bas et en massant de la paume vers l'extrémité du doigt à piquer.

→ Il ne faut pas faire saigner à deux reprises successives le bout du doigt car le processus de coagulation modifie la composition du sang.

### **3.6-Changeement du site sur le doigt :**

-99% le font tandis que seulement 1% ne pratique pas cette habitude

Les prélèvements se font principalement au niveau des mains. Néanmoins, on peut faire des prélèvements sur d'autres zones du corps si nécessaire : base du pouce, bras, avant-bras, cuisse et mollet. Ces sites sont moins vascularisés que l'extrémité du doigt, mais ils sont aussi moins douloureux : l'avant-bras est dix fois moins sensible que le bout des doigts.[131]



**Figure 57** :Lieu de prélèvement[131]

L'utilisation des sites alternatifs nécessite cependant l'avis du diabétologue et n'est fiable que si la glycémie est stable.

En effet, le problème des sites alternatifs est leur faible vascularisation, et donc un faible flux sanguin. La glycémie mesurée sur site alternatif ne correspond pas exactement à la glycémie du moment, elle est un peu décalée en raison d'une importante inertie. Dès lors, en cas de variation glycémique rapide (hypoglycémie ou période post-prandiale), la concentration en glucose du sang recueilli au niveau de ces sites ne correspond pas encore à la concentration de glucose du sang dans les gros vaisseaux et dans les endroits où le flux est important comme à la pulpe des doigts. On ne peut donc pas détecter en temps réel une montée ou une chute glycémique rapide. Lors d'une période qui risque d'être instable comme un repas ou une activité physique, ce décalage va avoir beaucoup d'importance. Si la glycémie est stable, ce décalage d'uniformisation des concentrations de glucose entre zones de fort et de faible flux sanguin ne pose pas de problème et les sites alternatifs sont alors considérés comme fiables.

La base du pouce (éminence ténard) est le site alternatif où le flux sanguin est le plus important, donc celui le plus fiable. Sur le plan éducatif, les sites alternatifs sont rarement utilisés [131].



Choisir un doigt prédestiné à être piqué, en évitant le pouce et l'index qui forment « la pince ». On considère que ces deux doigts doivent garder la totalité de leur sensibilité pour sentir, toucher ou saisir.

Il est également conseillé de se piquer en alternant les doigts et les mains afin de limiter la perte de sensibilité au niveau des doigts[131].

### **3.7-Mesure de glycémie avant ou après l'administration de l'insuline :**

+Notre étude a trouvé que 96.77% mesurent leur glycémie avant l'administration d'insuline

### **3.8-Mesure de glycémie avant ou après l'ingestion d'un repas :**

+93.55% font une ASG avant le repas et 6.45% le font après le repas

Les objectifs glycémiques pour le diabète de type 1 sont les suivants : entre 0,70 g/l et 1,20 g/l en préprandial, inférieur à 1,80 g/l en postprandial (2 heures après le repas), supérieur à 0,65 g/l la nuit.[133]

Ces recommandations convergent pour préconiser la réalisation d'au moins trois ou quatre glycémies capillaires par jour [5-7]. Pour atteindre un objectif final d'HbA1c voisine de 7 %, les objectifs glycémiques ciblés sont, pour l'American Diabetes Association (ADA), compris entre 0,70 et 1,30 g/l en préprandial et inférieurs à 1,80 g/l lors du pic postprandial, 1 à 2 heures après le repas [133].

+Glycémie préprandiale :

Beaucoup de patients effectuent assez régulièrement trois glycémies préprandiales par jour. Ceci est utile pour préciser les besoins de base, pour peu que les périodes entre les repas soient suffisamment longues pour en juger[133].

+Glycémie post prandiale :

Pour évaluer l'efficacité des insulines prandiales, il est nécessaire d'effectuer des contrôles après les repas. En cas de plan alimentaire fixe, c'est-à-dire quand les apports glucidiques sont identiques d'un jour à l'autre pour le même repas, la dose d'insuline rapide du repas est fixée en fonction de cet apport. En cas d'alimentation variable, on entre dans le cadre de l'insulinothérapie fonctionnelle, et la dose d'insuline est adaptée en fonction de l'apport de glucides du repas, selon un coefficient préétabli qui indique le « prix » à payer en insuline pour une quantité unitaire de glucides (par exemple, 1 U pour 10 grammes de glucides). Quoiqu'il en soit, pour s'assurer d'une couverture correcte des repas, qu'il s'agisse d'un plan alimentaire fixe, ou flexible, il faut contrôler les glycémies en période postprandiale. Si le contrôle est effectué 2 heures après le début du repas, on attend une glycémie en dessous de 1,80 g/l selon les critères de l'ADA, et on peut probablement exiger un contrôle plus strict, inférieur à 1,60 g/l, avec les analogues rapides de l'insuline[133].

### **3.9-fréquence de mesure**

+47.32% Quotidienne, 1 jour sur deux 4.30%, après trois jours 22.58%, après une semaine 19.38%, 6.45%

+L'enquête s'est déroulée du 02 janvier 2014 au 31 mars 2014. Réalisée dans les 3 officines citées précédemment a trouvé que :

- (1 glycémie/j(9%), 2 glycémies/j(6%) , 3 glycémies/j(3%), 4 glycémies/j(16%), 5 glycémies/j(3%)) → 37%
- 1 glycémie/semaine(6%)
- 2 glycémies/semaine(6%)
- 4 glycémies/semaine(1 jour /2)(3%)
- 1 glycémie/ 15 jours(3%)

### **3.10-Vérification du bon fonctionnement :**

100% affirment vérifier le bon fonctionnement du lecteur

L'entretien du matériel permet d'assurer son bon fonctionnement, donc un suivi de qualité de la glycémie. Les appareils doivent être nettoyés à sec ou à l'aide d'un tissu ou d'un coton-tige légèrement humide, avec des produits non abrasifs. L'introduction d'eau ou de tout autre liquide à l'intérieur du lecteur risque de l'endommager [1].

L'exposition du matériel à une atmosphère trop humide ou à des conditions climatiques extrêmes (canicule ou grand froid), peut le rendre défaillant et ainsi fausser les résultats de mesure de la glycémie.

Pour son bon fonctionnement, chaque lecteur de glycémie ainsi que ses réactifs associés (bandelettes ou électrodes et solutions de contrôle), possèdent sur l'emballage et la notice d'utilisation, d'informations définissant les conditions de conservation et d'utilisation. Pour cela, il est indiquée de respecter la plage d'humidité et l'intervalle de température définie, comme il est conseillé de transporter le matériel dans son emballage[1].

Par ailleurs, pour s'assurer du bon fonctionnement du lecteur de glycémie et des bandelettes réactives, il est nécessaire d'utiliser des solutions de contrôles. Celles-ci contiennent une quantité déterminée de glucose et se conservent trois mois après ouverture. Il est recommandé de réaliser ce test une fois par semaine, mais il peut s'avérer particulièrement utile de l'effectuer dans les cas suivants [1] :

- ✓ Si un dysfonctionnement du lecteur de glycémie ou des bandelettes réactives est suspecté.
- ✓ Lorsqu'un nouveau conditionnement de bandelettes réactives est entamé.
- ✓ L'obtention après plusieurs reprises de résultats de glycémie inattendus.
- ✓ Pour se familiariser avec la technique de prélèvement capillaire sans prélever de sang.
- ✓ Si le lecteur de glycémie est tombé.

