



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



Année: 2023

Thèse N°: 06

EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS SOUS INSULINE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Achraf ELBOUAIDI

Né le 25 Octobre 1998 à Laayoune

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Insuline; Diabète; Insulinothérapie; Glycémie; Education thérapeutique

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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**

ORGANISATION DÉCANALE :

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 Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

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. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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*

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

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. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. 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. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

**Enseignant militaire*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
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. 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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI 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. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

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. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
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

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'École Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
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 OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
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 JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
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 Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

**Enseignant militaire*

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

Pharmacie

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. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
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
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généco-logie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

**Enseignant militaire*

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*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

A mon très cher père ELBOUAI DI Mohamed

A mon exemple, mon pilier et ma fierté. Aucune dédicace ne peut exprimer tout l'amour et la profonde estime que je ressens pour toi.

Aujourd'hui je dépose entre tes mains le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices. Je te dédie ce travail en espérant qu'il t'apporte la joie et le bonheur de voir aboutir tes espoirs et que je puisse à travers cette thèse te rendre hommage pour tous tes sacrifices. Puisse Dieu te prêter longue vie dans la quiétude et le bonheur, te préserver et t'accorder la santé et puisse ta bénédiction être toujours avec moi.

A ma très chère mère MOUNSI F Fatima

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

A mes très chères sœurs Widad, Mouna

Vous avez été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail, je vous en suis très reconnaissant.

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours.

Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.

A mes tantes, mes oncles et l'ensemble de la famille MOUNSIF, ELBOUAIIDI

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont comblé de bonheur. Veuillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon respect le plus profond, et de mon affection la plus sincère.

A ceux qui nous ont quittés

Ma tante EL BASRI Yamna et mon grand-père MOUNSIF Lhussein

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel Paradis.

A ma deuxième famille

Mes amis Dr. Yahya Mohamed Rhaouti, Dr. Adil Bairouk, Dr. Amine Aarab

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble.

Remerciements

A Notre maître et Président de thèse :

Monsieur le Professeur ELHARTI Jaouad

Professeur de Chimie Thérapeutique

Vous avoir comme président de cet honorable jury est un énorme honneur pour moi. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement pendant ces années d'apprentissage.

Veillez trouver ici, l'expression de toute la grande estime que nous vous portons.

Je vous prie de croire l'expression de mon profond respect et considération

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur BOUATIA Mustapha
Professeur de Chimie Analytique

*Je vous remercie pour tous les efforts que vous avez fournis pour mener à terme
ce mémoire.*

*Ce fut un immense honneur d'avoir préparé ma thèse sous votre tutelle,
Je vous prie de bien vouloir trouver dans ce travail le témoignage de ma
reconnaissance ainsi que de mes remerciements les plus profonds.*

*A notre maître et juge de thèse,
Madame le Professeur TADLAOUI Yasmina
Professeur de Pharmacie Clinique*

C'est un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de ma soutenance.

*Nous vous portons une grande considération tant pour vos qualités humaines
que votre compétence et conscience professionnelles. Votre savoir et votre sagesse
suscitent toute notre admiration.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance de notre haute
considération et de notre sincère reconnaissance.*

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed Gaouzi

Professeur de pédiatrie

Je tiens à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites de bien vouloir juger cette thèse.

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais aussi de vos qualités humaines et professionnelles qui montrent votre souci du devoir envers vos étudiants. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

Liste des abréviations

Abréviations

AA	: Acide Aminé
AEM	: Agence Européenne des Médicaments
AMM	: Autorisation de Mise en Marché
AMO	: Assurance Maladie Obligatoire
ANSM	: L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Anti-GAD	: Des anticorps anti-glutamique décarboxylase
Asn	: Asparagine
Asp	: Aspartate ou Acide Aspartique
ATP	: Adenosine-Triphosphate
DASRI	: Les déchets d'activités de soins à risques infectieux
DG	: Diabète Gestationnel
DID	: Diabète Insulino-Dépendant
DT1	: Diabète de Type 1
DT2	: Diabète de Type 2
E.coli	: Escherichia Coli
ETP	: Education Thérapeutique
FDA	: L'agence américaine du médicament (Food and Drug Administration)
Glu	: Glutamate ou Acide Glutamique
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
IGF	: Insuline-Like Growth Factor
IMC	: Indice de Masse Corporelle
Lys	: Lysine
NPH	: Neutre Protamine Hagedorn
NPL	: Neutre Protamine Lispro
OMS	: Organisation Mondial de la Santé
Pro	: Proline
RER	: Réticulum Endoplasmique Rugueux
SC	: Sous Cutané
UI	: Unité Internationale

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Structure de l'insuline	10
Figure 2 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire	11
Figure 3 : Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline	12
Figure 4 : Schématisation de l'action des insulines humaines rapides	14
Figure 5 : Schématisation de l'action des insulines de type NPH	15
Figure 6 : Structure moléculaire des analogues d'action rapide.....	17
Figure 7 : Profil d'activité d'un analogue rapide et d'une insuline rapide.	18
Figure 8 : Structure moléculaire des analogues d'action lente.	21
Figure 9 : Profil cinétique entre l'insuline NPH et l'analogue lent glargine en fonction du temps.	22
Figure 10 : Stylo prérempli injecteur d'insuline.....	29
Figure 11 : Zones d'injection de l'insuline	31
Figure 12 : Rotation des zones	31
Figure 13 : images réelles des lipodystrophies.....	32
Figure 14 : Pli cutané correct	32
Figure 15 : Pli cutané incorrect	32
Figure 16 : Composition d'une aiguille d'un stylo injecteur	33
Figure 17 : Schéma d'administration à 2 ou 3 injections par jour.....	38
Figure 18 : Schéma d'administration de type « basal-bolus » à 4 injections par jour	39
Figure 19 : Schéma d'administration à 5 injections par jour.....	39
Figure 20 : Schéma d'administration à 5 injections par jour.....	40
Figure 21 : Schéma d'une pompe à insuline	41
Figure 22 : image réelle d'une pompe à insuline	41
Figure 23 : Modèle d'une pompe	41
Figure 24 : Ecran type d'une pompe programmable	41
Figure 25 : Pompe implantable à insuline	46

Figure 26: Schéma d'une pompe implantable à insuline.....	47
Figure 27: Inhalateur à insuline en poudre	50
Figure 28: Inhalateur pour Afrezza®	51
Figure 29: Aspect des nanoparticules au microscope électronique	53
Figure 30: Courbe glycémique.....	54
Figure 31: Effet de l'adjonction de hyaluronidases : (rHuPH200) à des analogues rapides de l'insuline : accélération de leur pharmacocinétique	56
Figure 32: Structure moléculaire de Degludec.....	57

Liste des tableaux

Tableau I: DT1 et DT2	8
Tableau II : Substitutions d'acides aminés dans les analogues rapides d'insuline	18
Tableau III : Caractères pharmacocinétiques des divers analogues rapides de l'insuline	18
Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues lents.	22
Tableau V : Causes de la variabilité de l'action de l'insuline	25
Tableau VI: Les insulines commercialisées	26
Tableau VII: Récapitulatif des avantages et inconvénients d'une pompe externe à insuline.	45

Sommaire

Introduction	1
1. Historique de l'insuline	4
2. Diabète	6
2.1. Diabète de type 1	7
2.2. Diabète de type 2	7
2.3. Les différences entre diabète type 1 et 2	8
2.4. Diabète gestationnel	8
3. L'insulinothérapie	10
3.1. L'insuline humaine	10
3.1.1. Structure	10
3.1.2. Propriétés physico-chimiques	10
3.1.3. Synthèse de la molécule d'insuline	11
3.1.4. Sécrétion d'insuline induite par le glucose	12
3.2. Action de l'insuline	13
3.3. Objectifs théoriques de l'insulinothérapie	13
3.4. Les différents types d'insulines	13
3.4.1. Les insulines à action rapide	14
3.4.2. Les insulines à action intermédiaire	14
3.4.3. Les insulines biphasiques, mixtes, pré-mélangés	15
3.4.4. Les insulines d'action lente	15
3.5. Les analogues d'insuline à propriétés physico-chimiques modifiées	16
3.5.1. Les analogues rapides de l'insuline : action ultra-rapide	16
3.5.1.1. Structure des analogues de l'insuline rapide	17
3.5.1.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamique des analogues rapides	18
a) Profil cinétique	18
b) Choix du site d'injection	19

c) Profil pharmacologique	19
3.5.2. Les analogues lents, analogues basals de l'insuline	20
3.5.2.1. Structure des analogues lents	21
3.5.2.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des analogues lents	22
3.5.2.3. Profil cinétique et pharmacologique de la glargine	22
3.5.2.4. Profil cinétique et pharmacologique de la détémir	23
3.5.3. Les insulines prémélangées avec les analogues rapides	23
3.5.4. Mutagénicité et immunogénicité des analogues	24
3.5.5. Variabilité d'action des insulines	25
3.6. Les insulines commercialisées	26
3.7. Les règles de conservation de l'insuline	28
3.8. Les dispositifs d'administration	28
3.8.1. Les seringues	28
3.8.2. Les stylos injecteurs d'insuline	29
3.8.3. Les principes de l'injection de l'insuline	30
3.8.3.1. Profondeur de l'injection	30
3.8.3.2. Zones d'injection	30
3.8.3.3. Les techniques d'injection	32
3.8.3.4. Les différentes aiguilles	33
3.8.3.5. Autres facteurs pouvant modifier la résorption sous-cutanée	34
3.8.4. L'injection en pratique	34
3.8.4.1. Exemple de préparation de la dose avec un stylo injecteur : [68][69]	35
3.8.4.2. Devenir des aiguilles usagées	38
3.8.5. Les différents schémas d'injection	38
3.8.6. Les pompes à insuline	40
3.8.6.1. La pompe externe	40
3.8.6.1.1. Historique	40
3.8.6.1.2. Description de la pompe et du système d'administration	41

3.8.6.1.3. Principe de fonctionnement	41
3.8.6.1.4. Les principales pompes externes	42
3.8.6.1.5. Modalités d'administration	42
3.8.6.1.6. Les incidents liés aux pompes à insuline externes	43
3.8.6.1.7. Les avantages et inconvénients d'une pompe externe à insuline	45
3.8.6.2. La pompe implantable	46
3.8.6.2.1. Description générale	46
3.8.6.2.2. Type d'insuline utilisée dans les pompes implantables	47
3.9. Les effets indésirables de l'insuline	49
3.10. Perspectives de nouvelles insulines dans le futur	50
3.10.1. Modifications de la voie d'administration	50
3.10.1.1. Inhalation pulmonaire d'insuline	50
a) Exubera® : 1ere insuline inhalée	50
b) Afrezza® : nouvelle insuline inhalée	51
3.10.1.2. L'insuline par voie orale	52
3.10.2. Nouvelles formulations et nouveaux analogues d'insuline	55
3.10.2.1. Nouvelle formulation d'insuline lente Lantus® : l'insuline Toujeo®	55
3.10.2.2. Nouvelle formulation d'insuline basale : l'insuline peglispro	55
3.10.3. Nouvelles formulations d'insulines rapides : excipients modifiant la vitesse d'action	56
3.10.4. Insuline degludec : analogue lent	57
4. Mission du pharmacien : Education thérapeutique	60
4.1. Définition	60
4.2. Mise en place de l'éducation thérapeutique	60
4.3. Réalisation de l'éducation thérapeutique	61
4.4. Le pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique	63
Conclusion.....	65
Résumés.....	67
Références	71

Introduction

Le diabète est l'un des maladies les plus répandus au monde, touchant ainsi 1 patient sur 5 chaque année au Maroc. Il s'agit d'une maladie en pleine expansion qui touche plus de 2,7 millions des Marocains.

La majorité des nations du monde sont touchées par le problème de santé que constitue le diabète en général. C'est une pathologie qui nécessite un traitement et un suivi régulier afin d'éviter l'apparition de complications graves à long terme, telles que la cécité, les maladies rénales, les amputations des membres inférieurs, ainsi qu'une prédisposition aux crises cardiaques, aux accidents vasculaires cérébraux et donc à une mort prématurée.

L'impact sanitaire du diabète impose une mobilisation de l'ensemble des professionnels de santé pour prévenir la maladie, la dépister et accompagner le patient tout au long de son parcours de soins. Le pharmacien, acteur de santé publique, joue un rôle primordial à toutes ces étapes. Dans le cas des patients diabétiques, il est là pour aider le patient à comprendre sa maladie et ses traitements ainsi que pour répondre aux questions sur la diététique, l'activité physique, les traitements proposés, leurs bénéfices attendus, leurs potentiels effets indésirables et leurs interactions médicamenteuses qui en résultent à une éventuelle automédication.

L'insulinothérapie est le traitement principal et indispensable du diabète de type 1. Actuellement, toutes les recherches scientifiques portent sur la résolution des problèmes liés à l'administration de l'insuline pour permettre cette régulation, ce qui a conduit à la synthèse d'analogues cinétique d'action modifiée. De nombreux travaux de recherche portent depuis de nombreuses années aussi sur la mise au point de nouvelles formes galéniques pour éviter la voie d'administration parentérale, incontournable jusqu'à aujourd'hui et à la mise au point de dispositifs simplifiant et sécurisant l'administration.

L'objectif de ce travail est de définir l'insulinothérapie ainsi que mettre en évidence le rôle de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge du diabète pour que les patients pourraient obtenir à l'avenir, un équilibre optimal entre l'efficacité du contrôle glycémique et une meilleure qualité de vie.

Historique de l'insuline

1. Historique de l'insuline :

En 1922, des chercheurs canadiens ont été les premiers à démontrer une réponse physiologique à l'injection d'insuline animale chez un patient atteint de diabète de type 1. En 1955, l'insuline a été la première protéine à être entièrement séquencée. La molécule d'insuline est constituée de 51 acides aminés disposés en deux chaînes, une chaîne A (21 acides aminés) et une chaîne B (30 acides aminés) qui sont reliées par deux liaisons disulfure. La proinsuline est le précurseur de l'insuline qui est transporté jusqu'à l'appareil de Golgi de la cellule bêta où il est traité et conditionné en granules. La proinsuline, un peptide à chaîne unique de 86 acides aminés, est clivée en insuline et en peptide C (un peptide de liaison) ; les deux sont sécrétés en portions équimolaires par la cellule bêta lorsqu'elle est stimulée par le glucose et d'autres sécréteurs de l'insuline. Bien que le peptide C n'ait aucune fonction physiologique connue, il peut être mesuré pour fournir une estimation de la sécrétion d'insuline endogène. [1]

Diabète

2. Diabète :

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie associée à des anomalies de la sécrétion pancréatique d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou des deux. Une glycémie élevée chronique peut entraîner des complications à long terme, notamment des micro-vaisseaux qui endommagent les yeux, les reins et les nerfs, et de gros vaisseaux qui entraînent des maladies cardiovasculaires. [2] [3]

Selon les recommandations de l'OMS, un patient est atteint de diabète sucré si :

- Deux taux de glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L).
- Une glycémie d'au moins 2 g/l (11 mmol/l) a été détectée à tout moment de la journée, indépendamment de la présence de signes cliniques d'hyperglycémie et du délai entre la prise de sang et le repas.
- Glycémie à 2 heures d'hyperglycémie induite par voie orale d'au moins 2 g/l. Le test doit être réalisé selon les recommandations de l'OMS en utilisant une provocation orale de glucose anhydre équivalent à 75 g dissous dans l'eau.

Les lectures de glycémie peuvent être exprimées en plusieurs unités :

- Grammes par litre (g/L), unité utilisée au Maroc.
- Milligramme par décilitre (mg/dl), l'unité américaine la plus couramment utilisée dans les lecteurs de glycémie.
- Milli mole par litre (mmol/L), qui est l'unité réglementaire et doit être utilisée dans la pratique courante.

Il existe donc plusieurs types de diabète, en fonction de leurs causes et de leur physiopathologie :

- Diabète de type 1 (DT1)
- Diabète de type 2 (DT2)
- Diabète gestationnel (DG)

2.1. Diabète de type 1 :

Il représente 5 à 10 % des diabètes et survient généralement pendant l'enfance et l'adolescence. Elle se caractérise par un déficit total en insuline dont le mécanisme principal est une maladie auto-immune entraînant une destruction plus ou moins rapide des cellules bêta (β) pancréatiques, entraînant l'arrêt de la sécrétion d'insuline.

Le diabète de type 1 est également appelé diabète sucré insulino-dépendant (DID). Les auto-anticorps les mieux étudiés agissent à différents niveaux :

- Des anticorps dirigés contre les cellules des îlots pancréatiques,
- Des anticorps anti-glutamique décarboxylase (anti-GAD),
- Des anticorps contre l'insuline,
- Anticorps IA2 dirigé contre la protéine transmembranaire des cellules β pancréatiques à activité tyrosine phosphatase.

Les symptômes n'apparaissent que lorsque 90 % du pancréas est détruit. Polyurie, polydipsie, amaigrissement et fatigue apparaissent. Non traité, ce trouble métabolique peut entraîner une acidocétose mortelle.

En fait, l'insuline est la seule hormone hypoglycémisante du corps. Un manque de cette hormone entraîne une incapacité à réguler la glycémie, entraînant un coma hyperglycémique. Le traitement associé à cette affection nécessite des injections quotidiennes d'insuline ou d'analogues. [3] [6]

2.2. Diabète de type 2 :

Il représente 85 à 90 % des diabètes et est une maladie polygénique dont l'expression dépend de facteurs environnementaux, notamment l'excès de graisses saturées et la consommation rapide de sucre et le manque d'exercice. Les personnes les plus à risque sont celles qui sont obèses, qui ont un métabolisme glucidique altéré ou qui ont des antécédents familiaux de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est généralement découvert à l'âge adulte.

La carence en insuline qui provoque l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 est précédée de 10 à 20 ans d'hypersecretion d'insuline (hyperinsulinisme) en raison de la résistance à l'insuline des tissus périphériques. [7] [9]

2.3. Les différences entre diabète type 1 et 2 :

Tableau I: DT1 et DT2 [10]

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Patient type	Jeune < 20ans, maigre	> 40 ans
IMC	< 25 kg/m ²	> 27 surcharge pondérale
Présentation	Début brutal, syndrome	Découverte fortuite, asymptomatique
Pathologie	Destruction auto-immune des cellules β (>80%) ou idiopathique (auto-anticorps absents)	Résistance à l'insuline, Baisse de la sécrétion insulinaire
Cétonurie	Modérée à importante	Négative à faible
Hérédité	Faible ou absente	Hérédité familiale

2.4. Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est un cas particulier de diabète et se définit comme divers degrés d'intolérance au glucose qui apparaît pour la première fois pendant la grossesse. Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse. Cependant, les femmes y atteintes peuvent développer ultérieurement le DT2. Une surveillance à long terme peut donc être mise en place après la naissance pour détecter au plus tôt un éventuel diabète de type 2 et prendre des mesures préventives pour lutter contre la surcharge pondérale. [11]

L'insulinothérapie

3. L'insulinothérapie :

3.1. L'insuline humaine :

3.1.1. Structure :

Deux chaînes polypeptidiques, A et B, sont reliées par un pont intramoléculaire, deux ponts disulfures et deux autres ponts pour produire le petit peptide appelé insuline.

