



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°19

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 15 Février 2024 par

**Mme ACRI Elodie**

Née le 20 Février 1997 à Annemasse

\*\*\*\*\*

**UTILISATION DES STYLOS D'INSULINE A L'HÔPITAL :  
ETATS DES LIEUX ET RESPECT DES REGLES DE BON USAGE AU SEIN DE QUATRE  
UNITES DE SOINS DE L'HÔPITAL DE LA CROIX ROUSSE- HOSPICES CIVILS DE LYON**

\*\*\*\*\*

**JURY**

Présidente du jury : Mme JANOLY-DUMENIL Audrey, Pharmacien MCU-PH-HDR  
Directeur de thèse : M. CHARPIAT Bruno, Pharmacien PH  
Tutrice pédagogique : Mme JANOLY-DUMENIL Audrey  
Autres membres du jury : Mme BUSSIÈRE Eugénie, Pharmacien d'officine  
M. DESSARD Guillaume, Pharmacien d'officine



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

## SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO

Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)  
  
Guillaume PLET (ATER)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Madame Maryem RHANOUÏ (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (PU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
  - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
  - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
  - Madame Francesca ANGILERI (MCU)
  - Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **PHYSIOLOGIE**
  - Madame Elise BELAIDI (PU)
  - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
  - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
  - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
  - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
  - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
  - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
  - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
  - Monsieur Romain GARREAU (AHU)
- **COMMUNICATION**
  - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
  - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
  - Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
  - Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
  - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
  - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
  - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
  - Madame Anaïs NOMBEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
  - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
  - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
  - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
  - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
  - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
  - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
  - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
  - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
  - Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
  - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
  - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
  - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
  - Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

## **Remerciements :**

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse Monsieur Charpiat, de m'avoir proposé ce travail pendant mon stage de cinquième année et de m'avoir accompagnée durant sa réalisation et la rédaction de cette thèse.

Merci à Madame Janoly-Duménil d'avoir accepté la présidence du jury de ma thèse.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de l'Hôpital de la Croix-Rousse, les pharmaciens et les préparatrices qui m'ont accueillie et accompagnée pendant un an.

A l'équipe de la pharmacie de la Bergue de m'avoir accueillie dès ma première année pour mon tout premier stage, puis pendant les vacances et maintenant en tant que collègue.

A l'équipe de la pharmacie de Bonne pour leur accueil et de m'avoir intégrée au sein de son équipe.

A Monsieur Dessard, de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien dès ma première année à la pharmacie de la Bergue, de me faire confiance et m'avoir emmenée avec vous à Bonne. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Eugénie, de m'avoir accueillie pour mon stage de sixième année à la pharmacie de la Bergue durant lequel j'ai beaucoup appris. Merci pour tous tes conseils, ton accompagnement et de m'offrir l'opportunité de continuer à travailler avec toi. Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

A tous les co-externes de la Croix Rousse, pour cette super année passée tous ensemble. Merci pour cette ambiance et ces rires qui ont rendu cette année inoubliable. Merci de m'avoir accompagnée tous les jours dans les services pour mon relevé de stylo d'insuline !

A mes amies, Solenne avec qui tout a commencé. Merci pour tous ces beaux moments partagés, tous ces allers et retours à Lyon ensemble ! Elodie merci pour ton amitié et ces moments partagés à la fac, à Lyon et en Haute-Savoie ! J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres.

Merci à toute ma famille pour votre soutien et tous vos encouragements

Merci à mes parents et ma sœur. Je vous remercie d'avoir cru en moi, de m'avoir encouragée dans ce choix et durant toutes ces années. Je vous remercie de m'avoir accompagnée et soutenue, sans vous je n'y serai pas arrivée.