Avec une solution de contrôle, on procède comme un test sanguin, par aspiration ou dépôt d'une goutte de la solution sur la bandelette ou sur l'électrode. Le résultat obtenu est à comparer à la fourchette de valeurs inscrites sur le flacon ou le conditionnement externe des bandelettes (ou électrodes). Si le résultat obtenu avec la solution de contrôle est compris dans la plage de valeurs indiquée, cela signifie que le lecteur fonctionne correctement. Dans le cas contraire, il faut [1]:

- ✓ Répéter consciencieusement la procédure.
- ✓ S'assurer que le lecteur de glycémie est correctement calibré.
- ✓ Vérifier que les bandelettes réactives et la solution de contrôle n'a pas dépassé la date de péremption ou n'ont pas été ouvertes depuis plus de 3 mois.
- ✓ Recommencer le test avec un nouveau flacon de bandelettes (ou électrodes), afin d'éliminer le facteur de causalité des bandelettes réactives.

→ Après avoir pris toutes ces mesures, si le résultat du test de contrôle est encore en dehors de la plage de valeurs cibles, c'est que le lecteur de glycémie est défectueux.[1]

La mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* est réalisée sous la responsabilité de leur fabricant après avoir obtenu l'agrément Food and Drug Administration (FDA) ou qu'ils y ont apposé le marquage CE. Le marquage CE témoigne de la conformité du dispositif aux exigences en matière de santé et de sécurité définies par la directive européenne 98/79/CE, et atteste qu'il a fait l'objet d'une évaluation avant sa mise sur le marché.

Pour apposer le marquage CE sur le lecteur de glycémie capillaire, le fabricant doit faire preuve de la conformité de celui-ci à la norme ISO 15197 qui spécifie les exigences relatives aux systèmes d'autosurveillance de la glycémie. Cette norme, décrit les exigences minimales d'exactitude que doit remplir un système de mesure de la glycémie. Elle a été publiée pour la première fois en 2003, et elle exige qu'au moins 95 % des résultats obtenus avec un lecteur doivent correspondre à ceux obtenus avec un système de référence à:

- ✓  $\pm 15$  mg/dl pour des concentrations en glucose  $< 75$  mg/dl.
- ✓  $\pm 20$  % pour des concentrations en glucose  $\geq 75$  mg/dl.

Une version révisée de cette norme a été publiée en 2013, avec des critères d'exactitude plus stricts [65]. La norme ISO 15197:2013, exige qu'au moins 95 % des résultats glycémiques mesurés avec un lecteur de glycémie soient compris par rapport aux résultats de référence dans un intervalle de [65] :

✓  $\pm 0,15$  g/l pour des concentrations en glucose  $< 1$  g/l.

✓  $\pm 15$  % pour des concentrations en glucose  $\geq 1$  g/l.

Cette version 2013 de la norme ISO 15197 stipule également qu'au moins 99 % des résultats de mesures doivent se situer dans les zones A et B de la grille d'erreur de consensus (Parkes) [1].

- **Le score moyen obtenu est de (8.52/10) qui est un bon score d'autosurveillance vu qu'il dépasse (8/10) ceci ne veut pas dire qu'il n'y a pas de problème concernant cette pratique puisque, puisque la majorité de ces personnes réutilisent les lancettes qui constituent un outil qui expose aux accidents d'exposition au sang (AES)**



## **4-Mesures hygiéno-diététiques :**

### **4.1-Diabète de type 1 :**

Les recommandations diététiques représentent un élément important dans l'approche de tout patient diabétique, notamment celui à risque d'hypoglycémie. Si elles sont bien suivies, elles permettront de limiter ce risque chez le patient diabétique de type 1, généralement en combinaison avec un ajustement de l'insulinothérapie.

La fragmentation des apports glucidiques est essentielle pour limiter l'hyperglycémie postprandiale immédiate et le risque d'hypoglycémie tardive. En effet, contrairement au sujet normal chez lequel l'insuline est directement libérée dans la veine porte de façon proportionnelle au pic glycémique lié au repas, le patient diabétique de type 1 n'a plus d'insulinosécrétion résiduelle et l'insuline injectée par voie sous-cutanée agit moins rapidement et plus longtemps que dans les conditions physiologiques.

Ces particularités font que le patient diabétique est exposé à une insulinémie relativement trop élevée à un moment où le bol alimentaire a déjà été complètement absorbé, ce qui explique le risque non négligeable d'hypoglycémie à distance des repas.

Il est également utile d'insister sur le danger d'une consommation excessive de boissons alcoolisées, à jeun notamment, ce qui augmente le risque de survenue d'hypoglycémies par inhibition de la néoglucogénèse et par une diminution de leur perception.

La diététique recommandée chez le patient diabétique de type 1 devrait, en réalité, être celle recommandée pour tout un chacun. Les apports en glucides devraient représenter 50-55 % de la ration calorique totale avec, idéalement, un contenu en fibres de l'ordre de 40 g/jour. Bien que le caractère glucidique d'un aliment soit défini par sa teneur biochimique en hydrates de carbone et qu'il existe des tables de composition alimentaire avec des équivalences glucidiques, celles-ci ne permettent pas de prévoir la réponse glycémique après l'ingestion d'un aliment. Cette lacune a amené à déterminer ce qu'il est convenu d'appeler l'index glycémique (IG) des aliments. Celui-ci est défini par la surface sous la courbe glycémique en réponse à l'ingestion d'un aliment par rapport à celle suivant une quantité isoglucidique d'un aliment de référence (en l'occurrence, le pain blanc).

Cependant, ces notions restent critiquées, notamment en raison des nombreux facteurs pouvant modifier l'IG, ce qui entraîne une importante variabilité inter- et intra-individuelle.

Néanmoins, au cours d'un repas mixte (glucido-lipido-protidique), la hiérarchie hyperglycémiant des différents aliments, définie à partir des IG, semble persister.

En pratique, la notion d'IG doit faire partie de l'éducation diététique du patient diabétique de type 1, lui permettant de prendre conscience du pouvoir hyperglycémiant plus ou moins important d'un certain nombre d'aliments.

Ces connaissances lui permettront soit de couvrir les différentes parties de la journée en quantités de glucides suffisantes pour éviter les hypoglycémies tout en gardant un bon contrôle postprandial, soit d'adapter son insulinothérapie en conséquence.

Le patient doit également connaître le type de collation idéale le soir pour éviter la survenue d'hypoglycémies nocturnes, souvent peu ressenties et considérées comme les plus angoissantes et les plus invalidantes.

Enfin, la connaissance des glucides à IG élevé peut aider le patient diabétique dans son choix pour assurer un resucrage rapidement efficace en cas d'hypoglycémie. Un nouveau concept enseigné dans certains centres est celui de l'insulinothérapie fonctionnelle. Il s'agit non plus d'adapter la diététique au schéma d'insulinothérapie du patient, mais bien d'adapter de manière préventive la dose d'insuline censée couvrir le repas en fonction des apports glucidiques.

Cette méthode, si elle procure plus de libertés alimentaires au patient, nécessite une éducation diététique poussée. Certains patients le font déjà de manière instinctive, mais ceci peut comporter le risque d'une prise de poids excessive, compte tenu de l'absence parfois exagérée de toute règle diététique[134].