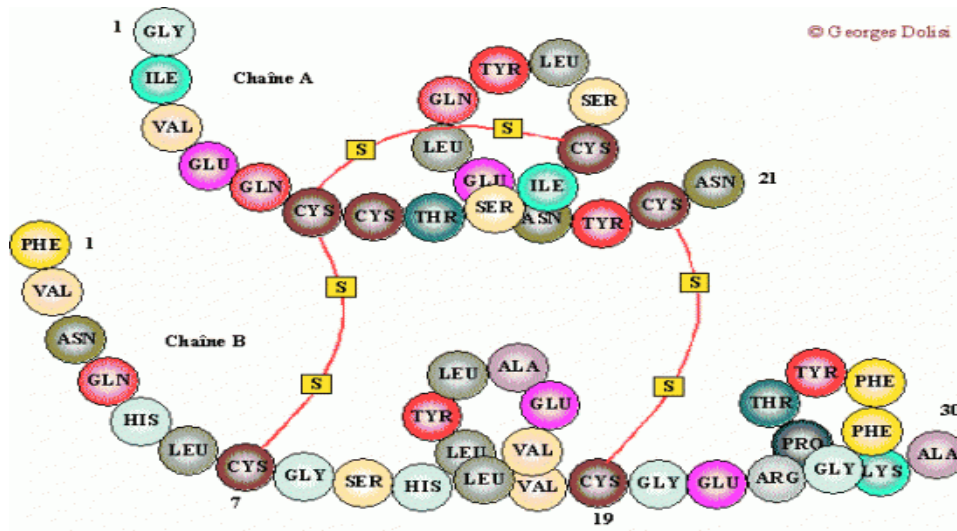


Figure 1 : Structure de l'insuline

Les cellules β pancréatiques de Langerhans produisent de l'insuline. Le processus de synthèse de cette hormone comporte plusieurs étapes. Tout d'abord, le stade de la pré-pro-insuline est hydrolysé dans le réticulum endoplasmique pour produire la proinsuline, qui est constituée de deux chaînes A et B reliées par le C-peptide. Ensuite, cette proinsuline est placée dans des vésicules où des enzymes la séparent en insuline et en C-peptide. [12][17]

3.1.2. Propriétés physico-chimiques :

L'insuline est dénaturée par l'acide gastrique, ce qui rend l'administration orale impossible. Par conséquent, il est le plus souvent administré par voie sous-cutanée ou, en cas d'urgence, par voie intraveineuse. De même, la présence de ponts disulfure entraîne une sensibilité à la chaleur et aux milieux réducteurs. L'insuline dissoute est acide en solution aqueuse et a un pH isoélectrique de 5,5 (solubilité minimale). La solubilité optimale est

obtenue à un pH plus acide, et le pH normal pour l'insuline dissoute est de 3 à 3,5. L'insuline est conservée en solution à l'abri de la lumière entre 2°C et 8°C. [18]

3.1.3. Synthèse de la molécule d'insuline :

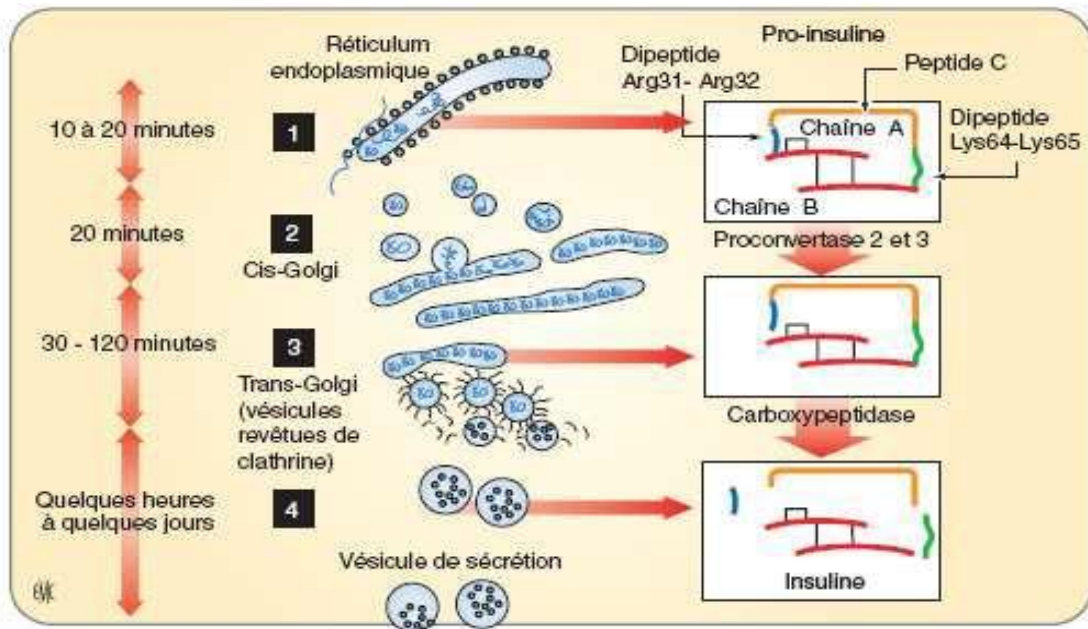


Figure 2 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire [17]

1. La traduction de l'ARNm entraîne la formation de pré proinsuline. La région hydrophobe de 25 AA dans la partie N-terminale du peptide agit comme un signal pour faciliter l'entrée des peptides produits dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux (RER) lors de l'insertion paradoxale des peptides de forme. Des peptidases spécifiques éliminent cette séquence lorsqu'elle traverse le RER. La proinsuline, le peptide raccourci, est toujours présente dans le réservoir du RER.

2. Les étapes suivantes du développement post-traductionnel de la proinsuline comprennent la coordination du RER et de l'appareil de Golgi. Dans les vésicules intermédiaires, la proinsuline est livrée au cis-Golgi. Les pro convertases 2 et 3 la clivent à l'extrémité C-terminale.

3. Les vésicules du Golgi et du trans-Golgi subissent toute une transformation. Les deux dipeptides sont hydrolysés par la carboxypeptidase, libérant l'insuline et le C-peptide.

4. Les sécrétions matures contenant des cristaux d'insuline sont formées et stockées dans des vésicules. En fusionnant avec la membrane plasmique, les vésicules sécrétoires libèrent l'insuline à l'espace extra cellulaire. Les cellules β humaines de Langerhans possèdent en moyenne 10 000 vésicules sécrétoires. L'exocytose de l'insuline, comme celle des autres cellules endocrines et des neurones, est étroitement contrôlée, et c'est cette régulation qui affecte les niveaux d'insuline. [19]

3.1.4. Sécrétion d'insuline induite par le glucose :

Le glucose est le principal catalyseur de la sécrétion d'insuline. Par l'intermédiaire du transporteur Glut-2, il pénètre dans les cellules bêta du pancréas sans l'aide de l'insuline. Il est ensuite traité par la voie glycolytique pour produire de l'ATP après avoir été phosphorylé par la glucokinase des cellules. Cette augmentation de l'ATP induit l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants en bloquant la sortie du potassium, en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants et en dépolarisant la cellule. La sécrétion et la libération de l'insuline stockée dans les granules de dépôt sont déclenchées par l'entrée du calcium. [19]

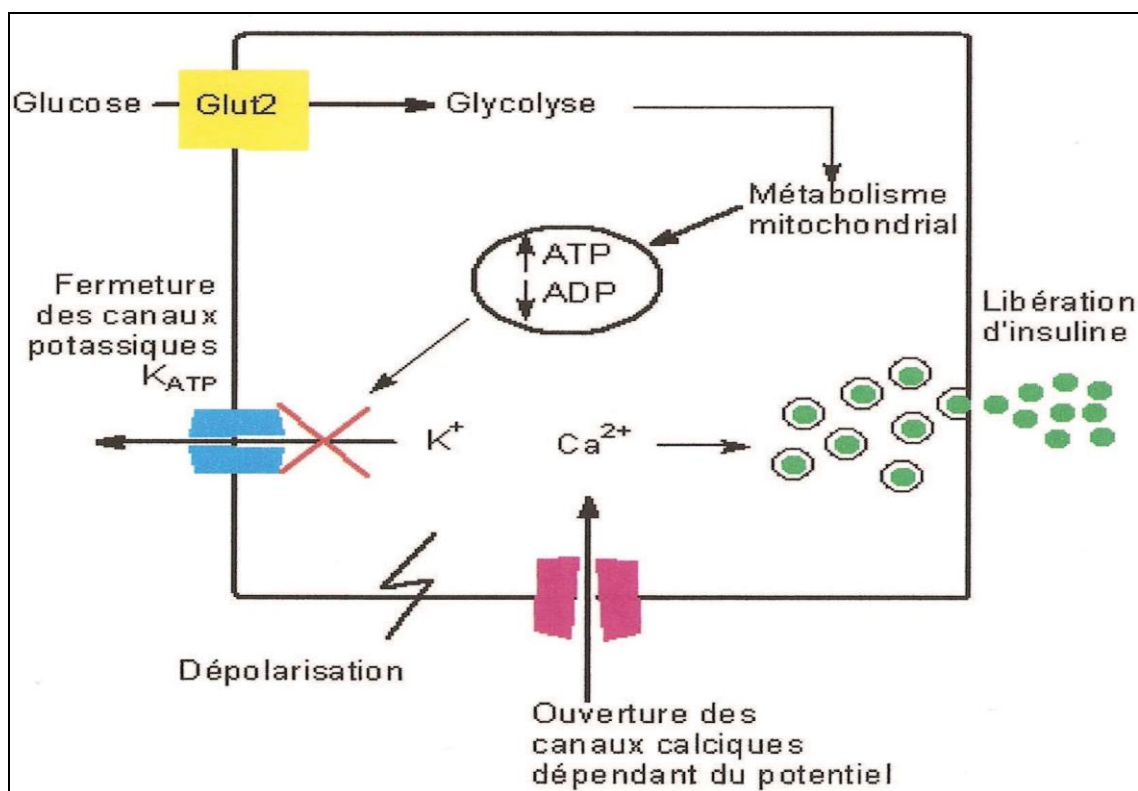


Figure 3 : Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline

3.2. Action de l'insuline :

Une fois libérée dans la circulation, l'insuline affecte un ensemble de cellules corporelles. En réalité, la majorité des cellules possèdent des récepteurs à l'insuline, qui sont surtout présents dans les tissus adipeux, squelettiques et hépatiques. Les effets métaboliques de l'insuline sont dirigés vers ces tissus.

Au niveau du métabolisme des glucides, l'insuline augmente le taux de glucose stocké dans le foie, augmente l'entrée du glucose dans les cellules musculaires, les adipocytes (en stimulant l'expression du récepteur Glut-4), diminue et favorise la formation de glycogène. Il a donc un effet hypoglycémiant. [20][22]

3.3. Objectifs théoriques de l'insulinothérapie :

Le traitement d'insuline idéal pour les patients atteints de DT1 imiterait la variabilité de l'insuline chez les sujets sains, serait suffisamment rapide pour diminuer l'hyperglycémie postprandiale ainsi que suffisamment court pour éviter l'hypoglycémie entre les repas. C'est la réduction de la synthèse hépatique du glucose et la promotion de l'entrée du glucose dans le muscle squelettique qui confèrent à l'insuline ses effets anti-hyperglycémiques. L'insulinémie diminue progressivement en tandem avec la glycémie et revient à la normale dans les 2 à 3 heures suivant l'ingestion d'un repas, ainsi les patients normaux ne présentent plus d'hypoglycémie de stade avancé quel que soit le prochain repas. De plus, pendant un jeûne nocturne, l'insulinémie reste très faible mais reste à un niveau suffisant pour que le foie produise du glucose et subisse une lipolyse, empêchant l'hypoglycémie nocturne et la cétogenèse. Cependant, en raison à la fois du mode d'administration de l'insuline et de sa pharmacocinétique, il est en réalité impossible d'atteindre cet objectif idéal de normo glycémie. [23]

3.4. Les différents types d'insulines :

Produite à l'origine à partir du pancréas de vaches ou de porcs, l'insuline d'origine animale n'est plus utilisée. L'insuline recombinante est généralement produite de nos jours en modifiant génétiquement des souches de E. coli. L'insuline produite par les cellules pancréatiques humaines ayant la même séquence d'acides aminés, elle est appelée insuline

"humaine". Cependant, ils sont obtenus par synthèse. Ces insulines humaines ont moins d'effets secondaires comme des réactions allergiques et une pharmacocinétique différente des insulines animales. Afin de correspondre au mieux au profil physiologique de la production d'insuline, la structure moléculaire de l'insuline a été modifiée. Ensuite, des analogues de l'insuline ont été acquis (les plus populaires aujourd'hui). L'insuline est classée selon sa cinétique. [23]

3.4.1. Les insulines à action rapide :

Ces insulines créent des hexamères qui, pour agir, doivent se scinder en monomères dans le tissu sous-cutané. Par conséquent, leur effet hypoglycémiant se déclenche dans les 30 à 60 minutes, d'où la nécessité d'administrer l'injection 30 minutes avant la consommation des glucides (repas). Il existe un risque d'hypoglycémie tardive car le pic d'action est obtenu en 2 à 4 heures et la durée d'action est prolongée de 5 à 8 heures. : Actrapid®. [24][25]

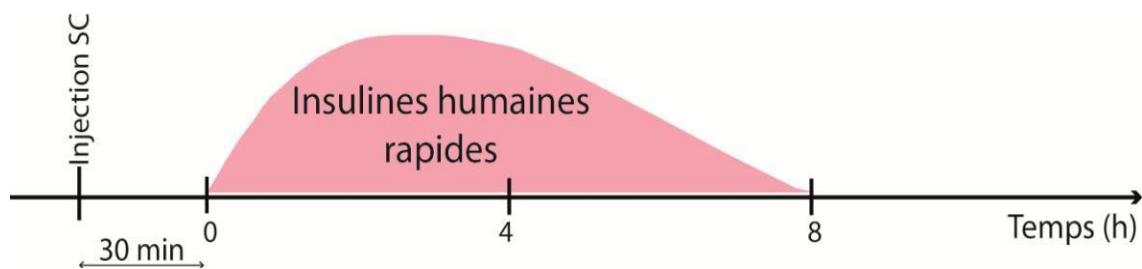


Figure 4: Schématisation de l'action des insulines humaines rapides

3.4.2. Les insulines à action intermédiaire :

Chaque injection d'insulines NPH ou de mélanges d'insulines doit être homogénéisée car elles ont toutes un aspect laiteux. On les présente par l'insuline neutre protamine Hagedorn type NPH. Comme ces insulines sont sous forme de suspension, elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse. Ce médicament associe l'insuline et la protamine pour prolonger la durée de l'activité de l'insuline. En fonction de la spécialité, l'impact met 2 à 4 heures à se manifester après l'injection. La durée de l'effet varie également. Le lait de poisson contient une protéine appelée protamine. La solubilité de l'insuline diminue et l'association insuline-protamine précipite lorsqu'elle est introduite à un pH neutre. Par conséquent, l'insuline est acquise sous forme de suspension. La combinaison subit une protéolyse

enzymatique lors de l'injection SC, ce qui entraîne la libération progressive de l'insuline. Dans une formulation contenant des quantités égales de protamine et d'insuline, un complexe est créé dans lequel l'insuline prédomine et se cristallise en présence de traces de zinc. Ce complexe est connu sous le nom de NPH (insuline isophane). Mais lorsqu'il y a une trop grande quantité de protamine, une trop grande quantité de zinc est nécessaire pour maintenir le complexe. La forme amorphe de l'insuline, dans ce cas, est appelée insuline protamine zinc, prédomine. Ils présentent des limites importantes qui expliquent leur utilisation minimale : couverture basale insuffisante sur 24 heures, faible répétabilité de l'absorption et variabilité individuelle importante. [26][28]

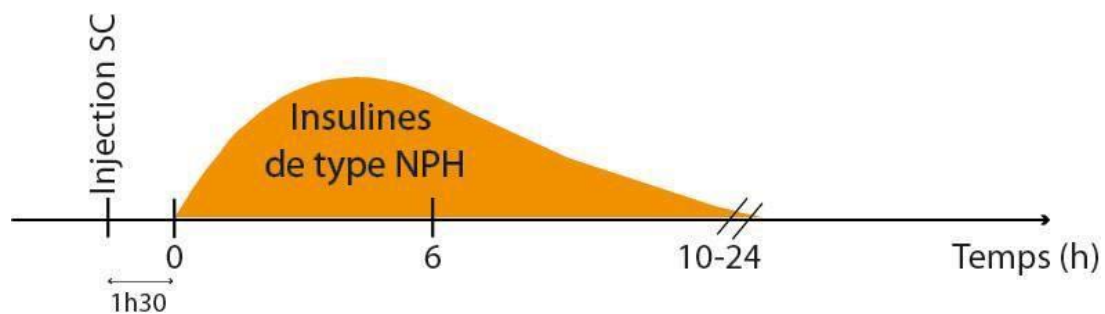


Figure 5 : Schématisation de l'action des insulines de type NPH

3.4.3. Les insulines biphasiques, mixtes, pré-mélangés :

Elles mélangent, dans un rapport prédéterminé, une partie d'insuline rapide en solution, qui permet un effet initial rapide, et un composant d'insuline intermédiaire en suspension, qui assure une activité retardée. Le composant rapide de ces insulines n'est pas donc entièrement stable. Après remise en suspension, l'aspect est blanc laiteux. En ajustant les quantités de l'insuline rapide et de l'insuline à action semi longue, les laboratoires pharmaceutiques peuvent commercialiser une variété d'insulines biphasiques. [28]

3.4.4. Les insulines d'action lente :

L'insuline à action lente est désormais représentée exclusivement par la classe des analogues. En réalité, les formulations d'insuline à action lente ou ultra-lente dépendent généralement de produits chimiques retardateurs comme le zinc pour obtenir le profil sans pic de l'insuline endogène. [26]

3.5. Les analogues d'insuline à propriétés physico-chimiques modifiées :

Des techniques telles que la cristallographie peptidique aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire, la biologie moléculaire et la modélisation moléculaire tridimensionnelle ont été utilisées pour étudier l'insuline, dans le but de reproduire le profil physiologique de l'insuline aussi précisément que possible et de maximiser le confort du patient. Une multitude d'approches, telles que celles-ci, permettent le développement et la commercialisation d'une large gamme d'analogues à action rapide et lente dont les avantages thérapeutiques sont bien démontrés. [29]

3.5.1. Les analogues rapides de l'insuline : action ultra-rapide :

Le pic d'insuline chez les adultes en bonne santé survient 15 à 30 minutes après l'administration de glucides. Chez les personnes diabétiques, le pic d'insulinémie après une administration régulière d'insuline sous-cutanée est retardé jusqu'à 60-90 minutes après les repas. Les patients doivent prendre des injections fréquentes d'insuline rapide 30-45 minutes avant les repas pour faire correspondre ce pic à la consommation de glucides et prévenir les excursions glycémiques postprandiales. La disponibilité du zinc, qui permet la stabilité de la molécule tout en favorisant l'hexamérisation des dimères d'insuline, est corrélée à l'absorption SC relativement lente de l'insuline normale. Le temps que mettent les hexamères présents dans le tissu SC pour se dissocier en dimères et enfin en monomères, la forme active de l'insuline, coïncide avec le début de cette action. Divers analogues rapides de l'insuline, en revanche, ont des propriétés qui inhibent l'hexamérisation, ce qui favorise l'absorption. Ces substances peuvent être administrées par voie intraveineuse juste avant un repas. La Glulisine (Apidra®), l'Aspart (Novorapid®) et le Lispro (Humalog®) sont les trois composés qui sont maintenant commercialisés. [24]-[30][31]