## Table des matières

<b>Remerciements :</b> .....	7
<b>Table des matières</b> .....	8
<b>Table des tableaux</b> .....	12
<b>Table des figures</b> .....	13
<b>Liste des abréviations :</b> .....	14
<b>Introduction :</b> .....	16
<b>1 Rappels historiques et bibliographiques sur l'insuline et les stylos d'insuline</b> .....	18
1.1 Histoire de l'insuline .....	18
1.1.1 Découverte de l'insuline.....	18
1.1.1.1 Découverte de l'origine du diabète .....	18
1.1.1.2 Découverte de l'insuline.....	18
1.1.1.3 Premières injections d'extrait de pancréas .....	19
1.1.1.4 Développement de l'insuline.....	19
1.1.2 Développement des premiers stylos d'insuline .....	19
1.1.2.1 Premier système d'administration .....	19
1.1.2.2 Premiers stylos réutilisables .....	19
1.1.2.3 Stylos préremplis et autres innovations.....	20
1.1.3 Production de l'insuline .....	20
1.1.3.1 Premiers extraits pancréatiques .....	20
1.1.3.2 Découverte de la structure de l'insuline et cristallisation.....	20
1.1.3.3 Synthèse de l'insuline.....	21
1.2 Indications de l'insuline .....	22
1.2.1 Utilisation en ambulatoire .....	22
1.2.1.1 Diabète de type 1 .....	22
1.2.1.2 Diabète de type 2.....	22
1.2.1.3 Diabète gestationnel .....	23
1.2.2 Utilisation à l'hôpital.....	23
1.2.2.1 Insulinothérapie par voie intraveineuse.....	24
1.2.2.2 Insulinothérapie par voie sous-cutanée .....	24
1.3 Les insulines.....	24
1.3.1 Généralités :.....	24
1.3.2 Les types d'insuline :.....	24
1.3.2.1 Les insulines humaines.....	25
1.3.2.2 Les analogues d'insuline .....	25
1.3.2.3 Les insulines d'action rapide.....	25

1.3.2.3.1	Insuline humaine d'action rapide .....	25
1.3.2.3.2	Analogues d'insuline rapide.....	25
1.3.2.3.2.1	Insuline Asparte.....	25
1.3.2.3.2.2	Insuline Lispro.....	25
1.3.2.3.2.3	Insuline Glulisine .....	26
1.3.2.4	Les analogues d'insulines d'action lente.....	26
1.3.2.4.1	Insuline glargine.....	26
1.3.2.4.2	Insuline Détémir .....	26
1.3.2.5	Les analogues d'insulines d'action ultra-longue .....	26
1.3.2.5.1	Insuline Dégludec.....	26
1.3.2.6	Insuline d'action intermédiaire NPH.....	27
1.3.2.7	Les insulines mixtes .....	27
1.3.3	Les spécialités d'insuline disponibles .....	27
1.3.3.1	Les laboratoires commercialisant de l'insuline .....	27
1.3.3.2	Les spécialités d'insuline commercialisées (29) .....	28
1.3.4	Les conditionnements et moyens d'administration .....	29
1.3.4.1	Flacons et seringues .....	29
1.3.4.1.1	Spécialités disponibles en flacon.....	29
1.3.4.2	Les cartouches .....	29
1.3.4.2.1	Spécialités disponibles en cartouche .....	29
1.3.4.3	Les stylos.....	30
1.3.4.3.1	Les stylos jetables préremplis.....	30
1.3.4.3.1.1	Les spécialités disponibles en stylos jetables (29) .....	30
1.3.4.3.2	Les stylos rechargeables.....	31
<b>2</b>	<b>Utilisation des stylos d'insuline à l'hôpital et contexte de travail .....</b>	<b>32</b>
2.1	Règles de bon usage .....	32
2.1.1	Stockage et conservation.....	32
2.1.2	Etiquetage.....	33
2.1.3	Préparation/administration .....	33
2.2	Flacon : Avantages et inconvénients.....	34
2.2.1	Avantages .....	34
2.2.1.1	Précision de l'injection.....	34
2.2.2	Inconvénients .....	34
2.2.2.1	Inconvénients pour les patients .....	34
2.2.2.2	Inconvénients pour les soignants.....	34
2.3	Stylos : Avantages/inconvénients.....	35