La diététique du diabète est indissociable du schéma insulinique suivi. Dans le système d'insulinothérapie en 2 injections quotidiennes d'un mélange d'insulines, il faut respecter certains horaires et répartir l'alimentation en 6 repas parallèlement au profil d'action des insulines : l'alimentation est adaptée aux insulines. Si on souhaite manger plus de glucides à l'un ou l'autre moment, on peut le faire à condition d'injecter une insuline ultrarapide, avec

un stylo injecteur, même après avoir mangé. Lorsqu'on veut une pleine liberté dans l'horaire et les quantités des repas, il faut envisager le système basal-prandial.[135]

Le seul " interdit " qui persiste, c'est boire des limonades ou des " colas " non " lights ", en dehors d'une hypoglycémie, car ils contiennent des quantités énormes de sucre par litre (60 à 110 g, soit l'équivalent de 12 à 22 " sucres " tels qu'on en met dans son café) et produisent un pic très élevé de sucre dans le sang 1/2 h après leur absorption, alors que le pic d'insuline dans le sang après une injection d'une insuline ultrarapide est de 1 h. C'est d'ailleurs aussi déconseillé aux non-diabétiques, car générateur d'obésité et de... diabète de type [135].

#### **4.2-Type 2 :**

La diététique tient une part essentielle dans le traitement du diabète de type II, elle constitue le traitement prioritaire dans presque tous les cas. Elle doit être poursuivie même quand le traitement est modifié avec des comprimés ou de l'insuline, en effet, si elle n'est pas maintenue, le poids augmente, les médicaments sont moins efficaces et les glycémies remontent. C'est donc un traitement à maintenir tout au long d'une vie[135].

Par les mesures hygiéno-diététiques on entend sur le plan alimentaire : une alimentation équilibrée, une réduction de l'apport calorique, une meilleure répartition des prises alimentaires ainsi que l'augmentation de la consommation de fibres, auxquelles on va associer une activité physique régulière et adaptée (au moins trois fois 45 min par semaine) ainsi que l'arrêt de la consommation de tabac et d'alcool. Ces mesures non exhaustives seront accompagnées d'une surveillance de l'équilibre glycémique[53].

##### **➤ Apports caloriques :**

##### **Objectif**

L'objectif est d'aider la personne diabétique à contrôler son poids. La perte de poids est justifiée, si l'IMC est supérieur à 25, une perte de poids de 3 à 10 kg peut améliorer l'équilibre du diabète, les lipides sanguins, et la tension artérielle.

Les objectifs de poids doivent être réalistes et raisonnables, individualisés, et définis en collaboration avec le patient. Ils doivent s'envisager sur la durée, avec une perte de 1 à 2 Kg par mois.

*« Dans la majorité des cas, une perte de poids de 5 à 15% par rapport au poids maximal, constitue un objectif réaliste, entraînant des bénéfices pour la santé. » (ANAES 1999)*

Un repas équilibré doit comporter cinq catégories d'aliments, chacun ayant son rôle à jouer dans l'équilibre alimentaire :

- une portion de féculents ou glucides complexes (souvent composée de pain et d'un autre produit glucidique),
- une portion de fibres (légumes verts crus ou cuits),
- une portion de protéines (viande, poisson, œufs ...),
- un produit laitier (laitage frais, fromage),
- une portion de fruits (crus ou cuits).

De plus, le Programme National Nutrition Santé recommande la consommation de cinq portions de fruits et légumes par jour pour satisfaire les besoins en fibres, vitamines et sels minéraux de l'organisme, et de boire au moins 1,5 L d'eau par jour.

#### ➤ **Recommandations officielles**

*« Lorsqu'un amaigrissement est envisagé (...), le conseil nutritionnel vise à diminuer la ration énergétique en orientant le patient vers une alimentation de densité énergétique moindre et/ou un contrôle de la taille des portions. » (HAS sept 2011)*

*« L'évaluation qualitative des conduites alimentaires peut être envisagée à partir du carnet alimentaire que le patient remplit lui-même. »*

*« La réduction qualitative des apports énergétiques devrait être individualisée et devrait prendre en compte les facteurs héréditaires, les habitudes alimentaires, l'activité physique, les comorbidités ainsi que l'appréciation par le patient de ses traitements diététiques précédents et de la façon dont il les a tolérés. »*

*« Une réduction des apports énergétiques de 15 à 30% par rapport aux apports habituels d'un individu à poids stable est suffisante et appropriée dans la majorité des cas. »*

Les apports journaliers conseillés en énergie sont de 2200 kcal pour les femmes et de 2700 kcal pour les hommes. Le plus souvent, une baisse de l'apport calorique de 30% par rapport à celui de départ est suffisante pour une perte de poids progressive et durable sans frustration excessive qui risquerait de conduire à l'échec.

*« Un régime peu restrictif, personnalisé et adapté aux besoins énergétiques du patient correspondant à un déficit de 600 kcal/j ... La prévision de perte de poids est d'environ 0,5kg par semaine pour un déficit quotidien de 600 kcal. » (AFERO 2007)*

En cas de surcharge pondérale l'apport calorique diminué d'environ 15 à 30 % par rapport à celui évalué revient souvent à conseiller des apports énergétiques correspondant au 2/3 de la dépense énergétique quotidienne, calculée en fonction de l'âge, du sexe, du poids et de l'activité.

La prescription de régimes inférieurs à 1 200 calories ne doit pas faire partie des prescriptions courantes, elle est dangereuse, elle présente un risque de dénutrition, de rebond pondéral, et est incompatible avec une activité physique normale. Une restriction modérée des apports caloriques, c'est-à-dire entre 1 800 et 2 000 calories, donne de meilleurs résultats à long terme et permet de maintenir une diversité alimentaire et une qualité de vie pour le patient. Si l'apport énergétique spontané est déjà faible, la modification qualitative de cet apport peut être suffisante (diminution des lipides au profit des glucides). Pour les personnes âgées et les femmes enceintes, la prescription calorique ne doit pas être inférieure à 1600 calories par jour.

Pour le diabétique de poids normal l'apport énergétique ne doit pas être modifié quantitativement.

### **Activité physique :**

Il est préconisé d'augmenter l'activité physique : 2h30 d'activité physique d'intensité modérée par semaine, fractionnée si besoin (y compris en sessions de 10 minutes seulement).

Pour en retirer un bénéfice supplémentaire pour la santé, les adultes devraient augmenter la durée de leur activité physique d'intensité modérée de façon à atteindre 5h par semaine ou pratiquer 2h30 d'activité physique soutenue.

L'apport protéique est indispensable pour le maintien d'une bonne intégrité de l'organisme.

Associées à des aliments glucidiques, elles permettraient de diminuer leur effet hyperglycémiant. Toutefois, elles sont souvent associées à des graisses saturées, dont la consommation est sous haute surveillance pour un diabétique de type II.

La prescription diététique doit assurer un apport protéique généralement recommandé, au minimum de 0,8 à 1 g de protéines par kg de poids idéal et par jour, soit environ 15% de l'apport énergétique total, pour éviter une fonte musculaire et permettre une activité physique normale.

La consommation habituelle est souvent proche de 1,3 à 1,6 g/kg/j. Toutefois, il n'existe pas d'argument scientifique pour diminuer la consommation spontanée en protéines des patients diabétiques de type II non compliqués, il s'agit d'un objectif secondaire [51].