3.5.1.1. Structure des analogues de l'insuline rapide :

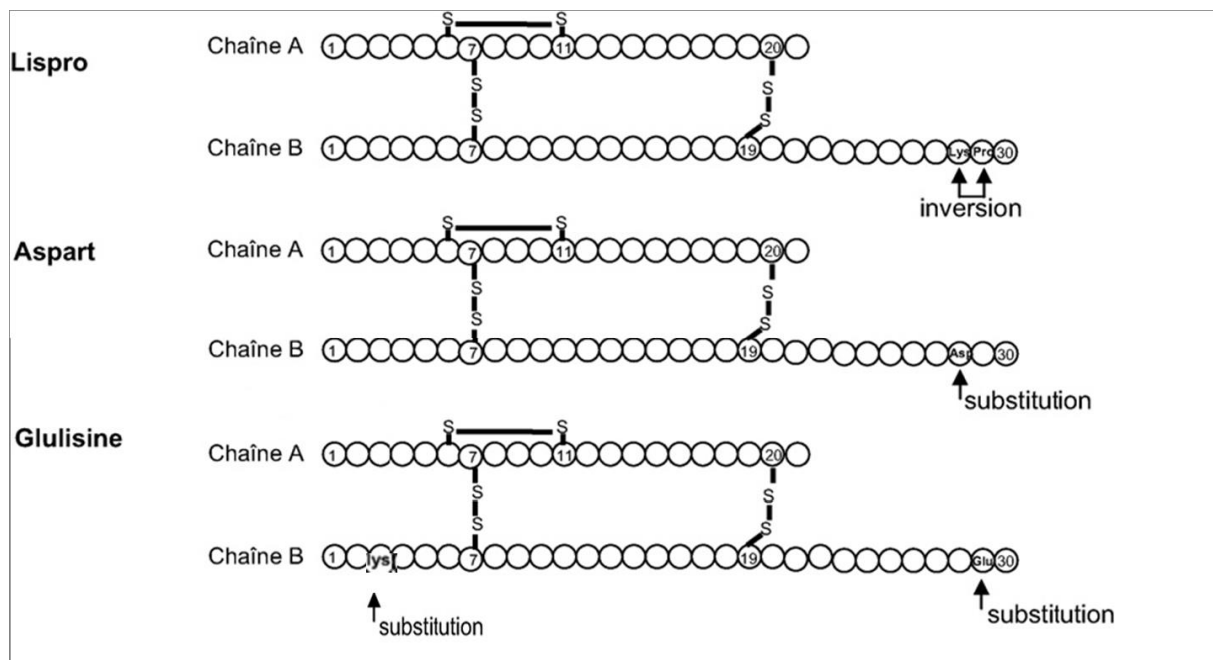


Figure 6 : Structure moléculaire des analogues d'action rapide.[32]

➤ L'analogue du lispro (Humalog®) a été le premier à être commercialisé. Il présente une inversion de deux acides aminés dans la chaîne B qui induit un changement de structure en monomères pour favoriser la dissociation rapide de la molécule dans le tissu SC. [33]

➤ L'Aspart (Novorapid®) est le deuxième analogue qui a fait son apparition et qui présente une substitution d'acide aminé (Pro remplacé par Asp) dans le B28. Cette altération génère une charge négative, qui fait que les molécules se repoussent les unes les autres et inhibe ainsi associations. [34]

➤ L'analogue à action rapide le plus récent, la glulisine (Apidra®), est une forme inversée modifiée de l'insuline humaine endogène. Il y a deux substitutions d'acides aminés dans cette molécule : Asn B3 par Lys et Lys B29 par Glu (changement d'une charge positive par une charge négative). [35]

Tableau II : Substitutions d'acides aminés dans les analogues rapides d'insuline

ACIDE AMINE	B28	B29	B3
Insuline	PRO	LYS	ASN
Lispro (Humalog®)	LYS	PRO	
Aspart (Novo Rapid®).	ASP	LYS	
Glulisine (Apidra®)		GLU	LYS

Ces changements de séquence réduisent les contacts hydrophobes nécessaires aux interactions monomère/monomère à l'intérieur du dimère, ce qui inhibe la production de dimères et d'hexamères. En outre, les hexamères des analogues de l'insuline se désintègrent en monomères plus rapidement que ceux de l'insuline humaine après l'injection. Cela accélère l'absorption. [24]

3.5.1.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamique des analogues rapides :

a) Profil cinétique :

Tableau III : Caractères pharmacocinétiques des divers analogues rapides de l'insuline

Type d'insuline	Lispro	Aspart	Glulisine	Insuline ordinaire
Début d'action	5 à 15 min	5 à 15 min	5 à 15 min	30 à 60 min
Pic d'action	30 à 90 min	30 à 90 min	30 à 90 min	2 à 3 h
Durée d'action	4 à 6 h	4 à 6 h	4 à 6 h	8 à 10 h

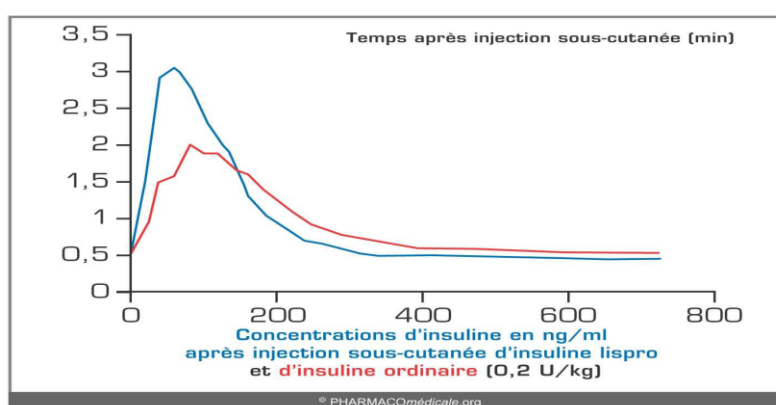


Figure 7 : Profil d'activité d'un analogue rapide et d'une insuline rapide.

Les analogues de l'insuline rapide lispro ont une pharmacocinétique comparable. Le début et le pic d'activité sont deux fois plus rapides qu'avec l'insuline rapide ordinaire. De plus, la durée d'action est presque le double de celle de l'insuline rapide ordinaire. Ces taux de réponse varient toutefois selon les individus. Cependant, la variabilité intra et interindividuelle de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des analogues à action rapide est plus faible que celle de l'insuline normale. De plus, leurs différences pharmacocinétiques ont été évaluées dans une large gamme de variations de dosage, avec la conclusion que leurs caractéristiques pharmacocinétiques ne sont pas dose-dépendantes.[36][39]

b) Choix du site d'injection :

Dans l'étude du clamp, 0,2 UI/kg d'insuline régulière ou de lispro ont été injectés dans l'un des trois sites d'injection : dans le muscle deltoïde, l'abdomen ou la région abdominale ou le fémur. Les résultats de cette étude ont révélé que, bien que les taux d'absorption sous-cutanée de l'insuline soient lents dans le muscle deltoïde et la cuisse, l'absorption totale de l'insuline ne diffère pas selon le site d'injection. Les analogues rapides de l'insuline ont toutefois montré une variation modeste du taux d'absorption. L'aspartate et la glycine ont eu des résultats comparables. Par conséquent, trois analogues rapides permettent aux patients de changer de site d'injection. En revanche, une analyse pharmacodynamique en fonction du site d'injection a révélé que, quel que soit le site d'injection, le délai d'obtention du pic d'impact hypoglycémique était le même. Cependant, lors de l'administration dans l'abdomen, le temps d'action global était réduit. Cela pourrait être attribué à la variabilité individuelle, aux variations de l'épaisseur de la peau, à la perfusion SC, ou aux deux. [40]

c) Profil pharmacologique :

L'insuline ordinaire et son analogue rapide présentent des similitudes structurelles. Elles devraient avoir des effets hypoglycémiques semblables. Elles diffèrent simplement par leurs caractéristiques pharmacocinétiques et sont toutes deux aussi efficaces.

Les différences de pharmacocinétique entre les analogues et l'insuline conventionnelle sont uniquement le résultat de leurs différents taux d'absorption SC, et non de leurs niveaux d'excrétion. En effet, la majeure partie de l'insuline est métabolisée dans les reins. Par

conséquent, l'insuffisance rénale diminue la sécrétion d'insuline. Par conséquent, on s'attend à une diminution de la clairance de l'analogue en raison de sa similarité structurale avec l'insuline. Pour vérifier cette théorie, à des patients non diabétiques présentant différents niveaux de fonction rénale 0,1 UI/kg ont reçu des injections d'insuline lispro ou d'insuline régulière. Indépendamment de la fonction rénale, les analogues et l'insuline classique présentaient des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes. Chez les diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale, des résultats similaires ont été obtenus avec l'analogue Aspart. [36][39]

3.5.2. Les analogues lents, analogues basals de l'insuline :

Le composant basal doit avoir une absorption SC répétable, être administré une ou deux fois par jour et imiter la quantité physiologique infime d'insuline libérée en continu par les cellules de Langherans. Il aide également à contrôler la lipolyse et la génération de glucose hépatique. Les différentes insulines à action prolongée qui ont déjà été élaborées ont démontré une absorption SC différente. Parfois, le pic et la durée étaient tous deux courts. Ces caractéristiques ont provoqué des hypoglycémies nocturnes et à jeun d'où la nécessité de nombreuses injections.

Les analogues lents maintenant disponibles ont de nombreuses utilisations :

- Réduction de la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique entre et chez les sujets,
- Avec un schéma de bolus basal, l'absorption cutanée stabilisée assure une durée d'action ne nécessitant qu'une seule injection quotidienne.

L'insuline glargine (Lantus®) et l'insuline détémir (Levemir®), deux analogues disponibles dans le marché, ont été développées à l'aide de deux stratégies moléculaires très différentes. Toutes deux sont des solutions claires qui n'ont pas besoin d'être agitées avant d'être administrées, contrairement à l'insuline NPH. [41] [42]

3.5.2.1. Structure des analogues lents :

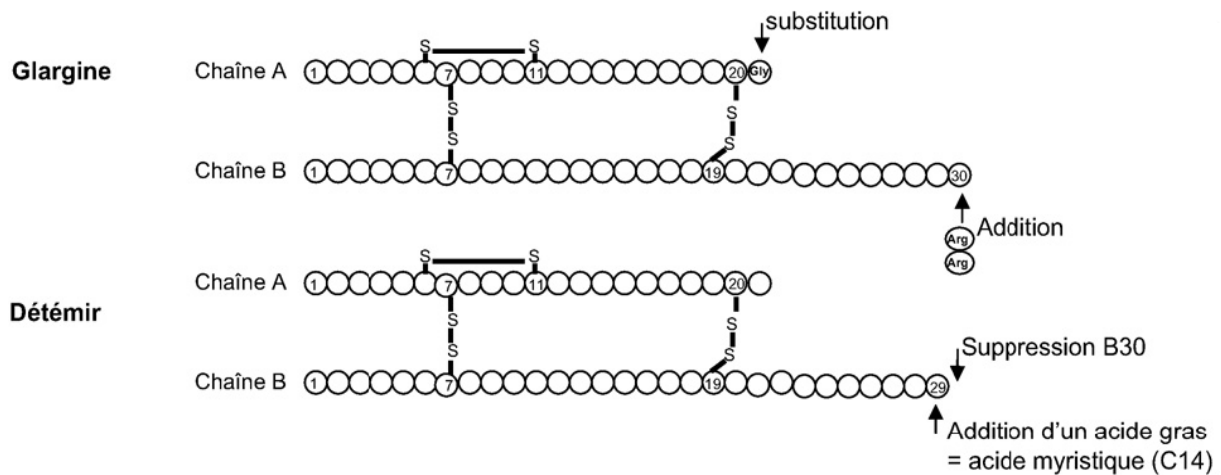


Figure 8: Structure moléculaire des analogues d'action lente. [32]

○ Le premier analogue de l'insuline basale, la glargine, a été mis à disposition aux États-Unis en 2001. Elle a été produite en remplaçant l'asparagine (A21) de l'extrémité C-terminale de la chaîne A par une glycine et en ajoutant deux arginines à l'extrémité C-terminale de la chaîne B. [43]

○ Un autre analogue de l'insuline lente est la détémir. L'acide myristique, un acide gras en C14, a été ajouté à la lysine en B29 et la thréonine en B30 a été retirée. [44]

La période d'absorption du dépôt SC peut être prolongée en raison de ces modifications structurales. Le point isoélectrique de la glargine passe de 5,5 à 6,7 en conséquence d'une modification de la chaîne B. [45]

Dans ce milieu à pH neutre, l'insuline glargine qui a été injectée dans une solution acide (4,0) se cristallise, ce qui ralentit l'absorption. Pour retarder davantage l'absorption SC, on ajoute une petite molécule de zinc. Les hexamères produits sous l'épiderme sont stabilisés et leur biodisponibilité est augmentée par la substitution de la chaîne A. [46]

Contrairement à l'insuline glargine, la détémir ne subit pas de cristallisation lors de son absorption à long terme. En fait, ce qui reste après l'injection est la forme soluble. Les chaînes d'acides gras, qui améliorent la stabilité des hexamères et permettent la production de dihexamères, ont des effets durables. Elles empêchent la liaison réversible de l'albumine au

tissu SC. Les monomères de l'insuline détémir se lient à l'albumine de façon réversible après avoir pénétré dans la circulation sanguine. L'insuline détémir ne présente pas de risque d'interactions médicamenteuses puisqu'aux niveaux thérapeutiques, elle n'occupe qu'une petite partie des sites de liaison de l'albumine. [47]

3.5.2.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des analogues lents :

Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues lents.

Type d'insuline	Glargine	Détémir	NPH
Début d'action	2 à 4 h	3 à 4 h	2 à 4 h
Pic d'action	Pas de pic	Pic moins prononcé	4 à 10 h
Durée d'action	20 à 24 h	12 à 23 h selon la dose injectée	12 à 18 h

- Ces trois insulines ont toutes un délai d'action assez similaire. On peut constater que l'insuline glargine n'atteint pas son effet maximal en confrontant les analogues à action lente à l'insuline NPH.
- Les analogues lents ont un temps d'action plus long que les NPH.
- L'insuline glargine met deux à quatre heures pour commencer son action qui dure au moins 24h.
- La glargine a un profil cinétique plus long de celui de la détémir. [48]

3.5.2.3. Profil cinétique et pharmacologique de la glargine :

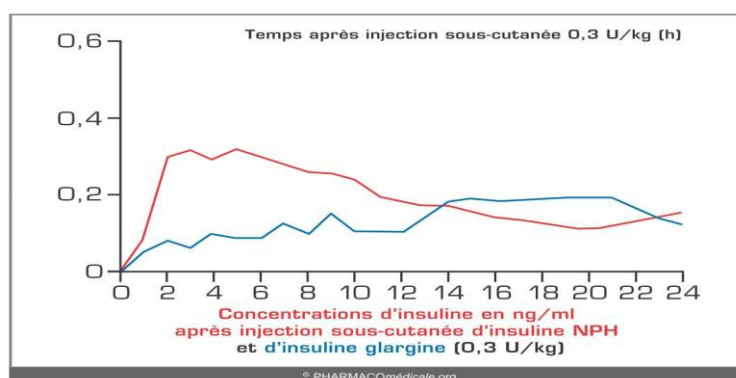


Figure 9 : Profil cinétique entre l'insuline NPH et l'analogue lent glargine en fonction du temps.

Après l'injection, l'activité de l'insuline NPH atteint un pic entre trois et six heures plus tard et décline progressivement pendant environ 16 heures. Par rapport à la NPH, l'insuline glargine présente un profil avec presque aucun pic et une activité relativement longue. Comme ses effets atteignent leur maximum 4 à 8 heures après l'injection, la NPH peut entraîner une hypoglycémie. [49]

La même dose d'insuline humaine et d'insuline glargine est efficace, selon des recherches en pharmacologie clinique. L'absorption plus lente de cette insuline, qui peut prendre jusqu'à 24 heures, est directement liée à la durée d'action prolongée de l'insuline glargine. Par conséquent, une dose par jour est suffisante. En revanche, les recherches ont montré que l'insuline glargine abaisse la glycémie à jeun et réduit les fluctuations de la glycémie, en particulier la nuit. [50]

3.5.2.4. Profil cinétique et pharmacologique de la détémir :

Dans le tissu SC, cet analogue se dissout plus lentement que la NPH et dure plus longtemps que la NPH. (Tableau IV). L'absorption de Détémir s'est avérée moins variable que celle de l'insuline glargine et de l'insuline NPH, selon une étude comparative de leur absorption. Le profil d'absorption et d'action de Détémir est plus reproductible que celui de l'insuline NPH en raison de sa nature à action prolongée. Cependant, la durée d'action de cet analogue peut durer jusqu'à 23 heures selon la dose, ce qui rend possible une administration en une ou deux fois par jour. Chez 12 personnes atteintes de diabète de type 1, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de détémir ont été examinées au cours d'un clamp iso glycémique de 24 heures. Selon la dose, la durée de l'effet variait de 12,1 heures à 0,1 UI/kg à 23,2 heures à 1,6 UI/kg. Selon ces données, la majorité des patients doivent recevoir des injections de détémir deux fois par jour afin de répondre de manière appropriée à leurs besoins en insuline basale.[51][52]

3.5.3. Les insulines prémélangées avec les analogues rapides :

Cette classe d'insuline comprend certaines insulines à action semi-longue ainsi que des insulines à action rapide. Les analogues d'insuline prémélangées, la lisprotamine neutre (NPL) et l'aspartate de protamine cristalline, sont désormais disponibles. Les composants protamine de ces deux molécules partagent les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques que la NPH. La Lispro-NPL non complexée existe en concentrations de 25 % et 50 % (Humalog® 25 et 50). La protamine asparte cristalline à 30 % et 50 % (Novomix® 30 et 50) est également disponible. Tous les avantages des analogues à action rapide, notamment un début d'action injectable juste avant un repas et un pic d'impact plus précoce et plus important sont dus grâce à leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique. Ces formulations sont spécifiquement destinées à réduire le nombre d'injections quotidiennes nécessaires. [53][54]

3.5.4. Mutagénicité et immunogénicité des analogues :

L'immunogénicité de l'analogue rapide n'est pas très différente de celle de l'insuline humaine administrée par voie sous-cutanée. Cependant, certains patients produisent des anticorps qui présentent une réaction croisée (anti-insuline ou anti-lispro). Le taux de ces anticorps diminue avec le temps et n'a pas de signification clinique.

D'autre part, l'augmentation de l'affinité des récepteurs de l'IGF-1 et la diminution de la dissociation des récepteurs de l'insuline sont toutes deux liées à l'augmentation de l'efficacité mitogène de certains analogues. L'IGF-1 joue en fait un rôle important dans la biologie des tumeurs en tant qu'agent de croissance et de différenciation. Sa structure ressemble à celle du récepteur de l'insuline. La structure de ce récepteur est également très proche de celle de l'insuline.

Tant en termes d'affinité pour le récepteur de l'IGF-1 qu'en termes d'affinité et de dissociation pour le récepteur de l'insuline, les analogues rapides ont présenté des profils très similaires à ceux de l'insuline humaine. En outre, des recherches ont démontré que l'insuline glargine est huit fois plus mutagène dans une culture cellulaire d'ostéosarcome humain et qu'elle a une affinité six fois plus élevée pour les récepteurs de l'IGF-1 que l'insuline humaine. À cet égard, deux études récentes ont examiné un lien potentiel entre l'administration de glargine et le risque de cancer. Elles ont toutes les deux été publiées en juin 2009 dans la revue *Diabetology*. Néanmoins, ces essais cliniques complexes ont suscité une controverse en raison de leurs résultats incohérents et de leurs interprétations incorrectes. Par conséquent, l'AEM arrive à la conclusion que ces études ne démontrent pas ce lien entre l'insuline et l'apparition du cancer après avoir analysé soigneusement les données. [55][57]

3.5.5. Variabilité d'action des insulines :

Même pour une même personne, le profil d'action de l'insuline, en particulier des analogues à longue durée d'action, diffère considérablement d'une personne à l'autre. En fait, des facteurs tels que l'activité physique et d'autres facteurs peuvent avoir un impact sur le profil d'action de l'insuline, qui est basé sur le temps jusqu'au pic (effet maximal), le taux d'absorption de l'insuline et l'effet. En outre, les effets d'une même dose administrée à un patient sur plusieurs jours peuvent être très différents.

Tableau V : Causes de la variabilité de l'action de l'insuline




Liées à l'insuline	Liées à l'individu	Pathologiques
Variabilité de la durée d'action de l'insuline (type d'insuline)	Alimentation	Lipodystrophies
Remise en suspension	Activité physique	Hypertrophiques
Altération de la cinétique de l'insuline par le mélange	Adiposité	
Altération de la cinétique par la dose (surtout avec NPH et les insulines zinc)	Site d'injection (absorption plus rapide dans l'abdomen)	
	Profondeur de l'injection	
	Facteurs internes (température corporelle, hormones circulantes et flux sanguin)	
	IR et pathologies intercurrentes	




Les principaux facteurs prévus et imprévus à l'origine de la fluctuation dynamique de l'activité insulinaire sont énumérés dans ce tableau. Le comportement d'une même personne peut varier d'une personne à l'autre, même au sein du même individu.

Jusqu'à 80 % de ces variations sont susceptibles d'être causées par des changements dans la façon dont les dépôts SC absorbent l'insuline, les 20 % restants étant provoqués par des changements dans la sensibilité à l'insuline. Cette dernière peut changer au cours de la journée. L'absorption sous-cutanée de l'insuline est affectée par un certain nombre de facteurs endogènes, notamment la température corporelle, les hormones circulantes et le débit sanguin. En outre, un certain nombre de facteurs externes, tels qu'une suspension inadéquate de l'insuline avant l'injection, l'exercice ou le site d'administration peuvent affecter la précision. [58]

3.6. Les insulines commercialisées :

Tableau VI: Les insulines commercialisées [59][61]

Classe	Nom commercial (DCI)	Délai d'action	Durée d'action	Présentations	Spécificités
Analogues ultra-rapides 	HUMALOG® (insuline lispro)	15 min	2 à 5 h	Humalog® flacon Humalog® cartouche Humalog® Kwikpen® stylo	Injection à faire juste avant les repas Compatibles avec les pompes portables
	NOVORAPID® (insuline aspart)	15 min	3 à 5 h	Novorapid® flacon Novorapid Penfill® cartouche Novorapid® Flexpen® stylo	
	APIDRA® (insuline glulisine)	15 min	2 à 5 h	Apidra® flacon Apidra® cartouche Apidra® Solostar® stylo	
Insulines rapides humaines 	UMULINE RAPIDE® (insuline rapide)	30 min	5 à 7 h	Umline rapide® flacon Umline rapide® cartouche	Injection à faire 20 à 30 min avant les repas Compatibles avec les pompes portables
	INSUMAN RAPIDE® (insuline rapide)	30 min	5 à 7 h	Insuman® Infusat® cartouche Insuman® Optiset® stylo	
	ACTRAPID® (insuline rapide)	30 min	7 à 8 h	Actrapid® flacon Actrapid Penfill® cartouche	
Insuline d'action intermédiaire 	UMULINE NPH® (insuline isophane)	60 min	18 à 20 h	Umline NPH® flacon Umline NPH® cartouche	Injection au moment ou en dehors des repas Utilisables en 1 à 2 injections par jour
	INSULATARD NPH® (insuline isophane)	90 min	16 à 24 h	Insulatard® flacon Insulatard® Penfill® cartouche Insulatard® Flexpen® stylo Insulatard® Innolet® stylo	

<p>Analogues lents</p> 	<p>LEVEMIR® (insuline detemir)</p>	1 à 2 h	14 à 24 h	<p>Levemir® Penfill® cartouche Levemir® Flexpen® stylo Levemir® Innolet® stylo</p>	<p>Durée d'action dépendante de la dose (de 14 à 24 h) Peut nécessiter 2 injections/j</p> <p>ATTENTION : ne pas mettre en contact avec d'autres insulines</p>
	<p>LANTUS® (insuline glargine)</p>	2 à 4 h	jusqu'à 24 h	<p>Lantus® flacon Lantus® cartouche Lantus® Solostar® stylo</p>	<p>Injection indépendante des repas, à heures régulières</p> <p>ATTENTION : ne pas mettre en contact avec d'autres insulines</p>
<p>Analogue ultra-rapide + Insuline intermédiaire</p> 	<p>NOVOMIX 30® NOVOMIX 50® NOVOMIX 70® (30 / 50 / 70 % insuline aspart + insuline aspart protamine)</p>	15 min	24 h	<p>NovoMix® 30 Penfill® cartouche NovoMix® 30 Flexpen® stylo NovoMix® 50 Flexpen® stylo NovoMix® 70 Flexpen® stylo</p>	<p>Injection à faire au moment des repas</p> <p>Retourner une dizaine de fois avant injection pour remettre en suspension</p>
	<p>HUMALOG MIX 25® HUMALOG MIX 50® (25 / 50 % insuline lispro + insuline lispro protamine)</p>	15 min	15 h	<p>Humalog® Mix25 cartouche Humalog® Mix25 Kwikpen® stylo Humalog® Mix50 cartouche Humalog® Mix50 Kwikpen® stylo</p>	
<p>Insuline rapide humaine + Insuline intermédiaire</p> 	<p>MIXTARD 30® (30 % insuline rapide + insuline NPH)</p>	30 min	24 h	<p>Mixtard® 30 flacon</p>	<p>Injection à faire 20 à 30 min avant les repas</p> <p>Retourner une dizaine de fois avant injection pour remettre en suspension</p>

3.7. Les règles de conservation de l'insuline :

Avant d'ouvrir le flacon ou le stylo d'insuline, cette dernière peut être réfrigérée à 2-10°C pendant toute sa durée de conservation indiquée. Il est conseillé de sortir l'insuline du réfrigérateur une heure avant son utilisation afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante. En effet, les injections d'insuline froide sont plus douloureuses, comme une sensation de brûlure, et sous la peau, l'insuline froide n'est pas libérée et se diffuse aussi lentement que l'insuline à 20°C. De plus, l'insuline congelée perd son efficacité et perd progressivement son activité à des températures supérieures à 30 °C et ne doit pas être utilisée. Une fois ouverte, l'insuline peut être conservée à température ambiante entre 18 et 20 °C pendant un minimum d'un mois, à conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur et de préférence dans son emballage d'origine. C'est une bonne idée de noter la date à laquelle le stylo a été ouvert à l'insuline, car il doit être jeté un mois après l'ouverture, même si le stylo n'est pas vide. Il est conseillé d'utiliser un stylo neuf dès que possible si l'ancien stylo a été exposé à des températures élevées et que le patient doute de l'efficacité de l'insuline. [62]

3.8. Les dispositifs d'administration :

Les seringues, initialement en verre puis en plastique jetable, qui sont remplies au moment de l'injection, ont dominé le marché des dispositifs d'administration d'insuline pendant de nombreuses années. Depuis l'invention des stylos à insuline, qui sont maintenant fréquemment utilisés à la place des seringues à insuline, l'acceptabilité de la thérapie par injection a considérablement augmenté.

3.8.1. Les seringues :

Les seringues sont à usage unique, stériles, et ont des aiguilles déjà fixées. Une seringue utilisée uniquement pour administrer de l'insuline à partir d'un flacon est appelée seringue à insuline. Elles sont graduées en trois formes galéniques de 0,3 ml (30 U/seringue), 0,5 ml (50 U/seringue) et 1 ml (100 U/seringue) en unités internationales (U100).

Avant l'an 2000, l'insuline à 40 U/ml était vendue en flacons destinés à être utilisés avec une seringue. Depuis le 30 mars 2000, des flacons de 100 U/ml d'insuline concentrée ont pris leur place. Cet ajustement a entraîné un certain nombre de problèmes de précision qui ont

parfois conduit à des incidents et des erreurs de traitement majeurs (risque d'hypoglycémie lors de l'injection de 100 UI d'insuline avec une seringue graduée à 40 UI d'insuline). La vente d'insuline 40 U à l'étranger est autorisée à se poursuivre. Comme la majorité des diabétiques optent pour les stylos à insuline, qui permettent des injections rapides, sûres et discrètes, l'utilisation d'une seringue pour administrer l'insuline est devenue rare au Maroc. [63]

3.8.2. Les stylos injecteurs d'insuline :

La facilitation du processus – éliminant le besoin de remplir les seringues et réduisant la quantité de matériel – a accru la commodité et grandement amélioré la qualité de vie des personnes atteintes de diabète, en particulier celles qui sont actives. Le développement et l'amélioration des stylos d'injection ont également permis de réduire considérablement le besoin d'injections d'insuline supplémentaires. Ces stylos sont fréquemment utilisés car elles permettent de gagner du temps, simplifient la manipulation du matériel et permettent des possibilités d'injection individuelles, augmentant ainsi le confort du patient. Cependant, certaines précautions sont stipulées, comme s'assurer que le stylo fonctionne correctement et purger le stylo s'il y a des bulles.

Un stylo se compose de plusieurs parties.

- Un embout muni d'une aiguille à insuline jetable,
- Réservoir (stylos pré remplis jetables) ou porte-cartouche (stylos rechargeables)
- Partie d'affichage du dosage et bague de réglage de ce dernier
- Enfin une puce d'injection



Figure 10: Stylo prérempli injecteur d'insuline.

Il existe aujourd'hui deux types différents de stylos injecteurs :

❖ Les stylos préremplis jetables :

Les stylos d'injection d'insuline les plus populaires aujourd'hui sont préremplis, et ils améliorent considérablement la vie quotidienne des patients.

Ce sont des produits à usage unique conditionnés en boîte de 5 stylos contenant 3 ml soit 300 unités de réservoir d'insuline par boîte.

❖ Les stylos rechargeables :

La cartouche d'insuline est utilisée dans les stylos rechargeables. Il s'agit d'emballages multidoses de 5 cartouches de 3 ml dans des boîtes, totalisant 300 unités. Parce qu'ils sont plus durables que les stylos jetables, ces stylos rechargeables sont plus simples à utiliser (notamment pour les personnes âgées). De plus, tous ces stylos peuvent être renversés sans perdre d'insuline en cas d'erreur de sélection de dose grâce au sélecteur en cas d'erreur lors de l'administration. [63]

3.8.3. Les principes de l'injection de l'insuline :

Le passage de l'insuline dans la circulation et son impact peuvent être affectés par un paramètre de la technique d'injection.

3.8.3.1. Profondeur de l'injection :

L'hypoderme, un tissu sous-cutané, où doit être injecté l'insuline. En injectant profondément dans le muscle, la vitesse d'absorption est accélérée, ce qui augmente la possibilité d'hypoglycémie et d'inconfort. Par conséquent, il ne faut utiliser ni une injection profonde ni une injection superficielle. [64][65]

3.8.3.2. Zones d'injection :

La partie supérieure extérieure du bras, la partie antérieure et extérieure des cuisses, les régions inférieure et extérieure de l'abdomen et la partie supérieure des fesses sont les quatre principaux sites d'injection.

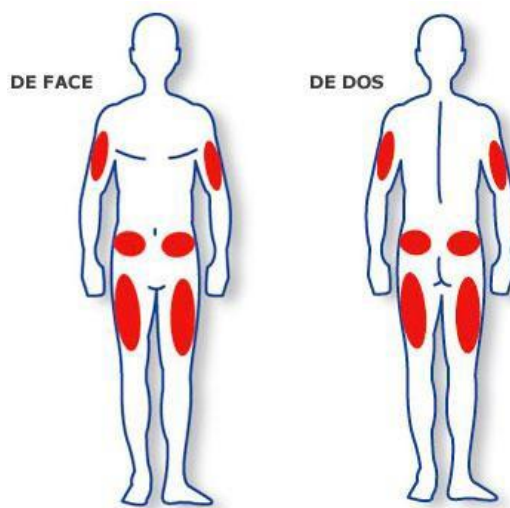


Figure 11: Zones d'injection de l'insuline

Le taux d'absorption est influencé par l'épaisseur de la peau (épiderme plus derme). Bien qu'elle varie en fonction de l'individu et du site d'injection, elle est généralement autour de 2 mm.

Il est recommandé d'appliquer la même insuline au même site au même moment de la journée pour assurer une absorption régulière de l'insuline. Par exemple, il est conseillé d'administrer de l'insuline rapide dans les bras ou l'abdomen (c'est-à-dire la zone d'absorption rapide) et de l'insuline lente dans la cuisse ou les fesses.

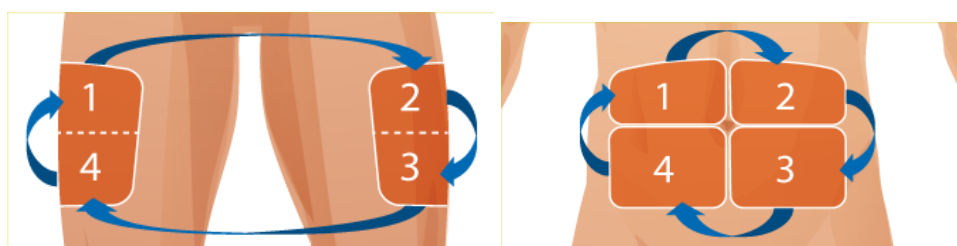


Figure 12 : Rotation des zones

Cependant, le site d'injection au même endroit doit être changé quotidiennement pour éviter la formation des lipohypertrophies (l'apparition d'une "boule" sous la peau). L'hypertrophie graisseuse est une lipodystrophie, une anomalie de la distribution du tissu adipeux corporel. Outre les aspects esthétiques, ils provoquent une mauvaise distribution de l'insuline et contribuent aux déséquilibres glycémiques.



Figure 13: images réelles des lipodystrophies

Pour résoudre ce problème, il faut appliquer la technique de rotation des zones d'injection tout en modifiant de quelques centimètres le site d'injection par rapport au site précédent. [64][65]

3.8.3.3. Les techniques d'injection :

Les techniques d'injections sont nombreuses. En fait, les patients peuvent ou non réaliser des plis cutanés. Il s'agit d'un pli graisseux que l'on soulève entre deux doigts sans soulever le muscle et qui est présent pendant l'injection et pendant un court moment après le retrait de l'aiguille.

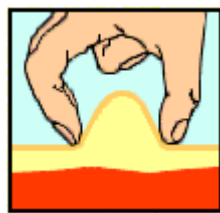


Figure 14: Pli cutané correct

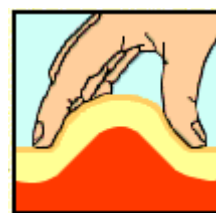


Figure 15: Pli cutané incorrect

Enfin, il est aussi possible de réaliser l'injection perpendiculairement ou bien avec un angle de 45°. [64][65]

3.8.3.4. Les différentes aiguilles :

L'injection d'insuline avec un stylo nécessite une aiguille spéciale conçue spécifiquement pour le stylo. Les longueurs des aiguilles varient. En raison du risque d'injection intramusculaire et d'une technique d'injection plus difficile, les aiguilles les plus populaires de 4, 5, 8 et 12,7 mm ne sont pas conseillées. Le choix de la longueur de l'aiguille se fait comme suit :

- Unités par injection : des aiguilles plus courtes sont utilisées pour les petites injections, tandis que les aiguilles plus longues sont préférées lorsque les patients injectent des doses plus importantes.
- Confort du patient : le choix dépend de l'épaisseur du tissu sous-cutané et du site d'injection.

Dans tous les cas, il est conseillé de commencer le traitement avec la plus petite taille d'aiguille disponible.



Figure 16: Composition d'une aiguille d'un stylo injecteur [66]

Attention, les aiguilles sont à usage unique et ne doivent en aucun cas être réutilisées. Ceux-ci sont ajustés avec la pointe du stylo à insuline (prérempli, jetable et rechargeable) à chaque nouvelle injection.

Il existe de nombreux risques liés à l'injection d'insuline :

1) Risques liés à la longueur de l'aiguille :

- Des aiguilles courtes peuvent provoquer une fuite d'insuline à la fin de l'injection, provoquant la fuite de gouttes d'insuline à travers la peau et entraînant un déséquilibre du contrôle de la glycémie. Si les gouttes perlent encore à la fin de l'injection, il faut conseiller au patient d'utiliser une aiguille plus longue.

- Les aiguilles longues peuvent présenter un risque d'injection musculaire, une diffusion plus rapide de l'insuline (contrôle glycémique déséquilibré), et un risque d'hématome et de douleur.

2) Risques liés à la réutilisation de l'aiguille :

- L'injection peut être plus douloureuse, le lubrifiant recouvrant l'aiguille peut s'user et la pointe de l'aiguille peut s'émousser.
- Si l'insuline reste à l'intérieur et cristallise, elle bloque le flux de la prochaine injection.
- Formation de lipodystrophies.

3) Risque de tordre l'aiguille :

Lors de l'injection ou de la mise en place de l'aiguille dans le stylo. Pour éviter cela, il faut veiller à enfiler correctement l'aiguille dans le stylo et à injecter et retirer l'aiguille perpendiculairement au site d'injection. [67]

3.8.3.5. Autres facteurs pouvant modifier la résorption sous-cutanée :

La vasodilatation modifie le taux d'absorption et accélère le flux d'insuline dans la circulation pendant l'activité physique. En fait, vous n'injectez pas d'insuline près des muscles qui sont utilisés pendant l'exercice (comme vos cuisses avant une course).

De même, l'environnement thermique peut également modifier l'absorption par vasoconstriction, la vasoconstriction ralentissant l'absorption et la vasodilatation accélérant l'absorption.

Enfin, il est recommandé de ne pas masser le site d'injection. En fait, cela rend la libération d'insuline variable et donc un facteur de fluctuations de la glycémie. De plus, il peut changer la zone d'infusion au fil des années. [64][65]

3.8.4. L'injection en pratique :

L'efficacité du traitement et la stabilité glycémique dépendent de la maîtrise de la méthode d'injection de l'insuline.

3.8.4.1. Exemple de préparation de la dose avec un stylo injecteur : [68][69]

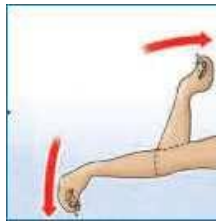
1) Laver les mains soigneusement à l'eau tiède et au savon puis rincer et sécher.



2) Assurez-vous qu'il reste suffisamment d'insuline dans le stylo pour administrer la dose d'insuline prévue.

Si vous n'avez pas assez d'insuline, remplacez votre stylo pré rempli jetable et achetez-en un nouveau, ou remplacez votre cartouche de stylo rechargeable.

3) Remettre en suspension les insulines laiteuses (NPH et les pré mélangées) en retournant le stylo une dizaine de fois (ne pas agiter).



Il faut 20 cycles d'agitation. En cas de mauvaise remise en suspension :

- L'activité de l'insuline a une durée variable et non reproductible, ce qui peut perturber l'équilibre glycémique du patient et entraîner une hypoglycémie
- Des cristaux d'insuline insuffisamment remis en suspension peuvent se regrouper et bloquer l'aiguille.

Les patients doivent soigneusement remettre en suspension l'insuline NPH ou l'insuline prémélangée avant toute administration.