Les besoins en protéines nécessaires pour un adulte sont couverts par :

- la consommation de 100 à 200 g/j de viande ou poisson ou équivalent (il faut éviter les charcuteries riches en matières grasses comme nous allons le voir dans la partie des lipides),
- 3 à 4 produits laitiers par jour en préférant les yaourts et fromage blanc de 0 à 20% en MG plutôt que les fromages riches en graisses.

## **Lipides :**

Ils sont d'origine végétale ou animale et comme les autres nutriments, ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Ils servent de moyen de transport aux vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K), ce sont des composants majeurs des membranes de nos cellules et participent à la synthèse de certaines substances telles que les hormones.

Privilégier les graisses insaturées aux graisses saturée et prendre en compte la règle suivante : On peut connaître le contenu en lipides d'un aliment en consultant son étiquette. « Ainsi un plat comportant plus de 10 % de graisses (10 g de graisses pour 100 g de produit) est considéré comme gras ».

## **Glucides :**

### **Objectifs**

La consommation de glucides est souvent insuffisante, au profit des lipides. Dans la majorité des cas, il faut paradoxalement, proposer au patient d'augmenter la part des glucides (et diminuer celle des lipides), avec une ration d'environ 50% par rapport à l'apport énergétique total, soit un apport minimal de 180 g par jour.

Le choix des aliments glucidiques est important, et la consommation d'aliments à index glycémique faible ou moyen peut être préconisée.

### **L'index glycémique**

L'index glycémique (IG) permet de définir le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment et de comparer des aliments glucidiques sur la base de ce critère. Il reflète la rapidité à laquelle les glucides d'un aliment sont digérés, convertis et retrouvés sous forme de glucose dans le sang.

Plus le niveau de glucose sanguin augmente à la suite de la consommation d'un aliment (ce qu'on appelle la réponse glycémique), plus l'IG de cet aliment est élevé. Il est donc particulièrement intéressant pour les patients diabétiques de maîtriser cet aspect de l'alimentation.

Les aliments sont classés en trois catégories, sur une échelle de 0 à 100 :

- IG faible : < 39
- IG moyen : 40 à 59
- IG élevé : > 60
- Le fait de favoriser des repas composés d'aliments à faible IG permettrait un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale et pourrait avoir un effet bénéfique sur la régulation de l'appétit.





***Conclusion***

L'insulinothérapie constitue un moyen thérapeutique efficace contre le diabète quel que soit son type insulino-dépendant ou non insulino-dépendant qui repose pour son diagnostic sur la mesure de glycémie et sur le dosage de l'hémoglobine A1C et la réalisation d'un HGPO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale) mais aussi par le biais de quelques complications qui font saillie.

Cette thérapeutique concerne surtout la diabétique de type 1 et de plus en plus les sujets âgés ayant un diabète de type 2 qui présentent une résistance aux antidiabétiques oraux.

L'injection d'insuline représente un geste invasif qui nécessite un savoir faire et une connaissance des modalités d'administration d'insuline ; ces modalités varient selon le dispositif utilisé seringue ou pompe et autre dispositif

Cette technique vise à garder une glycémie adéquate tout en ajustant les doses d'insuline selon les besoins du corps et ceci grâce à la réalisation d'une ASG (autosurveillance glycémique).

L'ASG constitue un outil de suivi du diabétique, ses modalités constituent la base d'une autosurveillance correcte et pertinente.

L'insulinothérapie est souvent combinée à des mesures hygiéno-diététiques selon le type de diabète.

L'Education des patients constitue la pierre angulaire de l'insulinothérapie pour la compréhension des modalités d'administration et d'autosurveillance de l'insulinothérapie.



## RESUME

**Titre :** Evaluation de l'administration et l'autosurveillance de l'insulinothérapie chez le diabétique

**Auteur :** Cherkaoui Chaïmae

**Directeur de thèse :** Professeur Derraji Soufiane

**Mots clés :** Administration-Autosurveillance-Insulinothérapie-Diabétique

L'insulinothérapie constitue une méthode efficace pour obtenir une glycémie optimale sachant que l'insuline est la seule hormone hypoglycémisante présente dans l'organisme.

Notre étude est réalisée avec un échantillon de 100(100%) patients diabétiques administrant l'insuline soit par la seringue ou par le stylo injecteur .

Concernant l'évaluation des modalités d'administration de l'insuline 95% des patients conservent l'insuline au frais ; 71% purgent la seringue ou stylo ;96% réutilisent l'aiguille ; une majorité de 72% réutilisent l'aiguille pendant trois jours ; 90% agitent l'insuline avant utilisation ; 79% font un pli ; 57% font un angle d'injection à 90° ; 96% changent le site d'administration ; 47% personnes se font assister par une autre personne. Cette grille a permis d'avoir un score d'utilisation de( 6.32/10)

Concernant l'évaluation des modalités d'autosurveillance parmi les 93 personne(93% de la population initiale)sont considérés comme 100% des personnes s'autosurveillant ; 80.65% vérifient la date de péremption des bandelettes réactives : 100% ferment le flacon des bandelettes après utilisation ; 43% réutilisent l'aiguille de saignement à usage unique(lancette) ; 94.62% lavent les mains avant de s'autopiquer ; 98.92% changent les sites de prélèvements ; 96.77% vérifient leur glycémie avant l'administration de l'insuline ; 93.55% vérifient leur glycémie avant le repas ; 47.32% font des mesures quotidiennes ;100% des patients vérifient le bon fonctionnement du lecteur. Cette grille a permis d'avoir un score d'autosurveillance de (8.52/10).

Ce travail nous montre que les modalités d'administration de l'insuline qui constituent un geste invasif ne sont pas maîtrisées convenablement à la pratique ainsi que les modalités d'autosurveillance qui ont obtenu un score respectable mais qui présente des lacunes concernant le geste invasif de l'autopiqueur.

## **SUMMARY**

**Title:** Evaluation of administration and self-monitoring of insulin therapy in diabetics

**Author:** Cherkaoui Chaïmae

**Thesis director:** Professor Derraji Soufiane

**Key words:** Administration-Self-Monitoring-Insulin Therapy-Diabetic

Insulin therapy is an effective method for achieving optimal blood glucose levels, knowing that insulin is the only hypoglycemic hormone in the body.

Our study is carried out with a sample of 100 (100%) diabetic patients who administer insulin either by syringe or pen injection.

Regarding the evaluation of the modalities of administration of insulin 95% of patients keep insulin cool; 71% purge syringe or pen; 96% recycle needle; a majority of 72% reuse the needle for three days; 90% shake insulin before use; 79% make a fold; 57% make a 90 ° injection angle; 96% change the site of administration; 47% are assisted by another person. This grid allowed having a usage score of (6.32 / 10).

Regarding the evaluation of the modalities of self-monitoring among the 93 person (93% of the initial population) are considered as 100% self-monitoring; 80.65% check the expiration date of the test strips; 100% closes the test strip vial after use; 43% reuse the single-use bleeding needle (lancet); 94.62% wash their hands before self-killing; 98.92% change the sampling sites; 96.77% check their blood glucose level before insulin administration 93.55% check their blood glucose before meals 47.32% make daily measurements, 100% of patients check that the reader is working properly. This grid allowed having a self-monitoring score of (8.52 / 10).

This work shows us that the modalities of administration of insulin which constitutes an invasive gesture are not mastered appropriately to the ethics as well as the modalities of self-monitoring which obtained a respectable score but which presents gaps concerning the invasive gesture self-treatment .

## ملخص

**العنوان:** تقييم تلقي العلاج والمراقبة الذاتية للعلاج بالأنسولين في مرضى السكري

**المؤلف:** الشراوي شيماء

**مدير الرسالة:** الأستاذ الدراجي سفيان

الكلمات المفتاحية: تلقي العلاج - المراقبة الذاتية - العلاج بالأنسولين - السكري  
العلاج بالأنسولين هو طريقة فعالة لتحقيق مستويات السكر في الدم ، مع العلم أن الأنسولين هو الهرمون سكر الدم الوحيد في الجسم.

تتم دراستنا مع عينة من 100 (100 %) مرضى السكري الذين يديرون الأنسولين إما عن طريق الحقن أو حقن القلم .  
فيما يتعلق بتقييم طرائق إعطاء الأنسولين فإن 95% من لمرضى يبقون الأنسولين بارداً . 71 % تصفية حقنة أو تطهير القلم ؛ 96 % إعادة استخدام الإبرة ؛ أغلبية من 72 % إعادة استخدام الإبرة لمدة ثلاثة أيام ؛ 90 % يهز الانسولين قبل الاستخدام. 79 % تجعل ثنية . 57 % من زاوية حقن 90 درجة. 96% يغيرون موقع الحقن ؛ 47 % يساعدهم شخص آخر.  
يسمح لهذه الشبكة الحصول على درجة استخدام (6.32 / 10)

فيما يتعلق بتقييم طرائق الرصد الذاتي بين الأشخاص لـ 93 (93% من 100 مريض) يعتبرون مراقبة ذاتية بنسبة 100% ؛ 80.65% تحقق من تاريخ انتهاء شرائط الاختبار: يغلق 100% يغلقون قنينة الاختبار بعد الاستخدام ؛ 43% يعيدون استخدام إبرة النزيف ذات الاستخدام الواحد (لانسيت) ؛ 94.62% يغسلون أيديهم قبل الوخز الذاتي. 98.92% يغيرون مواقع أخذ العينات. 96.77 % يقومون بفحص مستوى الجلوكوز في الدم قبل إعطاء الانسولين 93.55% يقومون بفحص مستوى جلوكوز الدم قبل وجبات الطعام يقوم 47.32 يقوم بقياسات يومية ، ويتأكد 100% من المرضى من أن القارئ يعمل بشكل صحيح. سمحت هذه الشبكة للحصول على درجة (8.52 / 10).

هذا العمل يبين لنا أن طرق إعطاء الأنسولين هي التي تشكل إيماءة غزوية لا تتقن بشكل جيد مع الأخلاقيات وكذلك طرائق الرصد الذاتي التي حصلت عليها للحصول على درجة محترمة ، ولكن مع وجود قصور فيما يتعلق بالحركة الغازية الذاتية .



### Prérequis :

Le questionnaire mis à votre disposition s'inscrit dans le cadre de mon travail de thèse de fin de formation de Doctorat en Pharmacie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, intitulé « Évaluation de l'administration et l'autosurveillance de l'insulinothérapie chez le diabétique ».

Je vous prie d'accepter mes remerciements les plus distingués pour la coopération que vous voulez bien m'apporter en répondant à l'ensemble des questions du questionnaire ci-dessous sachant que les informations que vous présentez seront présentés dans le respect de l'anonymat et de l'information apportée.

J vous remercie de bien vouloir répondre en toute transparence en cochant la case qui correspond à votre comportement vis à vis de l'insulinothérapie ou de l'autosurveillance.

Date de l'enquête : 20 Septembre jusqu'au 2 Décembre 2017.

Lieu : Pharmacie d'officine, le centre du jeûne diabétique, SOS diabète, hôpital Diour Jamâa.

### Informations sur le patient :

Age :                      Poids :                      Taille :                      Sexe : Homme                       Femme   
Niveau scolaire : Primaire                       Collège                       Lycée                       Université                       Aucun

-Quel type de diabète avez-vous?

Type1                       type2

### Grille d'évaluation de l'administration de l'insuline

Score 1pt	1-Est-ce que vous préservez votre insuline au frais ?  Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
1pt	2-Est-ce que vous purgez la seringue avant l'utilisation ?  Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
1pt	3-Est-ce que vous réutilisez l'aiguille ?  Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
1pt	4- À quelle fréquence changez-vous votre aiguille ?  Quotidiennement <input type="checkbox"/> Après 3 jours <input type="checkbox"/> Chaque semaine <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>
1pt	5-Agitez-vous votre flacon/cartouche avant son utilisation ?  Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>



1pt

6-Est-ce que vous antiseptisez le site d'administration (d'injection)?

Oui

Non

1pt

7-Est-ce que vous faites un pli ?

Oui

Non

1pt

8-A quel l'angle d'administration que vous faites ?

45°

90°

je ne sais pas

1pt

9-Est-ce que vous changez le site d'administration de votre insuline ?

Oui

Non

1pt

10-Est-ce que vous vous faites assister par quelqu'un ?

Oui

Non

### Grille d'évaluation l'autosurveillance de l'insulinothérapie

Score

1 pt

1 Surveillez-vous votre traitement à l'insuline par un lecteur de glycémie ?

Oui

Non

1pt

2-Est-ce que vous vérifiez la date de péremption sur les bandelettes réactives ?

Oui

Non

1pt

3-Est-ce que vous fermez le flacon de bandelettes ?

Oui

Non

Parfois

1pt

4-Est-ce que vous utilisez une aiguille de saignement à usage unique ?

Oui

Non

1pt

5-Est-ce que vous vous lavez les mains avant de vous faire piquer ?

Oui

Non

1pt

6-Est-ce que vous changez le site de prélèvement sur les doigts ?

Oui

Non

1pt

7-Mesurez vous votre glycémie avant ou après l'administration de l'insuline ?

Avant  Après

1pt

8-Mesurez vous votre glycémie avant ou après les repas ?

Avant  Après

1pt

9-Quelle est la fréquence à laquelle vous mesurez votre glycémie ?

Quotidiennement :  1 jour/2 :  Après 3jours :  Après une semaine :   
Autres :

1pt

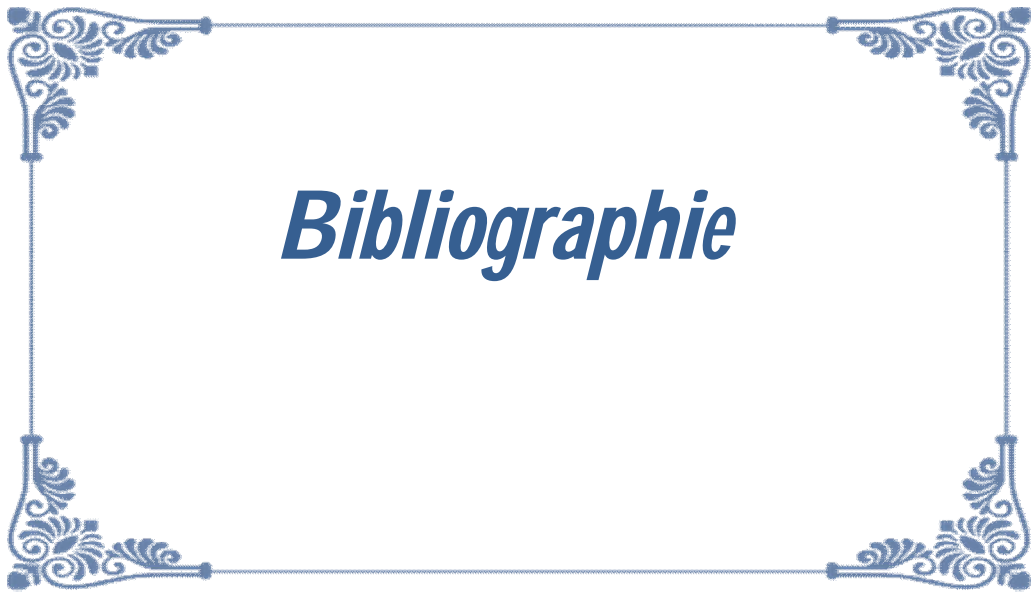
10- Vérifiez-vous le bon fonctionnement de votre lecteur ?