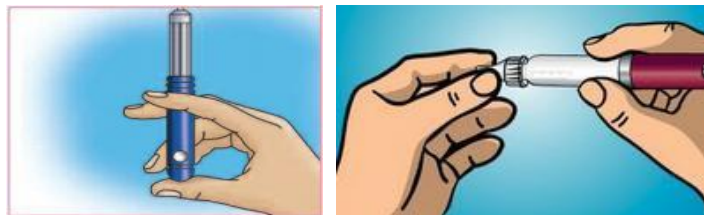
- 4) Retirez le capuchon du stylo et vissez une nouvelle aiguille dans le stylo, retirez le capuchon de l'aiguille, visser complètement l'aiguille dans le stylo et retirer l'emballage. Retirer le capuchon uniquement lors de l'injection.



- 5) Purger l'aiguille, ou amorcer le stylo, pour cela, tourner la molette située au bout du stylo jusqu'à ce que le chiffre 2 apparaisse (soit 2 unités). Tenir le stylo droit avec la pointe vers le haut et appuyer légèrement sur le bouton d'injection.

Répéter ce processus jusqu'à ce que vous voyiez des gouttes.

Tourner ensuite le sélecteur de dose pour sélectionner la dose. Vous entendrez un clic pour chaque unité sélectionnée.

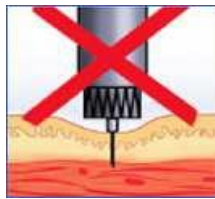


Le calcul du dosage approprié de l'insuline exige une réflexion approfondie de la part du pharmacien. Il doit tenir compte des 2 unités supplémentaires, en moyenne, qui seront utilisées pour la purge après chaque injection.



6) Injecter. Pour ce faire, l'aiguille est rapidement insérée dans la peau en utilisant la technique de votre choix et le stylo est légèrement pressé pour délivrer la dose d'insuline sélectionnée. Pour éviter que l'aiguille ne pénètre dans le muscle, ne poussez pas le stylo trop profondément dans la peau. Assurez-vous que le sélecteur d'unité affiche le chiffre 0 pour vous assurer que la dose d'insuline a été entièrement administrée.

Avant de retirer l'aiguille, il faut attendre 10 secondes pour permettre à toute l'insuline d'être absorbée. Si un pli cutané se forme, il doit être maintenu jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée. Après avoir retiré l'aiguille, il faut veiller à ce que l'aiguille ne roule pas sur la peau.



7) Pour éviter tout risque de torsion, maintenez toujours le même axe jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée.



8) Il faut retirer immédiatement l'aiguille pour éviter l'entrée d'air dans la cartouche et la cristallisation de l'insuline dans la canule de l'aiguille,

Éliminer les aiguilles conformément aux réglementations applicables en utilisant des conteneurs de collecte standardisés.



3.8.4.2. Devenir des aiguilles usagées :

Les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI), qui comprennent les aiguilles usagées, ne doivent pas être jetés.

Après avoir retiré l'aiguille du stylo et l'avoir placée dans le récipient désigné, remettez le capuchon de l'aiguille. Ce récipient sera rempli et traité conformément aux réglementations gouvernementales régionales (uniques à chaque municipalité, vérifiez auprès de votre pharmacien).

Il est important d'empêcher les patients de réutiliser des aiguilles usagées. [68]

3.8.5. Les différents schémas d'injection :

Chez les non-diabétiques, le stress, l'exercice et le régime alimentaire influent tous sur la quantité d'insuline sécrétée au cours de la journée. Pour les diabétiques, l'objectif est de se rapprocher le plus possible de cette décharge normale. Le but de l'insulinothérapie est de trouver un équilibre entre le danger d'hypoglycémie et un taux d'HbA1c bas (pour prévenir les problèmes à long terme).

Il existe de nombreuses insulinothérapies. Il convient de les choisir en fonction de l'acceptation du patient et des objectifs fixés.

- Les schémas traditionnelles sont pratiquement dépassées. Cependant, un régime de 2 ou 3 injections par jour peut être proposé à certaines personnes qui s'opposent à recevoir 4 ou 5 injections par jour. Il s'agit d'injections d'un mélange prêt à l'emploi d'une insuline intermédiaire et d'un analogue de l'insuline à action rapide le matin et le soir (Novomix 30, 50 ou 70 ou Humalog Mix 25 ou 50), avec ou sans injection d'un analogue de l'insuline à action rapide au petit déjeuner. [12]

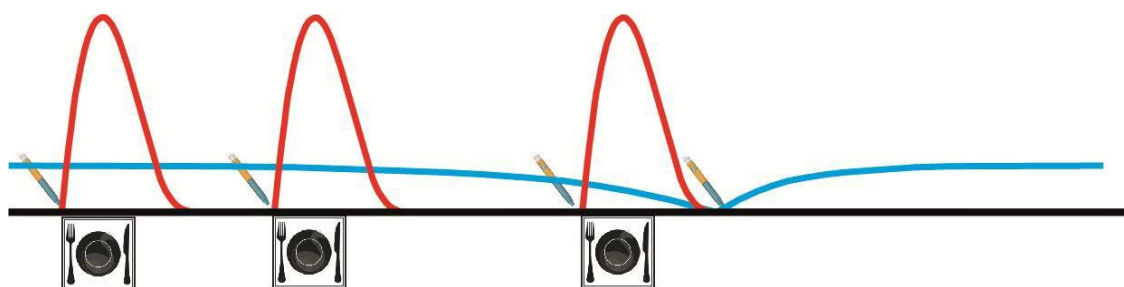


Figure 17: Schéma d'administration à 2 ou 3 injections par jour

- Les schémas optimisés sont les plus populaires car ils se rapprochent le plus de la sécrétion physiologique. Le plus traditionnel est le schéma "basal-bolus", qui nécessite 4 injections par jour : 1 injection d'analogue lent (Lantus®* ou Levemir*) le soir ou avant le coucher, qui permettra de couvrir les besoins minimaux en insuline, et 3 injections d'analogue rapide (une avant chaque repas). [12]

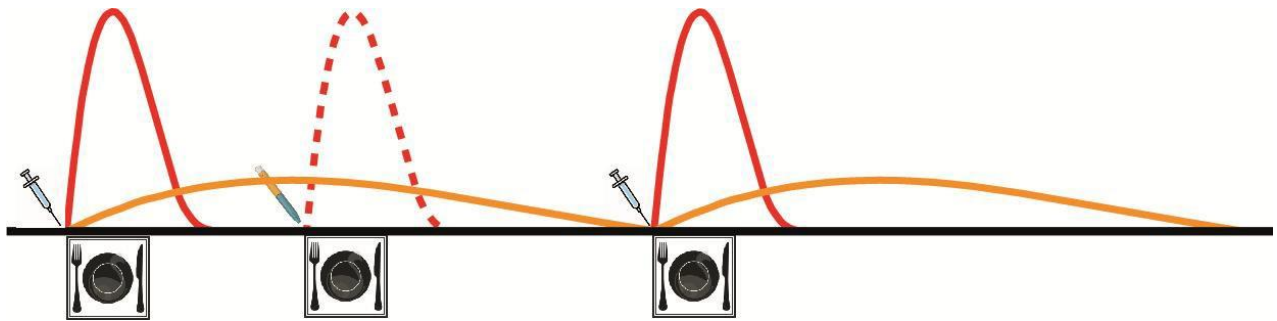


Figure 18: Schéma d'administration de type « basal-bolus » à 4 injections par jour

- Chaque patient peut bénéficier de diverses adaptations.

Pour certains patients, une injection d'analogue lent est insuffisante, ce qui nécessite l'administration de deux injections d'analogue lent, une le matin et une le soir (en plus des trois injections d'analogue rapide pour les repas). [12]

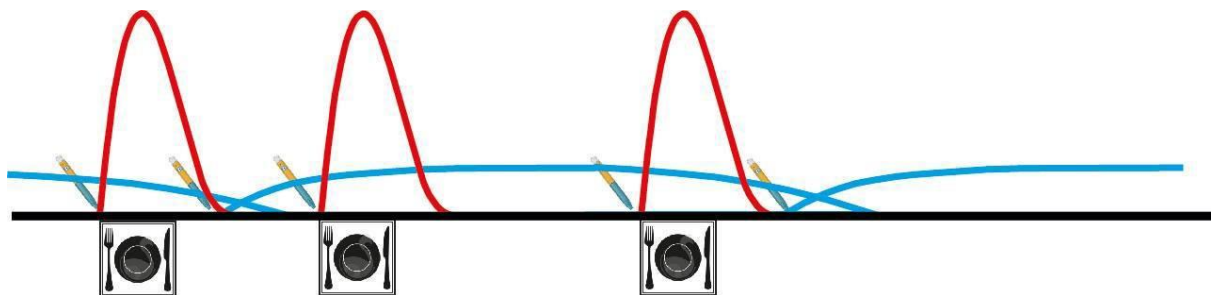


Figure 19: Schéma d'administration à 5 injections par jour

- Au moment du repas, certains patients peuvent également administrer un analogue rapide supplémentaire (surtout si le dîner est tardif). [12]

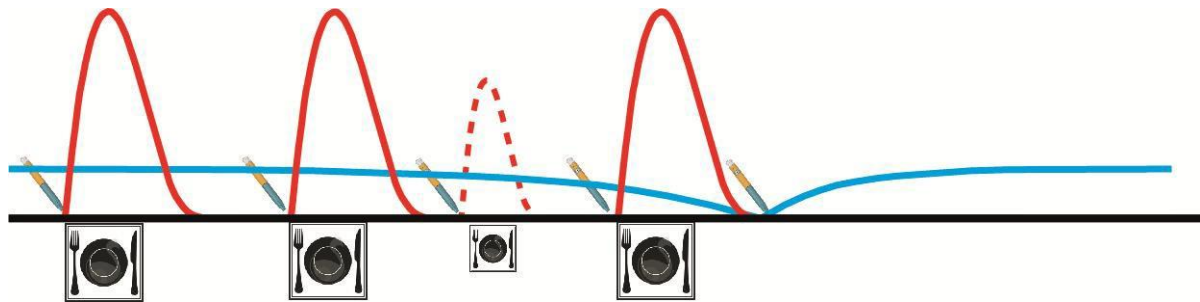


Figure 20: Schéma d'administration à 5 injections par jour

3.8.6. Les pompes à insuline :

Ces dispositifs sont conçus pour imiter la sécrétion d'insuline, qui est rarement reproduite avec des injections discontinues. Ils permettent une administration sous-cutanée continue d'insuline. Elles fonctionnent en administrant de petites doses continues d'insuline tout au long de la journée et des doses supplémentaires avec les repas. Elles sont destinées aux patients atteints de diabète mal contrôlé. Les pompes sont prescrites par un médecin spécialiste et mises en place pendant l'hospitalisation dans un centre d'induction composé d'unités spécifiques au diabète, chargées de l'initiation du traitement et de l'éducation thérapeutique du patient.

3.8.6.1. La pompe externe :

3.8.6.1.1. Historique :

Dès ses débuts dans les années 1970, la thérapie par pompe est apparue plus efficace que les injections sous-cutanées discontinues, mais de graves complications associées à une acidocétose mortelle ont par la suite entravé sa généralisation. Dans les années 1990, les progrès technologiques ont ravivé leur intérêt, qui s'est imposé comme un avantage clé dans le contrôle métabolique.

Les perfusions sous-cutanées continues d'insuline via des pompes portables sont actuellement utilisées pour traiter le diabète de type 1. [70]

3.8.6.1.2. Description de la pompe et du système d'administration :

Elle se compose d'un réservoir contenant 1,8 à 3 ml d'insuline rapide (généralement un analogue de l'insuline rapide). Le système de délivrance consiste en un tube mince (60 cm à 1,10 m) relié à une pompe, se terminant par une canule ou une aiguille qui pénètre dans la peau, l'ensemble formant un cathéter. Ce dispositif permet l'injection d'insuline au niveau sous-cutané. La canule est maintenue sous la peau avec un adhésif de sécurité. [70]

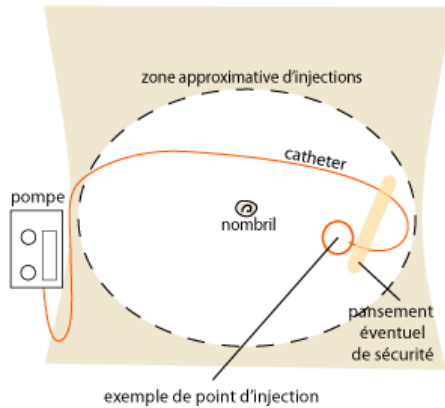


Figure 21: Schéma d'une pompe à insuline



Figure 22: image réelle d'une pompe à insuline

3.8.6.1.3. Principe de fonctionnement :

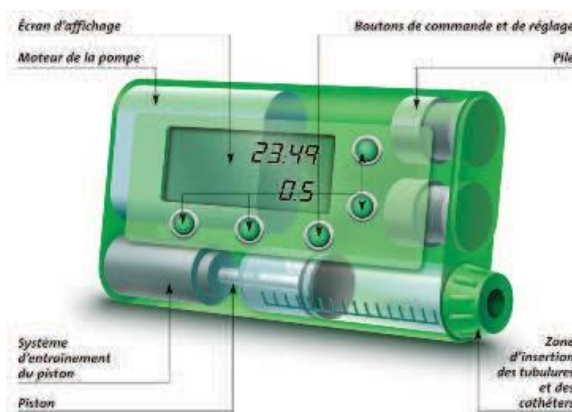


Figure 23: Modèle d'une pompe



Figure 24: Ecran type d'une pompe programmable

Une pompe est un appareil électronique composé d'une batterie ou d'une batterie rechargeable qui entraîne un moteur à vitesse variable qui alimente en permanence un piston dans un réservoir rempli d'insuline. Un piston dans le corps de la pompe assure différents débits programmés par le patient.

L'insuline est ensuite délivrée en continu par un cathéter sous-cutané. Des alarmes sonores, visuelles et vibratoires sont intégrées à la pompe pour alerter les patients des anomalies pendant l'administration d'insuline, ou lorsque le réservoir est vide ou que la batterie doit être remplacée. [70]

3.8.6.1.4. Les principales pompes externes :

Tous les éléments décrits ci-dessus sont disponibles dans les différentes pompes suivantes :

Accu-check Spirit Combo® des laboratoires Roche, Animas Vibe® des laboratoires Animas et Paradigm Veo® des laboratoires Medtronic.

Au Maroc, le coût d'installation d'une pompe à insuline est de 80 000 DH, ce qui n'est pas remboursable par l'assurance maladie obligatoire, mais en France, où l'appareil est remboursé, ce coût baisse sensiblement à 25 000 DH.

Ces pompes ont une petite taille d'environ 10 cm, ce qui les rend faciles à transporter pour les patients. Ils sont généralement attachés à un étui avec un clip au niveau de la ceinture et peuvent également être portés autour des jambes ou sur le dos.

Ils ne sont délivrés que dans les hôpitaux et les pharmacies locales ne sont pas impliquées dans la location de ces appareils.

Les prestataires de services désignés par les diabétologues forment les patients à l'utilisation de la pompe et sont disponibles 24h/24 en cas de besoin. Les pompes sont remplacées après 4 ans et nécessitent une nouvelle formation spécialisée. [71]

3.8.6.1.5. Modalités d'administration :

Les patients programment eux-mêmes leurs doses d'insuline de leurs pompes : débit basal et doses bolus repas. Celles-ci sont déterminées selon la même méthode que pour les injections d'insuline après contrôle glycémique.

Le réservoir doit être rempli régulièrement tous les 3 jours à partir d'un flacon d'insuline de 10 ml ou d'un stylo à insuline pré rempli. En même temps que le réservoir, le patient doit également changer le cathéter. Les sites d'implantation possibles du cathéter sont les mêmes que pour l'injection, mais l'abdomen est préféré pour l'absorption la plus rapide.

La pompe peut être retirée pendant 1 heure pendant la baignade ou les activités sportives. Elle doit être retiré la nuit et le patient doit trouver une position qui n'interfère pas avec le fonctionnement de la pompe. La tubulure est généralement assez longue pour maintenir la pompe sur le lit en toute sécurité.

Les formulations d'insuline incorporées dans la pompe sont principalement des analogues d'insuline à action rapide dont la stabilité physico-chimique permet de les conserver à température ambiante pendant la durée de vie moyenne du réservoir (2-4 jours). L'utilisation d'analogues rapides permet une plus grande flexibilité de dosage. Il s'agit notamment d'un bolus en cas de repas et la diminution des doses lors d'une activité physique. [70]

3.8.6.1.6. Les incidents liés aux pompes à insuline externes :

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France a répertorié divers incidents impliquant des pompes à insuline externes.

La plupart d'entre eux sont des interruptions de perfusion d'insuline qui ne sont pas détectées et ne sont pas compensées par une injection manuelle d'insuline. Cela a entraîné une augmentation rapide de la glycémie et des corps cétoniques, suivie de l'apparition d'une cétose ou d'une acidocétose très sévère. Les cas d'hypoglycémie due à une défaillance de la pompe sont moins fréquents.

Les causes principales sont :

- Un arrêt de la pompe sans alarme (altération de composants, infiltration d'eau),
- Une obstruction par de l'air ou des agrégats d'insuline ou une coudre de la canule du cathéter sous la peau,

- Une dis connexion entre le cathéter et son insertion sous-cutanée ou du réservoir de la pompe,
- Un sous-débit d'insuline, une mauvaise programmation.

Quinze rapports ont été caractérisés par des décès de patients, des épisodes comateux ou des admissions en unité de soins intensifs, de sorte que les conséquences cliniques se sont avérées graves pour certains d'entre eux. [72]

Pour éviter les conséquences cliniques de l'arrêt des perfusions d'insuline, les patients diabétiques doivent suivre les étapes suivantes :

- Vérifiez régulièrement votre glycémie au moins quatre fois par jour, au réveil et au coucher, et une fois dans certaines situations (avant de conduire, lorsque vous avez des nausées, avant de vous baigner).
- Mesurer le taux sanguin ou urinaire des corps cétoniques avant le coucher.
- Disposer en permanence des différents éléments :
 - Systèmes de mesure de la glycémie et des corps cétoniques,
 - Injection manuelle d'insuline dans une seringue ou un stylo remplaçant la pompe en cas de panne. Le protocole à suivre est déterminé par votre médecin.
 - Réservoirs, ensembles de perfusion supplémentaires et piles de pompe si vous êtes absent de la maison pendant quelques jours
- Assurez-vous que le connecteur est bien serré pendant la perfusion et chaque fois que le cathéter et le réservoir sont changés
- Changez régulièrement le site d'insertion, le cathéter et le réservoir, au moins tous les 3 jours. 2 heures après le changement, vérifiez le bon fonctionnement du système (absence d'air dans l'appareil, contrôle glycémique).
- Faites contrôler régulièrement votre pompe à insuline par un médecin expérimenté ou un spécialiste du diabète.

- Identifier et évaluer les signes d'hyperglycémie comme la soif, les mictions fréquentes, la vision floue, les nausées et les vomissements.
- En cas de panne de la pompe, le patient doit contacter le prestataire de services désigné au début du traitement. Le Prestataire fournira une assistance technique et réparera l'appareil dans les 24 heures. Dans l'intervalle, les patients doivent remplacer le traitement par pompe par des injections d'insuline au stylo ou à la seringue jusqu'à ce que la pompe soit remplacée selon le protocole établi par le médecin.