Oui  Non

Gestion des déchets de l'administration d'insuline :

Où jetez vous votre aiguille utilisée ?

Poubelle de maison  Poubelle spéciale



***Bibliographie***

- [1] DAROUICH, H., *Les lecteurs de glycémie capillaire*. 2017.
- [2] de la santé Réunion, O.R., *Le diabète*. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion, 2015.
- [3] de Santé, H.A., *Guide parcours de soins–Diabète de type 2 de l’adulte*. Mars, 2014: p. 2014-04.
- [4] Organization, W.H., *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus*. 2011. Geneva (Switzerland): The Organization Google Scholar, 2011.
- [5] LES CRITÈRES BIOLOGIQUES, D. and D.D.D. SUCRÉ, *Définition et classification du diabète*. Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2001. **25**(2): p. 91.
- [6] Pujos, M.-A., *Les nouveautés issues du monde du diabète entre 2008 et 2010*. 2011.
- [7] Marocain, O.e.M.d.S., *Evaluation des fonctions essentielles de santé publique au Maroc*. 2016.
- [8] OMS, *Profils des pays pour le diabète*, 2016. Février 2019.
- [9] Santé publique France (InVS, I., Epru), *Diabète et niveau socio-économique*. Santé publique France, 2015.
- [10] BELOUAS, A., *AMO : le diabète a coûté 430 MDH à la CNOPS en 2014*. LA VIE éco, 2015.
- [11] diabète, E.c.l., *LA JOURNEE MONDIALE DU DIABETE* 2018.
- [12] ZERGA, Y. and S. CHIALI, *Particularités de la prise en charge du diabète chez les enfants âgés de moins de 5 ans*.
- [13] Spinass, G. and R. Lehmann. *Diabète sucré: diagnostic, classification et pathogénese*. in *Forum Med Suisse*. 2001.

- [14] Association, A.D., *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 1997. **20**: p. 1183-1197.
- [15] Alberti, K.G.M.M. and P.f. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation*. Diabetic medicine, 1998. **15**(7): p. 539-553.
- [16] Guillausseau, P.-J. and M. Laloi-Michelin, *Physiopathologie du diabète de type 2*. La revue de médecine interne, 2003. **24**(11): p. 730-737.
- [17] Polonsky, K.S., J. Sturis, and G.I. Bell, *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance*. The New England journal of medicine, 1996. **334**(12): p. 777-783.
- [18] Elbein, S.C., K. Wegner, and S.E. Kahn, *Reduced beta-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of caucasian familial type 2 diabetic kindreds*. Diabetes care, 2000. **23**(2): p. 221-227.
- [19] Pan, X.-R., et al., *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study*. Diabetes care, 1997. **20**(4): p. 537-544.
- [20] Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. The New England journal of medicine, 2002. **346**(6): p. 393-403.
- [21] Kahn, B.B. and J.S. Flier, *Obesity and insulin resistance*. The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(4): p. 473-481.
- [22] Martin, B.C., et al., *Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study*. The Lancet, 1992. **340**(8825): p. 925-929.

- [23] Lillioja, S., et al., *Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action*. New England Journal of Medicine, 1988. **318**(19): p. 1217-1225.
- [24] Fery, F. and N. Paquot, *Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2*. Revue Médicale de Liège, 2005. **60**(5-6): p. 361-8.
- [25] mondiale de la Santé, O., *Rapport mondial sur le diabète*. 2016.
- [26] Organization, W.H., *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. 2014, World Health Organization.
- [27] Slama, G., *Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant*. 2000: John Libbey Eurotext.
- [28] Raccach, D., *Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré*. EMC-Endocrinologie, 2004. **1**(1): p. 29-42.
- [29] TRADITIONNEL, M.U.D.L.T., D.T.I.D. DU DIABETE, and D.C. LA REGION, *Spécialité: Toxicologie et Santé*.
- [30] Massin, P., et al., *RECOMMANDATIONS POUR LE DEPISTAGE ET LA SURVEILLANCE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE par l'ALFEDIAM (association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) 1996*. 1996.
- [31] Massin, P., A. Erginay, and A. Gaudric, *Rétinopathie diabétique*. 2000: Ed. scientifiques et médicales Elsevier.
- [32] Hooper, P., et al., *Guide de pratique clinique factuelle de la Société canadienne d'ophtalmologie pour la gestion de la rétinopathie diabétique*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2012. **47**(2): p. S31-S54.
- [33] Lippert, J., et al., *The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II—an epidemiological analysis*. 1995, Oxford University Press.
- [34] Weekers, L. and J.-M. Krzesinski, *La néphropathie diabétique*. Revue médicale de Liège, 2005. **60**(5-6, May-Jun): p. 479-486.

- [35] Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 813.
- [36] Defraigne, J.-O., *Un mecanisme physiopathologique central a l'origine des complications du diabete?* Revue medicale de liege, 2005. **60**(5-6, May-Jun): p. 472-8.
- [37] Atkins, R.C., et al., *Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy*. American Journal of Kidney Diseases, 2005. **45**(2): p. 281-287.
- [38] Jeerakathil, T., et al., *Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study*. Stroke, 2007. **38**(6): p. 1739-1743.
- [39] Baird, T.A., et al., *The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome*. Journal of clinical neuroscience, 2002. **9**(6): p. 618-626.
- [40] Herisson, F. and B. Guillon, *Hyperglycémie et diabète à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral*. Neurologie. com, 2009. **1**(6): p. 188-191.
- [41] Brindisi, M.-C., et al., *Cardiovascular complications in type 1 diabetes mellitus*. Diabetes & metabolism, 2010. **36**(5): p. 341-344.
- [42] Nathan, D.M., et al., *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005)*. Archives of internal medicine, 2009. **169**(14): p. 1307.
- [43] Pambianco, G., et al., *The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience*. Diabetes, 2006. **55**(5): p. 1463-1469.