3.8.6.1.7. Les avantages et inconvénients d'une pompe externe à insuline :

Tableau VII: Récapitulatif des avantages et inconvénients d'une pompe externe à insuline. [73]

Avantages	Inconvénients
<p>♣ <u>Amélioration du control glycémique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Utilisation d'un seul type d'insuline (ultra rapide) qui agit rapidement et dont l'absorption est très prévisible. * Débits continus précis qui se rapprochent de la sécrétion physiologique du pancréas. * Réactions hypoglycémiques moins sévères et moins fréquentes * Périodes d'hyperglycémie plus courtes et moins fréquentes * Amplitude de la variation des glycémies réduite (glycémies plus stables), ce qui contribue à un plus grand bien-être physique et psychologique * Dose d'insuline à administrer en fonction de la nourriture ingérée et non le contraire (plus naturel). * Amélioration de l'HbA1c. <p>♣ <u>Amélioration de la qualité de vie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Pas de douleur et d'injection quotidienne (une seule piqûre tous les 2-3 jours pour le changement de cathéter) * Flexibilité d'horaire de repas : l'insuline est donnée au moment du repas ou après. * Pas de régime strict * Amélioration psychologique 	<ul style="list-style-type: none"> * Coûts d'achat et d'entretien onéreux * Plus de glycémies quotidiennes (6-7/j). * Proximité d'un parent requise 24 h/24 (en cas de problèmes techniques). * Le port permanent de l'appareil sur soi (sauf pour de courtes périodes d'une heure environ). * Le port de la pompe peut être perçu pour certain comme un signe extérieur de la maladie. * Les cétones sanguines apparaissent plus rapidement en cas d'hyperglycémie (6 à 8 heures si aucune insuline infusée) * La manipulation technique, l'autocontrôle glycémique qu'elle impose, les risque encourus conduisent à une sélection de patients motivés, disciplinés, consciencieux, et ayant un niveau intellectuel suffisant.

3.8.6.2. La pompe implantable :

3.8.6.2.1. Description générale :



Figure 25: Pompe implantable à insuline

L'appareil actuel est livré dans un boîtier en titane en forme de disque de 8 cm de diamètre, 2 cm d'épaisseur et pèse environ 150 g.

Ils comprennent un réservoir d'insuline de 15 ml, un orifice central pour le remplissage par ponction percutanée, un cathéter de sortie de la pompe dans la cavité péritonéale pour permettre l'infusion d'insuline, et des données de débit délivrées par ondes radio dirigées vers la pompe.

Le système est implanté dans la fosse iliaque sous anesthésie générale pendant la chirurgie d'environ 30 minutes.

Toutes les six semaines, la réserve d'insuline de la pompe implantée est réalimentée dans un environnement stérile.

Le système de perfusion est une micro pompe à commande électronique avec une durée de vie prolongée de la batterie de 8 ans. Un communicateur externe vous permet de régler votre débit de base et votre bolus à travers la peau par radiofréquence en utilisant les mêmes critères qu'une pompe à insuline externe. [74]

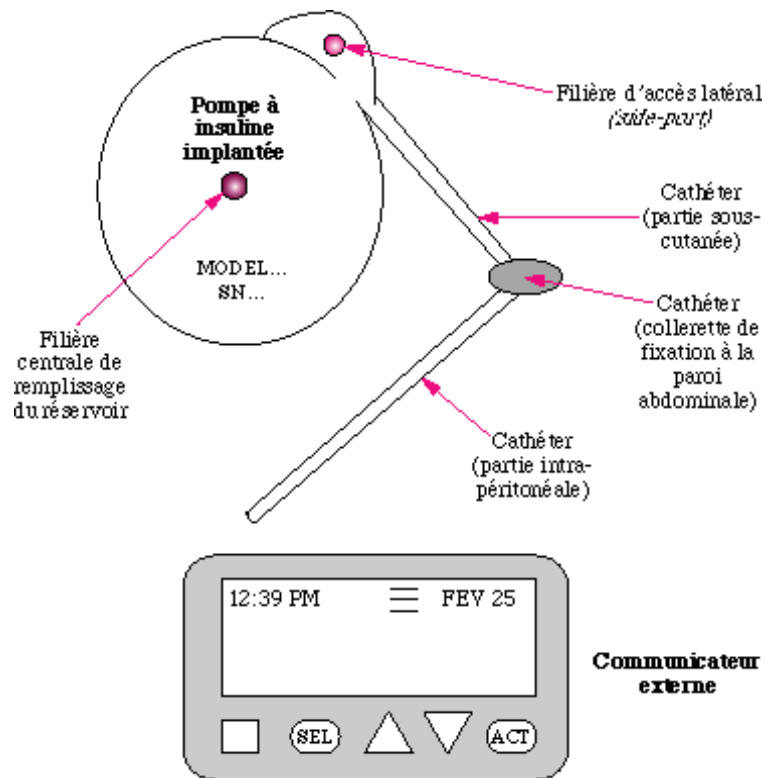


Figure 26: Schéma d'une pompe implantable à insuline

3.8.6.2.2. Type d'insuline utilisée dans les pompes implantables :

Le dispositif nécessitait l'utilisation d'une solution d'insuline stable à température corporelle pendant une longue période et en contact avec les matériaux du set de perfusion, et pouvant être pompée toutes les 6 semaines. Dans un premier temps, Insuplant®, une insuline humaine semi-synthétique dosée à 400 UI/ml et stabilisée par Genapol®, a été utilisée, puis sa production a dû être arrêtée. Il a été remplacé par Insuman implantable®, une insuline humaine recombinante à 400 UI/ml. Des études cliniques menées dans différents hôpitaux sur des patients déjà traités avec des pompes distributrices d'Insuplant ont validé l'utilisation d'Insuman Implantable®.

Elle n'a jamais été commercialisé au Maroc et a reçu l'autorisation de mise sur le marché de l'AEM le 25 juillet 2013.

L'insuline humaine Insuman® a été produite par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'E. coli et Insuplant® a été produit par modification enzymatique de l'insuline porcine.

L'insuline humaine recombinante implantable Insuman® est dosée à 400 UI/ml, ce qui permet de remplir le réservoir une fois toutes les 6 semaines.

C'est actuellement la seule insuline disponible pour l'administration intrapéritonéale continue dans les pompes implantables Minimed de Medtronic. Uniquement autorisé pour une utilisation sous prescription stricte dans les hôpitaux spécialisés.

En 2020, Medtronic cessera la production de pompes Minimed suite à la défaillance d'un composant majeur de la pompe et explore activement des alternatives durables potentielles à la fabrication de pompes implantables de nouvelle génération. Nous nous engageons à ce que les consommables nécessaires au bon fonctionnement de la pompe implantable soient disponibles jusqu'à la fin de l'utilisation du patient.

Les résultats du traitement par pompe à insuline implantable montrent principalement une réduction des excursions glycémiques et des hypoglycémies dues à la pharmacocinétique de l'insuline administrée par voie intrapéritonéale.

Des études récentes ont montré des différences significatives dans la réduction de l'hémoglobine glyquée, démontrant la supériorité des pompes implantées dans le contrôle glycémique par rapport aux pompes externes. L'administration à partir de ce système est améliorée, mais une surveillance plus régulière de la glycémie est nécessaire pour ajuster la dose requise, en particulier en cas d'anomalies graves de la glycémie ou d'échec de l'administration d'insuline. Cette situation nécessite l'utilisation d'insuline à action prolongée dans un stylo pour abaisser et stabiliser la glycémie à des niveaux normaux. Les contraintes majeures pour les patients sont la procédure chirurgicale d'installation de la pompe et les remplissages fréquents par le personnel infirmier. De plus, ce système n'élimine pas la nécessité de mesurer la glycémie plusieurs fois par jour.

- Les pompes se sont révélées être le moyen d'administration le plus efficace lorsqu'elles sont utilisées pour améliorer le contrôle glycémique et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de diabète. Cela s'explique par la grande flexibilité de la thérapie, où

plusieurs débits basaux peuvent être programmés sur une période de 24 heures et les bolus peuvent être répétés sans injections supplémentaires. Un patient bien éduqué et formé à cette thérapie peut faire face à la maladie en administrant systématiquement la dose précise d'insuline nécessaire pour contrôler la glycémie après des examens fréquents. Les pompes externes deviennent nécessaires pour le contrôle de la glycémie avec les progrès de l'électronique et des dispositifs de perfusion et, compte tenu des avantages qu'elles offrent, sont susceptibles de devenir une option thérapeutique importante dans la prise en charge des patients diabétiques. Les pompes implantables, qui administrent l'insuline par la voie intrapéritonéale plus physiologique que la voie sous-cutanée, sont la meilleure option métabolique, en particulier pour les patients diabétiques très labiles qui nécessitent un contrôle strict.

Malgré tous les avantages existants, les pompes ne sont toujours pas l'option préférée des personnes atteintes de diabète de type 1.

Au Maroc, moins de 1% de la population en bénéficie à cause du coût chère et l'AMO qui refuse à les rembourser sous prétexte que d'autres moyens d'administrations sont disponibles aux prix raisonnables et sans recourt à une chirurgie. [74][76]

3.9. Les effets indésirables de l'insuline :

- Hypoglycémie : Les hypoglycémies nocturnes sont principalement attribuées à la dose nocturne d'insuline à action intermédiaire. Il peut être nécessaire de déplacer la dose préprandiale à l'heure du coucher ou une réduire de la dose au coucher.

L'hypoglycémie post-absorption est principalement due à une hyperinsulinémie retardée lors de l'utilisation d'une insuline à action courte. Elle peut être évitée en prenant une collation, en réduisant la dose d'insuline régulière ou en remplaçant l'insuline ordinaire par des analogues à action rapide.

- Prise de poids : La prise de poids initiale est due à la correction de l'état catabolique. Plus tard, le patient prend du poids par rétention d'eau et une alimentation excessive due à des hypoglycémies ou à la crainte d'hypoglycémies imminentes.

- Réactions locales : L'allergie, l'infection, l'abcès au point d'injection et la lipoatrophie sont très rarement observés, mais la lipohypertrophie reste fréquente et elle est attribuée à l'injection répétée d'insuline au même endroit.
- Anaphylaxie : Très rarement observée et nécessite une désensibilisation avec des doses d'insuline augmentant progressivement. [77]

3.10. Perspectives de nouvelles insulines dans le futur :

3.10.1. Modifications de la voie d'administration :

3.10.1.1. Inhalation pulmonaire d'insuline :

a) Exubera® : 1ere insuline inhalée :

La première insuline inhalée a été développée par les Laboratoires Pfizer et commercialisée sous le nom d'Exubera®. C'est la première innovation galénique depuis 1921. L'Union européenne et les États-Unis lui ont accordé une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'une insuline humaine à action rapide pour le contrôle de la glycémie postprandiale, fournie sous forme de gélules de poudre de 1 mg et 3 mg pour inhalation par voie orale via des dispositifs équivalents à ceux des antiasthmatiques. [78][79]



Figure 27: Inhalateur à insuline en poudre

Des études cliniques ont comparé cette insuline sous forme de poudre inhalée à une insulinothérapie conventionnelle associée à une ou deux injections sous-cutanées d'insuline lente. Les résultats ont montré que l'efficacité des deux traitements sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence des hypoglycémies étaient comparables. [80]

Des effets secondaires tels que bouche sèche, toux, mal de gorge, diminution de la capacité respiratoire et risque accru de cancer du poumon ont été signalés chez des patients diabétiques traités avec Exubera®. De plus, comme l'appareil était encombrant et peu pratique à utiliser, les patients hésitaient à l'utiliser et les ordonnances étaient peu nombreuses.

La combinaison de ces facteurs a entraîné le retrait du marché d'Exubera® en 2008. Cette insuline n'a jamais été commercialisée au Maroc. [81][82]

b) Afrezza® : nouvelle insuline inhalée :

Les laboratoires Mankind® ont identifié une nouvelle forme d'insuline inhalée sous forme de poudre micronisée en cartouche, sous le nom d'Afrezza®.

La FDA a approuvé sa commercialisation le 28 juin 2014. Le 3 février 2015, Sanofi et Mankind Laboratoires, partenaires dans le développement de cette molécule, ont annoncé qu'Afrezza® est désormais disponible dans les pharmacies à travers les États-Unis. Il s'agit d'une insuline humaine à action rapide qui a démontré un contrôle glycémique supérieur dans des études cliniques. Les cartouches contenant de l'insuline sont disponibles en deux doses, 4 unités et 8 unités. 4 packs contiennent 0,35 mg d'insuline et 8 packs contiennent 0,7 mg d'insuline.

Le dispositif inhalateur est petit, discret, facile à utiliser et la dose inhalée est déclenchée par inhalation, facilitant l'observance du patient. Il permet la livraison de particules d'aérosol aux poumons et ensuite au système de circulation systémique.



Figure 28: Inhalateur pour Afrezza®

L'insuline inhalée doit être administrée au début de chaque repas ou dans les 20 premières minutes du repas. Les diabétiques de type 1 doivent associer Afrezza® à une insuline à action prolongée.

Au niveau pharmacologique, une étude chez 12 patients diabétiques de type 1 a comparé le profil cinétique de cette insuline inhalée à celui de l'insuline lispro. Il montrait qu'à doses égales de 8 unités chacune, le pic d'insuline dans le sang était obtenu en 12 à 15 minutes puis la fin d'activité arrivait en 3 heures donc un profil quasi identique bien que l'absorption de l'insuline inhalée ait été plus rapide. Par conséquent, les effets thérapeutiques des deux insulines sont similaires. [83][84]

Des effets secondaires sont envisageables principalement : hypoglycémies, toux, maux de gorge, dyspnée, complications pulmonaires.

Pour cette raison, elle est contre-indiquée chez les fumeurs, les asthmatiques, les personnes atteintes de maladies respiratoires en particulier la broncho- pneumopathies chroniques obstructives.

S'il est bien toléré et efficace en termes de contrôle glycémique, ce nouveau dispositif pourrait constituer une avancée médicale majeure car il pourrait éliminer le besoin d'injections préprandiales chez les diabétiques. Afrezza® offre une autre alternative avec de nombreux avantages pour la gestion du traitement par rapport aux injections.

Les doutes sont associés à des effets secondaires à long terme, des études post-AMM doivent être menées. En effet, Exubera®, un cas précédemment traité avec la première insuline inhalée sur le marché, a entraîné de graves effets secondaires. [85]

3.10.1.2. L'insuline par voie orale :

L'insuline est détruite par les enzymes digestives, rendant cette voie impossible.

Au fil des ans, des recherches ont été menées pour développer des formulations orales alternatives aux injections.

L'administration orale a l'avantage d'être accessible, simple d'utilisation, rapide et discrète compte tenu du premier passage hépatique qui assure un bon équilibre glycémique.

Le projet « Insuline Orale » vise à développer un système d'administration orale fiable, non toxique et reproductible à long terme.

Pour rendre l'insuline biodisponible par voie orale, différentes stratégies ont été explorées pour la rendre résistante aux conditions gastriques et pour qu'elle soit absorbée tout en maintenant son activité pharmacologique.

La création de formes gastro-résistantes a fait l'objet de nombreuses études. Aucune n'a donné des résultats exploitables.

Une étude de 2012 a proposé une nouvelle formulation galénique :

- Des gélules gastro-résistantes qui protègent chimiquement le principe actif pour une libération complète au site d'absorption
- Une double encapsulation de l'insuline formée par des nanoparticules principalement sous forme de lipides ou de polymères naturels (polysaccharides : chitosan, dextran, acide hyaluronique) ou synthétiques (cyanoacrylates), puis ces nanoparticules sont enveloppées dans une gélule gastro-résistante. Avec ce système, les nanoparticules sont protégées dans l'estomac et atteignent l'intestin où elles traversent la paroi et libèrent de l'insuline dans le sang.

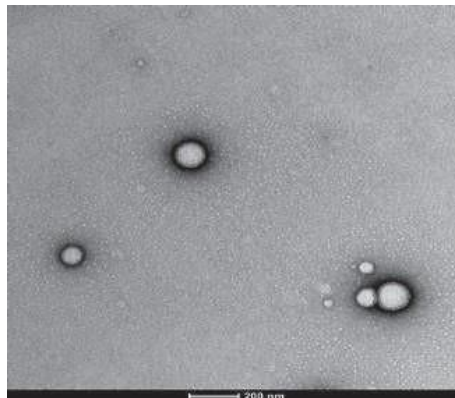


Figure 29: Aspect des nanoparticules au microscope électronique

Les premiers tests de cette formulation en 2012 ont été menés sur des rats diabétiques.

Certains ont reçu des nanoparticules seules directement dans l'intestin via un cathéter, tandis que d'autres ont reçu de l'insuline seule par la même voie.

La glycémie a ensuite été mesurée sur plusieurs heures représentées par la courbe ci-après :

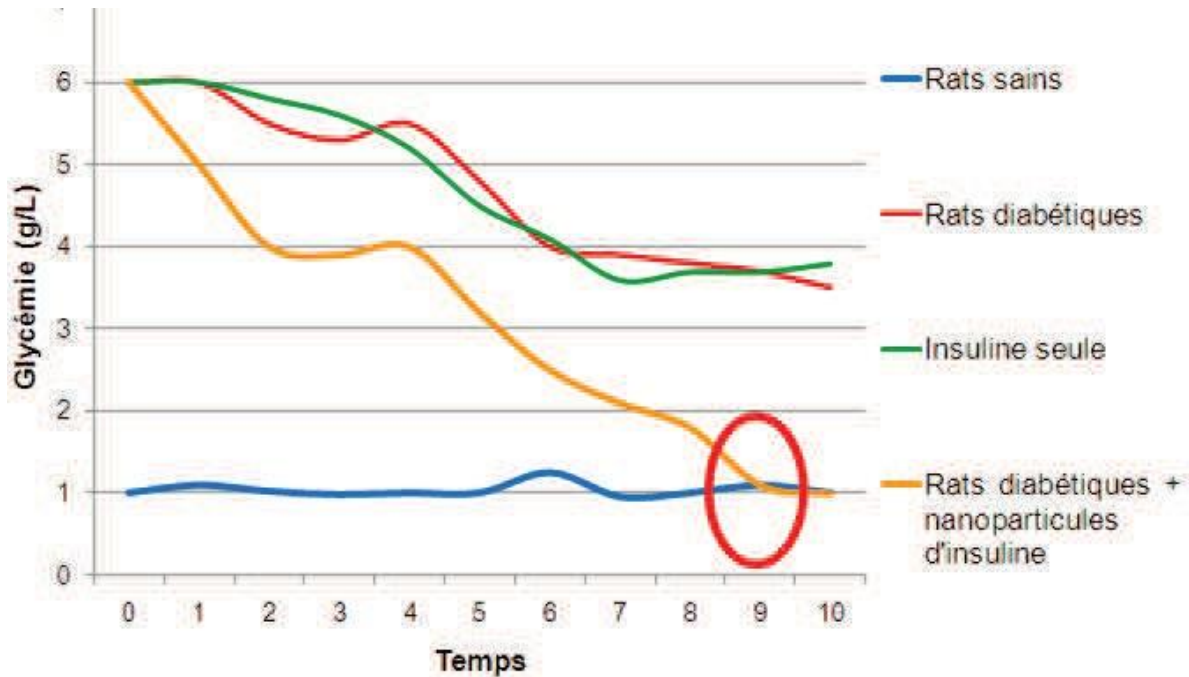


Figure 30: Courbe glycémique

Les résultats montrent qu'avec l'insuline non encapsulée, la glycémie diminue mais reste encore très élevée (4 g/L) tandis qu'avec les nanoparticules d'insuline, on observe une forte diminution de la glycémie qui devient normale 9 heures après l'injection (1g/L).

Ces expériences démontrent l'efficacité des nanoparticules d'insuline administrées directement dans l'intestin des rats par un tube, pour normaliser leurs glycémies.

Avec ce type de procédure, l'action de l'insuline commence 8 à 9 heures après l'administration, ce qui entraîne un profil d'insuline lent.

Il est également nécessaire de valider l'efficacité des nanoparticules administrées par voie orale plutôt que directement de l'intestin. [86][88]

3.10.2. Nouvelles formulations et nouveaux analogues d'insuline :

3.10.2.1. Nouvelle formulation d'insuline lente Lantus® : l'insuline Toujeo®

La FDA a autorisé la vente de l'insuline Toujeo® des laboratoires Sanofi aux États-Unis. Toujeo® est une injection d'insuline glargine à action prolongée de 300 UI/ml.

Cette insuline est donc une forme concentrée 3 fois d'insuline Lantus®. Toujeo® rend les injections plus rapides et moins douloureuses. Après injection, l'insuline forme des cristaux plus compacts, ce qui entraîne une libération encore plus lente et une durée d'action plus longue d'environ 30 heures.

Des essais cliniques comparant à Lantus® sur des patients diabétiques de type 2 ont été réalisés.

Les résultats ont montré une réduction significative des hypoglycémies nocturnes sur 6 mois. De plus, une réduction significative du risque des épisodes d'hypoglycémie diurnes a également été observée. Pour le diabète de type 1, les résultats sont moins probants.

Cette molécule va cibler le diabète de type 2 qui représente un marché plus important dont les bénéfices seraient beaucoup plus lucratifs. De plus, elle présente l'inconvénient d'avoir un dosage 3 fois plus concentré donc cela ferait perdre à l'avenir le dosage unique des insulines à 100 UI/ml, ce qui représentait une sécurité d'emploi.

Avec cette nouvelle formulation d'insuline Lantus®, les Laboratoires Sanofi devraient rester compétitifs dans les ventes grâce au marché en expansion représenté par les diabétiques de type 2. [89][92]

3.10.2.2. Nouvelle formulation d'insuline basale : l'insuline peglispro :

Il s'agit d'un nouvel analogue de l'insuline lispro à action prolongée. Sous cette forme, l'insuline lispro est liée par une liaison covalente entre la lysine en B28 et le polyéthylène glycol.

Ce changement chimique convertit l'insuline à action rapide en insuline à action prolongée. Son efficacité est actuellement comparée à celle de l'insuline Lantus® dans un essai clinique de phase 3. Le laboratoire a sélectionné des patients présentant un dysfonctionnement hépatique. À cette fin, une étude clinique a été menée pour étudier la pharmacocinétique de cette insuline chez ces patients par rapport à l'insuline Lantus®.

Les résultats ont montré des paramètres cinétiques similaires, il n'est donc pas nécessaire d'effectuer un ajustement des doses de cette insuline chez les sujets insuffisants hépatiques.

L'insuline peglispro est mieux tolérée que l'insuline Lantus® chez les patients diabétiques de type 2 car elle donne moins d'hypoglycémies nocturnes et de prise de poids. En revanche, il y a plus d'hypoglycémies diurnes chez les diabétiques de type 1. [93]

3.10.3. Nouvelles formulations d'insulines rapides : excipients modifiant la vitesse d'action :

Plusieurs thèmes de recherche sont actuellement axés sur la création d'insulines plus rapides que les analogues rapides existants.

➤ Les hyaluronidases :

Les excipients qui aident à la dispersion des molécules d'insuline sont la piste la plus prometteuse : les hyaluronidases.

En réalité, des recherches sur l'homme ont démontré que la combinaison de l'insuline humaine ordinaire avec la hyaluronidase humaine recombinante, puis aux analogues rapides lispro, asparte et glulisine ont montré qu'en réduisant de moitié le temps nécessaire pour atteindre le pic d'insuline, il est possible d'accélérer son action. Il en résulterait une diminution de la glycémie postprandiale et une propension à moins d'hypoglycémies chez les diabétiques.

Une étude pilote sur des sujets utilisant une pompe à insuline externe est en cours. [94][95]

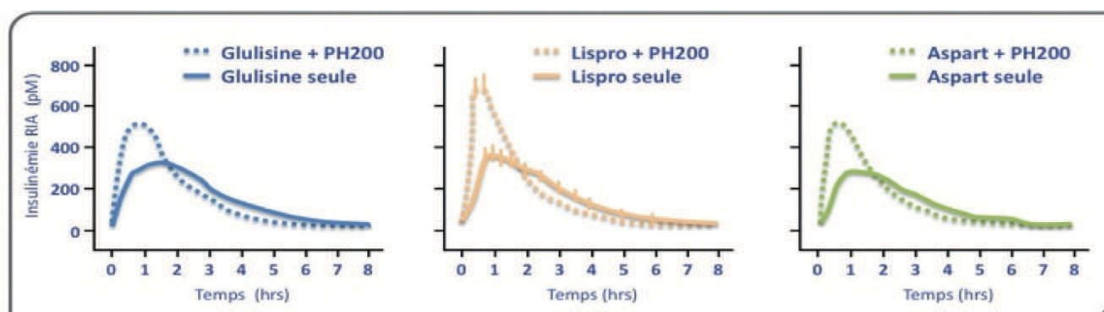


Figure 31: Effet de l'adjonction de hyaluronidases : (rHuPH200) à des analogues rapides de l'insuline : accélération de leur pharmacocinétique

3.10.4. Insuline degludec : analogue lent :

Il s'agit d'un nouvel analogue lent dont le nom de spécialité est TRESIBA®. La commission européenne de l'évaluation du médicament a autorisé sa mise sur le marché européen le 21 janvier 2013, ensuite importé au Maroc par le laboratoire marocain Laprophan.

- Structure :

L'insuline degludec diffère de l'insuline humaine par la délétion de la thréonine en position B30 et par l'addition d'une chaîne d'acide gras à 16 atomes de carbone en position B29 (hexadecandioyl) greffée par l'intermédiaire de l'acide glutamique.

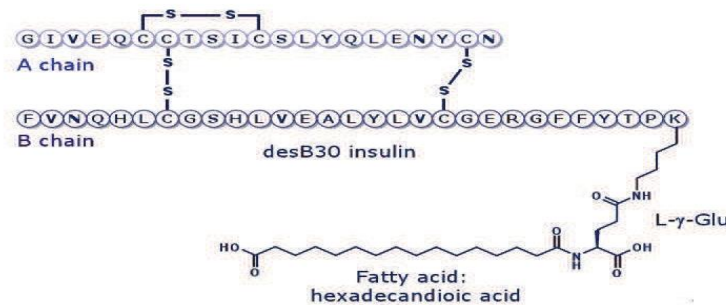


Figure 32: Structure moléculaire de Degludec

- Pharmacocinétique :

L'examen chromatographique de formulations galéniques présentant des concentrations constantes de zinc et de phénol a révélé la présence d'insuline degludec sous la forme d'un dihexamère stable.

Les dépôts sous-cutanés sont créés en raison de la dispersion rapide du phénol après injection sous-cutanée. La diffusion progressive du zinc les fait dégrader lentement et libère les monomères.

Une fois dans la circulation sanguine, ces monomères se fixent à l'albumine plasmatique et se dirigent vers les tissus cibles.

L'impact hypoglycémique très prolongé de l'insuline degludec est assuré par ces deux dernières étapes. Elle a un profil pharmacologique stable de 24 à 42 heures, une demi-vie de 25 heures et atteint l'état d'équilibre après 3 jours.

- Essais cliniques :

La première étude a comparé deux groupes de personnes atteintes de diabète de type 1, l'insuline degludec et l'insuline glargine, administrées une fois par jour pendant environ un an. Les résultats ont montré un contrôle équivalent de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie à jeun, mais le groupe recevant de l'insuline degludec présentait un risque d'hypoglycémie plus faible.

Une autre étude de 26 semaines sur l'insuline "flexible" degludec, administrée à tout moment de la journée, avec un intervalle d'injection d'au moins 8 heures à pas plus de 40 heures, par rapport à un groupe qui ont reçu cette insuline quotidiennement et autre groupe qui ont reçu l'insuline glargine une fois par jour.

Les résultats ont montré une réduction de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie à jeun et des hypoglycémies plus importantes dans le groupe de l'insuline degludec "flexible".

- Avantages :

Grace à sa très longue demi-vie, l'insuline degludec a une très faible variabilité individuelle, ce qui explique la diminution des hypoglycémies en particulier nocturnes.

Elle offre la possibilité d'être administrée de façon flexible, tout en étant efficace sur le contrôle glycémique, en variant l'heure d'injection, mais en respectant un délai compris entre 8h et 40h.

- Présentations disponibles :

Pour le moment on n'a pas de précisions sur les formes de commercialisation du TRESIBA® dose à 100 UI/ml. [96][99]

*Mission du pharmacien:
Éducation thérapeutique*

4. Mission du pharmacien : Education thérapeutique

4.1. Définition :

L'éducation thérapeutique va au-delà de la simple transmission de connaissances ou de l'encadrement. Il s'agit d'un apprentissage à la fois pratique et professionnel pour acquérir des compétences thérapeutiques et à la fois aide à modifier les pratiques de soins pour acquérir des objectifs spécifiques.

L'ETP du patient, telle que décrite dans le rapport de l'OMS-Europe publié en 1996 « Vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leur famille, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie ». L'ETP s'appuie sur le vécu du patient et sur l'observation de la maladie et de son traitement pour l'aider.

L'insertion de l'ETP repose sur un processus, dont le patient est le sujet fondamental, qui est planifié, systématique et continu, présenté au patient sous la direction du médecin et fourni au patient à sa discrétion, développé par des équipes de développement interdisciplinaires, des patients et/ou leurs représentants (membres de la famille, proches ou autres soignants). [100][102]

4.2. Mise en place de l'éducation thérapeutique :

L'ETP trouve son origine dans des études épidémiologiques impliquant des patients ayant des maladies chroniques, les résultats de ces études ont montré les patients moins observants.

Un écart s'implique souvent entre ce qu'un professionnel de la santé définit comme les soins « techniquement les meilleurs » et ce qui est « aussi approprié que possible » pour la situation réelle d'un patient. C'est cette différence qui est en jeu dans le concept de conformité. Suivant Dès 1979, la description originale de Haynes du concept d'adhésion aux médicaments

était la suivante : « L'importance avec laquelle les comportements d'un individu, en termes de prise de médicaments, de suivi de régime ou de changement de mode de vie, coïncident avec les conseils médicaux ou de santé ». ". L'observance versus la non-observance, La non-observance peut avoir un impact sur tous les aspects du traitement, y compris l'observance des médicaments prescrits. Compte tenu de la complexité de la situation, les taux d'adhésion au traitement des maladies chroniques varient considérablement : de 20 % (pour le traitement de l'arthrose ou de l'asthme) à 71 % (pour le traitement de l'arthrose), avec une médiane d'environ 40 à 50 % pour le traitement du diabète ou de l'hypertension.

La non-observance donne comme conséquences : le manque d'efficacité thérapeutique, l'exacerbation pathologique, l'iatrogénie médicamenteuse, et finalement économiques : augmentation des coûts de traitement et d'hospitalisation.

Les maladies chroniques représentent au Maroc, aujourd'hui, 2 millions de personnes touchées soit presque 30% de la population, en termes de santé publique, l'éducation thérapeutique est donc un vrai enjeu. L'observance du traitement est perçue négativement dans le diabète, en particulier le diabète de type 2, surtout à long terme. Il n'est pas surprenant de trouver un lien entre le taux d'observance et la fréquence des problèmes causés par le diabète. Les admissions à l'hôpital et les taux de mortalité augmentent chez les patients les moins observants Il n'y a pas de "coûts" réguliers associés au traitement, mais dans la vie quotidienne, le traitement, les visites régulières chez le médecin, les ajustements de l'alimentation et de l'activité physique, les rendez-vous pour des tests complémentaires, etc. sont des défis qui nécessitent une participation totale du patient. L'éducation thérapeutique est donc importante pour aider les patients à mieux comprendre leur état, leur traitement et mieux comprendre le problème et les pistes d'action possibles. [100][102]

4.3. Réalisation de l'éducation thérapeutique

La prévention des conséquences chroniques, plus que des problèmes métaboliques aigus, est le principal objectif dans la prise en charge du diabète de type 1 ou de type 2. Les conséquences à long terme, qui sont extrêmement préoccupantes mais aussi les plus importantes pour les patients, constituent en fait le principal problème du diabète. Comme le diabète ne présente généralement aucun symptôme, il est particulièrement difficile de prévenir les problèmes qui se développeront dans 10 ou 20 ans.

Dans le cas du diabète de type 1, le traitement principal est l'insulinothérapie. Le patient doit apprendre à gérer son insuline, son activité physique et sa diététique en plus des connaissances théoriques qui sont en rapport avec l'administration de son traitement. Cependant, il est sous l'obligation d'apprendre à prévenir ses crises d'hypoglycémies.

Des séances d'ETP s'imposent et les professionnels de santé doivent répondre aux besoins des patients en matière des informations qui doivent apporter sur :

- Informations générales sur le diabète et son traitement : Comprendre les maladies chroniques pour mieux se gérer et présenter les différents traitements et leur fonctionnement.
- Aliments et diabète : découvrez les groupes d'aliments et leurs effets sur la glycémie ;
- Autosurveillance et hypoglycémie : se familiariser avec les appareils d'autosurveillance, prévenir l'hypoglycémie et savoir les actions à suivre après.
- Hyperglycémie et complications : savoir comment gérer l'hyperglycémie et ses complications ;
- Eviter les hypertrophies en appliquant la règle de la rotation mentionnée auparavant ;
- Le pied diabétique : l'importance de soigner ses pieds régulièrement ;

Selon le thème traité, les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, infirmières, nutritionnistes, psychologues, etc.) doivent assister à ces séances en utilisant différentes méthodes pédagogiques et les adapter pour une variété de patients.

Juste après la fin de ces séances, il est indispensable de faire examiner les patients pour évaluer leurs connaissances et savoir ce que leurs reste à acquérir.

Les patients qui comprennent parfaitement leur maladie et développent progressivement des compétences thérapeutiques en discutant avec leurs professionnels de la santé peuvent modifier leur comportement pour atteindre des objectifs de qualité de vie personnalisés.

[100][102]

4.4. Le pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique :

Les pharmaciens locaux sont au sommet de la chaîne de soins en raison de leur proximité et de leurs contacts fréquents avec les patients. Ils aident à améliorer l'observance du traitement chez les patients atteints de maladies chroniques telles que le diabète, qui est d'une importance cruciale. Il s'agit notamment d'éduquer les personnes sur la maladie et ses traitements, d'encourager le bon usage des médicaments, d'apprendre les procédures d'autosoins et de médication, de vérifier les taux de glycémie et d'accompagner les patients dans leur vie quotidienne.

Le pharmacien étant qualifié comme polyvalent contribue ainsi à l'éducation sur plusieurs tableaux de la pathologie :

- En plus de délivrer le médicament recommandé, le pharmacien donne au patient des informations qui ne sont pas fournies par le médecin. Des conseils à donner sur le bon usage du médicament, de ses potentiels effets indésirables qui peuvent survenir, sur les règles de conservation et de transport du médicament, et en plus gérer les doses du médicaments oubliées et décalées par le patient. Tous cela dans l'objectif de la bonne observance thérapeutique du patient ;
- - En tant que soutien technique, le pharmacien est un instructeur efficace qui aide les patients à apprendre les méthodes spécialisées d'administration des médicaments et d'autosurveillance des maladies ;
- Un conseiller de la maladie : le pharmacien peut résumer la pathologie en question pour informer le patient ou ses membres de famille sur les enjeux principaux de la maladie et la conduite à tenir face aux problèmes d'hyperglycémies et d'hypoglycémies.
- Un soutien psychologique et social qui met en relief la qualité de polyvalence du pharmacien, Il est un soutien social pour le patient et son entourage lorsque l'efficacité du traitement diminue, que des rechutes surviennent, que les personnes perdent leur motivation ou leur confiance en elles-mêmes ou dans les plans de

soins envisagés, etc. Dans ce rôle d'écoute, de vigilance active et de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, le pharmacien est particulièrement qualifié pour reconnaître les événements qui peuvent interférer avec le comportement d'observance du patient ;

- Une sentinelle de la santé : Parce que le pharmacien reçoit les ordonnances de chaque prescripteur, il est en position de vérifier si le patient se rend à tous les rendez-vous nécessaires au suivi de la maladie et de ses éventuelles conséquences. Il est également attentif aux soucis quotidiens des patients tout en se concentrant sur l'identification des éventuelles complications.

- Les entretiens pharmaceutiques :

En plus d'avoir ces capacités, les pharmaciens locaux peuvent effectuer des entretiens pharmaceutiques. C'est l'une des façons les plus cruciales pour les pharmaciens d'offrir des soins individualisés et excellents aux patients. Plus précisément, ce discours devrait permettre :

- Renforcer le rôle du pharmacien dans la prévention, l'éducation et le conseil aux patients ;
- Développer le rôle du pharmacien dans le conseil, l'éducation et la prévention des patients ;
- Déterminer le niveau de connaissance du traitement par le patient ;
- Rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à accepter son traitement;
- Évaluer la façon dont le patient s'est adapté à son traitement sur le long terme.

- L'entretien pharmaceutique n'est pas un acte d'éducation thérapeutique en soi, mais les pharmaciens deviennent des agents éducatifs en raison de la proximité, de la permanence et de l'accessibilité des pharmacies pour les patients. Actuellement, seuls les patients admis dans les services hospitaliers sont soumis à des entretiens pharmaceutiques. Cependant, en raison de la complexité et de la variété de ses thérapies, le patient diabétique peut profiter de ces discussions, ce qui permet de réduire activement la probabilité de complications.

[103][104]

Conclusion

Les progrès réalisés dans le traitement du diabète de type 1 par l'amélioration du contrôle glycémique s'avèrent être bénéfiques.

Tout d'abord, l'apparition de molécules d'insuline humaine puis d'analogues d'insuline humaine au cours des dernières années, qui ont permis une régulation plus physiologique de la glycémie, a constitué une avancée majeure dans la prise en charge du diabète.

Les recherches de nouveaux analogues de l'insuline humaine à durée d'action modifiée se poursuivent.

Parallèlement, les dispositifs d'administration de l'insuline ont évolué avec la généralisation des stylos à insuline et le développement de pompes externes ou implantables qui permettent d'apporter aux diabétiques un meilleur contrôle et d'améliorer leur qualité de vie.

Dernièrement, d'autres voies de recherche, indépendantes de ces dernières, ont été menées et se poursuivent pour améliorer le contrôle glycémique. Elles portent sur la thérapie cellulaire avec la mise en place d'un pancréas bioartificiel et de greffe d'ilots pancréatiques, ainsi que sur la thérapie génique permettant la différenciation de cellules pancréatiques B, grâce à l'expression d'un gène Pax4. Par ailleurs, d'autres études sont en cours afin de tester une nouvelle hormone hypoglycémiante : la leptine.

L'éducation thérapeutique s'avère primordiale dans la prise en charge de toute maladie chronique à savoir le diabète qui dispose d'un traitement compliqué et qui demande beaucoup de vigilance de la part des professionnels de santé et du patient lui-même.

Puisqu'il est possible d'éviter les problèmes et d'améliorer le contrôle du diabète en incluant le patient dans les activités quotidiennes et sociales, le traitement du diabète va de pair avec une éducation thérapeutique de qualité.

Résumés

Résumé

Titre : Education thérapeutique des patients sous insuline

Auteur : Achraf ELBOUAIDI

Directeur de thèse : Pr. Mustapha BOUATIA

Mots clés : Insuline – diabète- insulinothérapie – glycémie- éducation thérapeutique.

L'insuline depuis sa découverte est devenue un élément primordial dans la prise en charge du diabète et notamment le diabète de type 1. Cette pathologie touche principalement les sujets âgés ayant d'autres pathologies croisées avec le diabète ce qui impacte leur prise en charge autonome en augmentant leur non-observance et par conséquent le survenu des complications d'une glycémie altérée.