- [44] Grauslund, J., et al., *Risk factors for mortality and ischemic heart disease in patients with long-term type 1 diabetes*. Journal of diabetes and its complications, 2010. **24**(4): p. 223-228.
- [45] Koivisto, V., et al., *Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe*. Diabetes care, 1996. **19**(7): p. 689-697.
- [46] Pediatrics, A.A.o., *National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, 2004. **114**(Supplement 2): p. iv-iv.
- [47] Rodrigues, T., et al., *Higher fibrinogen levels predict progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes*. Atherosclerosis, 2010. **210**(2): p. 671-673.
- [48] Gill, G., et al., *Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the ‘dead in bed’ syndrome revisited*. Diabetologia, 2009. **52**(1): p. 42.
- [49] Fredenrich, A., P.-J. Bouillanne, and M. Batt, *Artériopathie diabétique des membres inférieurs*. EMC-endocrinologie, 2004. **1**(2): p. 117-132.
- [50] Valensi, P., I. Banu, and S. Chiheb, *Chapitre 12 - Neuropathie diabétique*, in *Diabétologie (Deuxième Édition)*, L. Monnier, Editor. 2014, Elsevier Masson: Paris. p. 251-264.
- [51] Asbury, A., *Diabetic neuropathy*. Ann. Neurol, 1984. **5**: p. 2-12.
- [52] Magnan, C. and A. Ktorza, *Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique*. EMC-Endocrinologie, 2005. **2**(4): p. 241-264.
- [53] Delpech, R., *Etat des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution*. 2015.
- [54] Brown, H., F. Sanger, and R. Kitai, *The structure of pig and sheep insulins*. Biochemical Journal, 1955. **60**(4): p. 556.



- [55] Dorchy, H., *Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1 chez les enfants et adolescents: expérience personnelle*. Archives de pédiatrie, 2006. **13**(9): p. 1275-1282.
- [56] Østergaard, J., et al., *Complement activation and diabetic vascular complications*. Clinica Chimica Acta, 2005. **361**(1-2): p. 10-19.
- [57] Sola, A., et al., *Les nouvelles insulines: intérêts et inconvénients*. Réanimation, 2006. **15**(6): p. 454-460.
- [58] Danne, T., et al., *Insulin treatment in children and adolescents with diabetes*. Pediatric diabetes, 2014. **15**(S20): p. 115-134.
- [59] SBIHI, M., *Modalités de prise en charge des enfants diabétiques au CHU de Marrakech*. 1987.
- [60] Beltrand, J. and J.-J. Robert, *L'insulinothérapie en pédiatrie*. Archives de Pédiatrie, 2013. **20**: p. S131-S135.
- [61] Saint Hilaire, D.d.L.H., et al., *Insulinothérapie: insuline ou analogues? Injection ou perfusion? Boucle ouverte ou boucle fermée?* Médecine Nucléaire, 2010. **34**(10): p. 583-588.
- [62] Holcombe, J.H., et al., *Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents*. Clinical therapeutics, 2002. **24**(4): p. 629-638.
- [63] Danne, T., et al., *A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(8): p. 2359-2364.
- [64] Chapman, T.M. and C.M. Perry, *Insulin Detemir*. Drugs, 2004. **64**(22): p. 2577-2595.

- [65] Lepore, M., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro*. *Clinical Pediatrics*, 2002. **41**(2): p. 129.
- [66] Hamann, A., et al., *A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes care*, 2003. **26**(6): p. 1738-1744.
- [67] Hirsch, I.B., *Insulin analogues*. *New England Journal of Medicine*, 2005. **352**(2): p. 174-183.
- [68] Kurtzhals, P., et al., *Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use*. *Diabetes*, 2000. **49**(6): p. 999-1005.
- [69] Shukla, A., et al., *Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines*. *Endocrine-Related Cancer*, 2009. **16**(2): p. 429-441.
- [70] Hemkens, L., et al., *Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study*. *Diabetologia*, 2009. **52**(9): p. 1732-1744.
- [71] Home, P. and P. Lagarenne, *Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine*. *Diabetologia*, 2009. **52**(12): p. 2499-2506.
- [72] Robertson, K., et al., *Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes*. *Diabetic medicine*, 2007. **24**(1): p. 27-34.
- [73] Hermansen, K., et al., *Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes*. *Diabetologia*, 2004. **47**(4): p. 622-629.

- [74] Mortensen, H.B., et al., *Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries*. Diabetic Medicine, 1998. **15**(9): p. 752-759.
- [75] Carlsson, A., et al., *A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes*. Pediatric diabetes, 2013. **14**(5): p. 358-365.
- [76] Larger, E., *Weight gain and insulin treatment*. Diabetes & metabolism, 2005. **31**(4): p. 4S51-4S56.
- [77] Besançon, S., D. Beran, and É. Bouenizabila, *Accès à l'insuline dans les pays en voie de développement: une problématique complexe*. Médecine des maladies Métaboliques, 2014. **8**(2): p. 153-157.
- [78] Slama, G., *Histoire de l'insulinothérapie*. Médecine des maladies Métaboliques, 2012. **6**(4): p. 352-357.
- [79] Slama, G. and N. Klein, *Le Diabète Maigre et le Diabète Gras*. Diabetic Medicine, 1990. **7**(7): p. 651-651.
- [80] Minkowski, O. and R. Levine, *Historical development of the theory of pancreatic diabetes*. Diabetes, 1989. **38**(1): p. 1-6.
- [81] Long, H., *amorce de l'insulinothérapie*. Le Médecin du Québec, 2001. **36**: p. 1.2.3.
- [82] Hanaire-Broutin, H., *Insulinothérapie et autosurveillance glycémique: schéma thérapeutique et recommandations*. 2003.
- [83] *Traitement : comment traiter votre diabète ? Les insulines : les schémas insuliniques*. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 2015.
- [84] Verge, D., *Insulinothérapie: nouvelles molécules et voies d'administration*. M/S: médecine sciences, 2004. **20**(11): p. 986-998.
- [85] Lawton, S. and B. Berg, *Comparative evaluation of FlexPen™, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals*. Diabetes, 2001. **50**: p. A440.

- [86] ansm, *Stylos à insuline*.
- [87] Saint-Martin, D., *Accompagnement du patient diabétique à l'officine dans le cadre de la loi HPST*. 1987, UNIVERSITE DE LIMOGES.
- [88] Bode, B., et al., *Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes*. *Diabetes care*, 2002. **25**(3): p. 439-444.
- [89] Bode, B.W. and P. Strange, *Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(1): p. 69-72.
- [90] diabétiques, A.f.d., *L'insulinothérapie par pompe*. 2019.
- [91] Hugues, P., *LA POMPE A INSULINE Un réel progrès ....* février 2019.
- [92] Thompson, J.S. and W.C. Duckworth, *Insulin pumps and glucose regulation*. *World journal of surgery*, 2001. **25**(4): p. 523-526.
- [93] Altman, J.-J., R. Ducloux, and L. Lévy-Dutel, *Le grand livre du diabète*. 2012: Editions Eyrolles.
- [94] Battu, V., *L'insulinothérapie*. *Actualités pharmaceutiques*, 2014. **53**(532): p. 57-60.
- [95] Pierard, C., et al., *Complications cutanées de l'insulinothérapie un problème iatrogène sur le déclin*. *Revue Médicale de Liège*, 2005. **60**(5-6): p. 564-5.
- [96] L'ADA, E., *Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères*. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 1999. **25**: p. 72-83.
- [97] Control, D. and C.T.R. Group, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *New England journal of medicine*, 1993. **329**(14): p. 977-986.
- [98] Klein, R., *Hyperglycémie and microvascular and macrovascular disease in diabetes*. *Diabetes care*, 1995. **18**(2): p. 258-268.