Dans cette étude, on met en valeur les médicaments utilisés pour lutter contre le diabète et les perspectives de nouveaux traitements pour une administration facile et optimal par le patient. Ensuite, on évoque la place de l'éducation thérapeutique et son impact clinique sur la bonne observance du patient diabétique en valorisant la place du pharmacien dans ce processus comme étant un professionnel de santé.

Puisqu'il est possible d'éviter les problèmes et d'améliorer le contrôle du diabète en incluant le patient dans les activités quotidiennes et sociales, le traitement du diabète va de pair avec une éducation thérapeutique de qualité.

Abstract

Title : Education thérapeutique des patients sous insuline

Author : Achraf ELBOUAIDI

Thesis Director : Pr. Mustapha BOUATIA

Key words : Insulin - Diabetes - Insulin therapy - Glycemia - Therapeutic education.

Insulin since its discovery has become an essential element in the management of diabetes, particularly type 1 diabetes. This pathology mainly affects elderly subjects with other pathologies crossed with diabetes, which impact in their autonomous management increasing their non-observance and consequently the occurrence of complications such as altered glycemia.

In this study, we highlight the drugs used to fight diabetes and the prospects of new treatments for an easy and optimal administration by the patient. Then, we focus on the place of therapeutic education and its clinical impact on the good observance of the diabetic patient, emphasizing the place of the pharmacist in this process as a health professional.

Since it is possible to avoid problems and improve diabetes control by including the patient in daily and social activities, diabetes treatment goes hand in hand with quality therapeutic education.

ملخص

العنوان: التنقيف العلاجي لمرضى الأنسولين

المؤلف: أشرف البويدي

المشرف: أ. مصطفى بعطية

الكلمات الأساسية: الأنسولين - السكري - العلاج بالأنسولين - سكر الدم - التنقيف العلاجي.

أصبح الأنسولين منذ اكتشافه عنصرًا أساسيًا في إدارة مرض السكري وخاصة مرض السكري من النوع الأول. ويؤثر هذا المرض بشكل أساسي على الأشخاص المسنين الذين يعانون من أمراض أخرى مع مرض السكري، مما يؤثر على إدارتهم المستقلة. مما يزيد من عدم امتثالهم وبالتالي حدوث عدة مضاعفات مثل تغير نسبة السكر في الدم. في هذه الدراسة، نسلط الضوء على الأدوية المستخدمة لمكافحة مرض السكري وآفاق علاجات جديدة لإدارة سهلة ومثلى من قبل المريض. ثم نستعرض مكان التنقيف العلاجي وتأثيره الإكلينيكي على حسن مراقبة مريض السكري من خلال تئمين مكانة الصيدلي في هذه العملية على أنه متخصص في الصحة. نظرًا لأنه من الممكن تجنب المشاكل وتحسين السيطرة على مرض السكري من خلال إشراك المريض في الأنشطة اليومية والاجتماعية، فإن علاج مرض السكري يسير جنبًا إلى جنب مع التنقيف العلاجي الجيد.

Références

- [1] Binder CB, J. In: Porte D, Jr.; Sherwin, R, ed. Elenberg's and Rifkin's Diabetes Mellitus. 5th edition ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1996:689.
- [2] OMS. Diabète. [Cité 02/09/2022] Disponible sur : http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/
- [3] Goldenberg, R., Punthakee, Z. . Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Canadian Journal of Diabetes, 2013. 37, pp 369-372.
- [4] Young, J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Elsevier Masson, 2016, pp 323-406.
- [5] Wémeau, J.-L., Vialettes, B., et al. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Elsevier Masson. 2014, pp 235-237.
- [6] Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 233 a : Diabète sucré de type 1 [en ligne].
- [7] Médecine Sorbonne Université. Diabétologie [en ligne]. (page consultée le 14/09/2022) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/index.html> .
- [8] Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 233 b: Diabète sucré de type 2 [en ligne]. (Page consulté le 15/09/2022) <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233b/site/html/cours>
- [9] Wémeau, J.-L., Vialettes, B., Schlienger, J.-L. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Elsevier Masson. 2014, pp 227-233.
- [10] GRIMALDI A. et *al.* Diabète de type 2. EMC-Endocrinologie. Elsevier SAS, Paris, 2004
- [11] Galtier, F. Diabète gestationnel. In : Elsevier Masson. Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante. Elsevier Masson. 2014, pp 62-68.
- [12] MONNIER L, FUMAT C. Diabétologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2010.

- [13] ALTMAN J-J, DUCLOUX R, L VY-DUTEL L. Le grand livre du diabète. Paris : Eyrolles ; 2012.
- [14] ALD8. GuideMedecin, DiabetePediatrie - revunp_vucd.pdf - 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.pdf
- [15] CAULIN C. Vidal recos 2015 : Recommandations en pratique / Diabète de type 1 ; 2015.
- [16] Insuline111.gif (Image GIF, 550 × 375 pixels). [Cité 20/09/2022] Disponible sur : http://s2.e-monsite.com/2010/02/27/06/resize_550_550//Insuline111.gif
- [17] MAGNAN C, KTORZA A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC - Endocrinol. déc 2005 ; 2(4) : 241-64.
- [18] www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/23-insulines-preparation-galeniques.pdf
- [19] PORTHA B. Insuline : de la production au mode d'action. Chapitre 12, Revue : Traité de nutrition artificielle de l'adulte.
- [20] ALLAIN P. Les Médicaments. Bouchemaine (France) : CdM Editions ; 2000.
- [21] GRANNER D., MURRAY R.T, MAYES P., RODWELL V. Biochimie de Harper., chap 51, P 615, De Boeck Université, 2003.
- [22] SEEMATTER G., CHIOLERO R., TAPPY L. Métabolisme du glucose en situation physiologique. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 28, 2009, 175–180
- [23] PHILIPS JC, RADERMECKER RP. L'insulinothérapie dans le diabète de type 1 - 2005. Disponible sur : <http://www.rmlg.ulg.ac.be/RMLGFIX/show.php>
- [24] VIALETTE, RACCAH. Les analogues de l'insuline. John Libbey Eurotext, Paris, 2006

- [25] DiabSurf, le diabète sur l'Internet. [Cité 30/09/2022] Disponible sur : <http://www.diabsurf.com/Mnl/AccMnl/FrMnl.php>
- [26] GONARD T. Stratégie et innovation technologique : le cas de l'insuline humaine. [Cité 02/10/2022] <http://www.strategie-aims.com/montreal/gonard12.pdf>
- [27] Monographie de Umuline® site web:(<http://www.lilly.fr/docs/product/UMULINE.pdf>)
- [28] HALIMI S. Traitement du diabète 2. L'insulinothérapie, Grenoble, 1994. Site web : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/Traitement/ttt-insuline-2.html>
- [29] OWENS D., ZINMAN B., BOLLI G. Insulins today and beyond. *The Lancet*, 2001, 358.
- [30] François Moreau, Arnaud Agin, Nathalie Jeandidier. Les analogues de l'insuline : mise au point. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2007
- [31] Helen Mosnier-Pudar. Analogues de l'insuline. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie*. 2001
- [32] SOLA A., LARGER E., M'BEMBA J., ELGRABLY F., SLAMA G. New insulins: interests and convenients. *Réanimation*, 15, 2006, 454–460
- [33] Holleman, Frits, et Joost B.L. Hoekstra. « Insulin Lispro ». Édité par Alastair J.J. Wood. *New England Journal of Medicine* 337, no 3 (17 juillet 1997): 176-83.
- [34] Simpson, K.L., Spencer, C.M. Insulin Aspart. *Drugs* 57, 759–765 (1999).
- [35] Satish K Garg, Samuel L Ellis & Heather Ulrich (2005) Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.
- [36] Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:1043–57.

- [37] Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RH, Willavize SA, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care*. 2005;28:1077–82.
- [38] Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological Properties of Faster-Acting Insulin Aspart. *Curr Diab Rep*. 2017;17:101.
- [39] Bruce W. Bode, Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues— aspart, lispro, and glulisine, *Endocrine Practice*, Volume 17, Issue 2, 2011, Pages 271-280.
- [40] ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JH, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. 1996;19:1437–40.
- [41] Konrad, D., Steigert, M., & Schoenle, E. J. (2004). Lantus® et Levemir—deux nouveaux analogues d’insulines à effet prolongé. *Paediatrica*, 4(23), 50-51.
- [42] Gerson, M. (2005). Détémir et Glargine : analogues lents de l’insuline. *Médecine*, 1(3), 106-109.
- [43] Dunn, C. J., Plosker, G. L., Keating, G. M., McKeage, K., & Scott, L. J. (2003). Insulin glargine. *Drugs*, 63(16), 1743-1778.
- [44] Chapman, T. M., & Perry, C. M. (2004). Insulin Detemir. *Drugs*, 64(22), 2577-2595.
- [45] Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet*. 2000;356:443–5.
- [46] Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*. 2000;23:644–9.
- [47] Swinnen, S. G., Simon, A. C., Holleman, F., Hoekstra, J. B., & DeVries, J. H. (2011). Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).

- [48] Peterson, G. E. (2006). Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. *Current medical research and opinion*, 22(12), 2613-2619.
- [49] Rosenstock, J., Dailey, G., Massi-Benedetti, M., Fritsche, A., Lin, Z., & Salzman, A. (2005). Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 28(4), 950-955.
- [50] Wang, F., Carabino, J. M., & Vergara, C. M. (2003). Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clinical therapeutics*, 25(6), 1541-1577.
- [51] Hermansen, K., Madsbad, S., Perrild, H., Kristensen, A., & Axelsen, M. (2001). Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes care*, 24(2), 296-301.
- [52] Plank, J., Bodenlenz, M., Sinner, F., Magnes, C., Gorzer, E. V. E. L. Y. N., Regittnig, W., ... & Pieber, T. R. (2005). A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes care*, 28(5), 1107-1112.
- [53] Raccach, D. (2008). Intensification de l'insulinothérapie quand l'insuline basale ne suffit plus dans le diabète de type 2: la stratégie Basal Plus. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2, S158-S163.
- [54] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-47.
- [55] Radermecker, R., & Scheen, A. J. (2007). Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23(5), 348-355.

- [56] Mianowska, B., Szadkowska, A., Pietrzak, I., Zmysłowska, A., Wegner, O., Tomczonek, J., ... & Młynarski, W. (2011). Immunogenicity of different brands of human insulin and rapid-acting insulin analogs in insulin-naïve children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 12(2), 78-84.
- [57] Evans, M., Schumm-Draeger, P. M., Vora, J., & King, A. B. (2011). A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(8), 677-684.
- [58] Gin, H., & Hanaire-Broutin, H. (2005). Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes & metabolism*, 31(1), 7-13.
- [59] Monnier, L., & Colette, C. (2014). Insulines lentes aujourd'hui et demain: pour quels besoins non ou mal couverts?. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 8(2), 133-140.
- [60] CAULIN C. Vidal recos 2015 : Recommandations en pratique / Diabète de type 1 ; 2015.
- [61] Sola, A., Larger, E., M'Bemba, J., Elgrably, F., & Slama, G. (2006). Les nouvelles insulines: intérêts et inconvénients. *Réanimation*, 15(6), 454-460.
- [62] Mathieu-Fritz A, Guillot C. Les dispositifs d'autosurveillance du diabète et les transformations du « travail patient ». *Revue d'anthropologie des connaissances*, 2017, 11 (4), pp 641-675.
- [63] MERIOT C. L'insuline et ses différents modes d'injection. *Actual Pharm – oct 2008 ; 47(478) : 12-5.*
- [64] BUYSSCHAERT M. Diabétologie clinique. Bruxelles : De Boeck ; 2011.
- [65] SELAM JL. Diabète sucré de type 1 de l'enfant et de l'adulte. 15 mai 2003 ; 53(24) : 995-10005.
- [66] [Cité 25/09/2022] <http://www.mylife-diabetescare.fr/mylife-penfine->

decouvrir.html/

- [67] Folcher, A., Rives, M. J., Caty-Villa, C., Parneix-Sédiey, L., & Egron, A. (2022). Administration sous-cutanée des insulines: évaluation des pratiques dans un centre spécialisé en santé mentale. *Le Pharmacien Clinicien*, 57(4), e31-e32.
- [68] AJD - Aide aux Jeunes Diabétiques . Disponible sur : <http://ajd-diabete.fr/>
- [69] Layout 1 - BD_Getting_Started_Insulin_Frfinal.pdf - [cité 12 nov 2022]. Disponible sur : http://www.bd.com/ca/diabetes/french/pdf/BD_Getting_Started_Insulin_Frfinal.pdf
- [70] Radermecker, R., Hermans, M. P., Legrand, D., & Scheen, A. (2005). L'insulinothérapie par pompe externe à perfusion continue d'insuline. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6).
- [71] Fédération Française des Diabétiques : www.mapompeainsuline.fr [Cité 15/10/2022]
- [72] [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Diabete/Systemes-d-administration-d-insuline-et-precautions-d-emploi/\(offset\)/3#paragraph_149267](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Diabete/Systemes-d-administration-d-insuline-et-precautions-d-emploi/(offset)/3#paragraph_149267) [Cité 20/10/2022]
- [73] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/modification_des_modalites_de_prise_en_charge_des_pompes_insulines_externes_portables_et_programmables_-_avis_de_la_cnedimts.pdf [Cité 30/10/2022]
- [74] Spaan, N. A., Teplova, A. E., Renard, E., & Spaan, J. A. (2014). Implantable insulin pumps: an effective option with restricted dissemination. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(5), 358-360.
- [75] Gin, H., Renard, E., Melki, V., Boivin, S., Schaepelynck-Bélicar, P., Guerci, B., ... & EVADIAC Study Group. (2003). Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes & metabolism*, 29(6), 602-607.
- [76] Hanaire, H., Melki, V., & Puech, N. (2012). Pompes à insuline externes et

implantables dans le diabète de type 1: bénéfiques et perspectives. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6(6), 477-483.

- [77] Joshi, S. R., Parikh, R. M., & Das, A. K. (2007). Insulin-history, biochemistry, physiology and pharmacology. *Journal-Association of Physicians of India*, 55(L), 19.
- [78] White, S., Bennett, D. B., Cheu, S., Conley, P. W., Guzek, D. B., Gray, S., ... & Harper, N. J. (2005). EXUBERA®: pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. *Diabetes technology & therapeutics*, 7(6), 896-906.
- [79] Barnett, A. H. (2004). Exubera inhaled insulin: a review. *International journal of clinical practice*, 58(4), 394-401.
- [80] Quattrin, T., Bélanger, A., Bohannon, N. J., Schwartz, S. L., & Exubera Phase III Study Group. (2004). Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes care*, 27(11), 2622-2627.
- [81] Mack, G. S. (2007). Pfizer dumps Exubera. *Nature Biotechnology*, 25(12), 1331-1333.
- [82] Bailey, C. J., & Barnett, A. H. (2007). Why is Exubera being withdrawn?. *Bmj*, 335(7630), 1156-1156.
- [83] Kim, E. S., & Plosker, G. L. (2015). AFREZZA®(insulin human) inhalation powder: a review in diabetes mellitus. *Drugs*, 75(14), 1679-1686.
- [84] Al-Tabakha, M. M. (2015). Future prospect of insulin inhalation for diabetic patients: The case of Afrezza versus Exubera. *Journal of Controlled Release*, 215, 25-38.
- [85] Nuffer, W., Trujillo, J. M., & Ellis, S. L. (2015). Technosphere insulin (afrezza) a new, inhaled prandial insulin. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(1), 99-106.
- [86] Reix, N., Pinget, M., Jeandidier, N., & Sigrist, S. (2012). L'insuline par voie orale:

- promesses et réalités. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6(5), 403-408.
- [87] Luyckx, F. H., & Scheen, A. J. (2003). L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Étude de la sécrétion, de la clairance et de l'action de l'insuline, et du rétrocontrôle par les hormones de la contre-régulation. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 18(4), 185-190.
- [88] Reix, N., Vodouche, C., Ebel, N., Seyfritz, E., Callet, A., Frère, Y., ... & Sigrist, S. (2009). O39 Validation in vivo du principe de la double encapsulation pour l'administration d'insuline par voie orale. *Diabetes & Metabolism*, 35, A10-A11.
- [89] Blair, H. A., & Keating, G. M. (2016). Insulin glargine 300 U/mL: a review in diabetes mellitus. *Drugs*, 76(3), 363-374.
- [90] Adamíková, A. (2015). Clinical importance of basal insulin analogues and insulin Toujeo® 300 units/ml. *Vnitřní Lekarství*, 61(11), 985-988.
- [91] Clements, J. N., & Bello, L. (2016). Insulin glargine 300 units/mL: a new basal insulin product for diabetes mellitus. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 73(6), 359-366.
- [92] Owens, D. R. (2016). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes and their clinical relevance. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(8), 977-987.
- [93] Jacober SJ, Prince MJ, Beals JM, Hartman ML, Qu Y, Linnebjerg H, Garhyan P, Haupt A. Basal insulin peglispro: Overview of a novel long-acting insulin with reduced peripheral effect resulting in a hepato-preferential action. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Oct;18 Suppl 2:3-16. doi: 10.1111/dom.12744. PMID: 27723228.
- [94] Halimi, S., Wion, N., Coulon, A. L., & Benhamou, P. Y. (2014). Les insulines, ultra-rapides, et techniques pour accélérer l'action des insulines rapides. *Médecine des maladies Métaboliques*, 8(2), 125-132.
- [95] Halimi, S. (2017). Des innovations technologiques au service de l'injection d'insuline. *Médecine des maladies Métaboliques*, 11(5), 416-424.

- [96] Keating, G. M. (2013). Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 73(6), 575-593.
- [97] Heise, T., Hoelmann, U., Nosek, L., Hermanski, L., Böttcher, S. G., & Haahr, H. (2015). Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(8), 1193-1201.
- [98] Vora, J., Cariou, B., Evans, M., Gross, J. L., Harris, S., Landstedt-Hallin, L., ... & Meneghini, L. (2015). Clinical use of insulin degludec. *Diabetes research and clinical practice*, 109(1), 19-31.
- [99] Kalra, S., Unnikrishnan, A. G., Baruah, M., & Kalra, B. (2011). Degludec insulin: A novel basal insulin. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(Suppl1), S12.
- [100] Grimaldi, A., Simon, D., et al. (2008). Réflexion sur l'éducation thérapeutique : l'expérience du diabète. *La Presse Médicale*, 38 (2), 1774-1779p
- [101] HAS - INPES. L'éducation thérapeutique du patient en 15 questions-réponses [en ligne]. (page consultée le 08/12/2022). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/questions_reponses_vvd_.pdf
- [102] Mosnier-Pudar, H., (2012) Pourquoi les patients ne suivent-ils pas nécessairement les conseils que nous leur donnons ? L'éducation thérapeutique est-elle une réponse au problème d'observance. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6 (1), 66-71p
- [103] Bedhomme, S., Roche, B., et al. (2012). Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6(5), 435-440p
- [104] Baudranti, M., Rouprêt, J., et al. (2008). Réflexion sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *Journal de Pharmacie Clinique*, 27 (4), 201-204p



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 public, 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

القسم بكلية الصيدلة

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاو 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 وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي 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 تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَىٰ مَا نَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 06

سنة : 2023

التثقيف العلاجي لمرضى الأنسولين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد أشرف البويدي

المزاد في 25 أكتوبر 1998 بالعيون

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأنسولين؛ السكري؛ العلاج بالأنسولين؛ سكر الدم؛ التثقيف العلاجي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد جواد الحارثي

مشرف

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد مصطفى بوعطية

عضو

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيد أحمد كاوزي

عضوة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة ياسمينة التداوي

أستاذة في الصيدلة السريرية