- [99] Group, U.P.D.S., *UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease*. *Diabetes*, 1995. **44**(11): p. 1249-1258.
- [100] Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé, M.d.l.S., de la Population et de la Réforme Hospitalière, République Algérienne Démocratique et Populaire, *GUIDE DE BONNES PRATIQUES EN DIABÉTOLOGIE*. 2014.
- [101] Dufaitre-Patouraux, L., P. Vague, and V. Lassmann-Vague, *Technologie et fiabilité de l'autosurveillance glycémique: historique et état actuel*. *Diabetes & metabolism*, 2003. **29**(2): p. 2S7-2S14.
- [102] EL ASSRI, S., *Le diabète sucré: place de l'autosurveillance glycémique*. 2015.
- [103] PHARMACEUTIQUES, A.P.E., *LES INSULINES ET LECTEURS DE GLYCEMIE: ASPECTS PRATIQUES ET PHARMACEUTIQUES*.
- [104] Battu, V., *Les lecteurs de glycémie et consommables*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013. **52**(528): p. 53-56.
- [105] KOALAGA, S., *Les lecteurs de glycémie capillaire: Evaluation des performances analytiques et Assurance Qualité au sein des unités de soins de l'HMIMV de Rabat*. 2011.
- [106] Faure, S., et al., *L'autosurveillance glycémique*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013. **52**(522): p. 20-26.
- [107] Couic-Marinier, F. and F. Pillon, *Instauration d'une insulinothérapie en présence d'un diabète de type 2 déséquilibré*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016. **55**(557): p. 14-17.
- [108] Populaire, R.A.D.e., d.l.P. Ministère de la Santé, et de la Réforme Hospitalière, and M.d.l.S. Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, République Algérienne Démocratique et Populaire, *GUIDE ANNÉE 2015 COMITÉ D'EXPERTS EN DIABÉTOLOGIE DE BONNES PRATIQUES EN DIABÉTOLOGIE à l'usage des Praticiens*. 2015.

- [109] Zinman, B., et al., *Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study*. Diabetes, 1997. **46**(3): p. 440-450.
- [110] Zisser, H., et al., *Bolus calculator: a review of four “smart” insulin pumps*. Diabetes technology & therapeutics, 2008. **10**(6): p. 441-444.
- [111] Schwaller-Vollot, H., *Le traitement par pompe à insuline externe en ambulatoire: analyse rétrospective sur 101 patients diabétiques de la région lorraine, suivis un an avant et cinq ans après l'initiation de cette thérapie intensive*. 2009, UHP-Université Henri Poincaré.
- [112] Hamdi, N., *Identification des facteurs prédictifs de l'éducation des patients diabétiques et de leur entourage: étude ÉDUCATED 2*. 2012.
- [113] !!! INVALID CITATION !!! {}.
- [114] Franck, M., N. Paquot, and A. Scheen, *Influence of body weight on the natural history of and the therapeutic approaches to type 1 diabetes*. Revue medicale de Liege, 2012. **67**(9): p. 461-467.
- [115] OTMANE, M.D., *L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT DIABETIQUE (PRATIQUES ET MESSAGES EDUCATIFS)(A propos de 100 cas)*.
- [116] Traore, A., *Problématique de la prise en charge des malades diabétiques dans les centres de santé au Mali*. 2006, Thèse, Med, Bamako.
- [117] Grajower, M.M., et al., *How long should insulin be used once a vial is started?* Diabetes Care, 2003. **26**(9): p. 2665-2669.
- [118] Addi, H., et al., *P185 Évaluation du niveau éducationnel des diabétiques sous insuline*. Diabetes & Metabolism, 2010. **36**: p. A82.
- [119] Choleau, C., et al., *Étude de la technique d'injection d'insuline et des ressentis des jeunes ayant un diabète de type 1: impact sur le suivi éducatif*. Diabetes & Metabolism, 2012. **38**: p. A131.

- [120] Halimi, S. and D. Durain, *Les principales recommandations du nouveau référentiel international de la technique d'injection: le point de vue du diabétologue et le point de vue de l'infirmière*. Médecine des Maladies Métaboliques, 2017. **11**(5): p. 398-402.
- [121] Daniel DURIN, I.M., *Surveillance glycémique et technique d'injection d'insuline et des analogues du GLP1*. REFERENTIELS DE BONNES PRATIQUES ACTUALISÉS, 2017.
- [122] Sauvanet, J.-P., *Technique d'injection de l'insuline: que font les patients en France?: Insulin injection technique: What are the practices of diabetic patients, in France*. Médecine des maladies Métaboliques, 2010. **4**(4): p. 428-437.
- [123] Mecklenburg, R.S., et al., *Acute complications associated with insulin infusion pump therapy: report of experience with 161 patients*. JAMA, 1984. **252**(23): p. 3265-3269.
- [124] Chantelau, E., et al., *Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience*. Diabetologia, 1989. **32**(7): p. 421-426.
- [125] Sauvanet, J.-P. and S. Halimi, *Technique d'injection de l'insuline: que font les patients diabétiques en France?* Médecine des maladies Métaboliques, 2017. **11**(5): p. 406-415.
- [126] ANSM, *Systèmes d'administration d'insuline et précautions d'emploi*. 2017: p. 4.
- [127] Akakpo, A., W.A. Osman, and P. Kangambega. *Enquête sur l'injection d'insuline chez un échantillon de 30 patients adultes diabétiques en Guadeloupe*. in *Annales d'Endocrinologie*. 2017. Elsevier.
- [128] Anders H. Frid, M., Gillian Kreugel,, et al., *Nouvelles recommandations Belges pour l'administration d'insuline* 2016.
- [129] GIROIR, M., *Thèse d'exercice*. 1991, Université de Limoges.

- [130] DU RÉSEAU, D.L.S., *GUIDE DE GESTION DES DÉCHETS*. 2017.
- [131] Houvain, F., *Home-tests ou autotests spécifiques de l'officine: un marché en plein développement*. 2014, Université de Lorraine.
- [132] Balde, N., et al., *Caractéristiques cliniques de la séroprévalence à l'hépatite B et au VIH chez 248 diabétiques à Conakry en Guinée*. *Med Afr Noire*, 2007. **54**: p. 174-178.
- [133] Hanaire, H., *Autosurveillance glycémique et insulinothérapie intensifiée dans le diabète de type 1*. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2010. **4**: p. S7-S11.
- [134] Radermecker, R., et al., *Prevention des hypoglycemies chez le patient diabetique de type 1*. *Revue medicale de Liege*, 2003. **58**(6): p. 361-8.
- [135] Dorchy, H., *Management of children and adolescents with diabetes mellitus: personal experience*. *Revue medicale de Bruxelles*, 2005. **26**(4): p. S246-54.





## **Serment de Galien**

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -  
قسم الصيدلي  
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
  - ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
  - ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
  - ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
  - ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
  - ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 31

سنة : 2019

## تقييم تلقي العلاج والمراقبة الذاتية للعلاج بالأنسولين لمرضى السكري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2019/ /

من طرف

السيدة شيما الشرقاوي

المردادة في 26 يوليوز 1994

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : تلقي العلاج؛ المراقبة الذاتية؛ العلاج بالأنسولين السكري

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد يحيى الشراح أستاذ في علم الأدوية
مشرف	السيد سفيان الدراجي أستاذ في علم الأدوية و الصيدلة السريرية
عضو	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
عضو	السيدة غزلان بلمجدوب أستاذة في أمراض الغدد
عضو مشارك	السيد محمد شعبيبي صيدلي