2.3.1	Avantages .....	35
2.3.1.1	Précision de l'injection.....	35
2.3.1.2	Avantages pour les soignants .....	35
2.3.1.3	Avantages pour les patients.....	36
2.3.1.3.1	En ambulatoire .....	36
2.3.1.3.2	À l'hôpital .....	37
2.3.2	Inconvénients .....	37
2.4	Problématiques liées à l'utilisation des stylos.....	38
2.4.1	Médicament à risque .....	38
2.4.1.1	Définitions.....	38
2.4.1.2	Risques liés à l'utilisation de l'insuline.....	39
2.4.1.2.1	Surdosage .....	39
2.4.1.2.2	Sous dosage .....	40
2.4.1.2.3	Risque microbiologique lié au système d'administration .....	40
2.4.1.3	Mesures à mettre en œuvre pour limiter les risques .....	42
2.4.2	Erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation de stylos d'insuline.....	43
2.4.2.1	Définition .....	43
2.4.2.2	Etat des lieux des erreurs médicamenteuses.....	43
2.4.2.2.1	Généralités : erreurs médicamenteuses en France.....	43
2.4.2.2.2	Erreurs médicamenteuses liées à l'insuline.....	44
2.4.2.2.2.1	Généralités.....	44
2.4.2.2.2.2	Les erreurs avec les flacons d'insuline et les seringues.....	46
2.4.2.2.2.3	Les erreurs avec les stylos .....	49
2.4.3	Gaspillage et impact environnemental .....	51
2.4.3.1	Généralités sur la consommation de médicaments en France et dans le monde .....	51
2.4.3.2	Généralités sur le gaspillage dans le domaine de la santé .....	52
2.4.3.3	Impact économique du gaspillage de produits pharmaceutiques .....	53
2.4.3.4	Coûts du gaspillage de l'insuline.....	54
2.4.3.5	Impact environnemental du gaspillage dans le domaine de la santé .....	55
2.4.3.6	Notion d'externalité négative .....	57
2.4.4	Médicament essentiel, problématique de l'accès à l'insuline dans le monde .....	58
2.4.4.1	Médicament essentiel : définition.....	58
2.4.4.2	Généralités sur l'accès aux soins et médicaments dans le monde.....	58
2.4.4.2.1	Accès à l'insuline dans le monde .....	59
2.4.4.2.1.1	Accès à l'insuline dans les pays à faibles et moyens revenus .....	60

2.4.4.2.1.2	Accès à l'insuline dans les pays à revenus élevés .....	61
<b>3</b>	<b>Contexte et objectifs de travail</b> .....	62
3.1	Politiques des HCL.....	62
3.2	Poursuite de travaux réalisés sur le même thème.....	62
<b>4</b>	<b>Matériel et méthode</b> .....	65
<b>5</b>	<b>Résultats et discussion</b> .....	67
5.1	Résultats .....	67
5.2	Discussion .....	76
<b>6</b>	<b>Conclusions Générales</b> .....	82
	<b>Bibliographie :</b> .....	84

## Table des tableaux

Tableau 1 : Les spécialités d'insuline commercialisées.....	28
Tableau 2 : Les spécialités disponibles en stylos jetables .....	30
Tableau 3 : Les stylos d'insuline sortis par le 5A .....	68
Tableau 4 : Les stylos d'insuline sortis par le 5B .....	69
Tableau 5 : Les stylos d'insuline sortis par le 4A .....	69
Tableau 6 : Les stylos d'insuline sortis par le 4B .....	69
Tableau 7 : Etiquetage des stylos d'insuline au 5A .....	70
Tableau 8 : Etiquetage des stylos d'insuline au 5B .....	70
Tableau 9 : Etiquetage des stylos d'insuline au 4 A .....	70
Tableau 10 : Etiquetage des stylos au 4B.....	71
Tableau 11 : Détail des stylos jetés par le 5A.....	73
Tableau 12 : Détail des stylos jetés par le 5B.....	74
Tableau 13 : Détail des stylos jetés par le 4A.....	74
Tableau 14 : Détail des stylos jetés par le 4A.....	74

## **Table des figures**

Figure 1 Stockage des stylos au 4A .....	67
Figure 2 : Photo d'un stylo avec étiquette arrachée sur le capuchon au 5B .....	71

### **Liste des abréviations :**

ACCIS : Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply

ADA : American Diabetes Association

AES : Accident d'exposition au sang

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

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

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stérils

DLU : Date limite d'utilisation

DO : Date d'ouverture

EIGS : Evénements Indésirables Graves liés au Soins

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

FID : Fédération Internationale du Diabète

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

ISMP : Institute For Safe Medication Practices

IV : Intraveineux

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à usage intérieure

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

UI : Unité d'Insuline

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



## **Introduction :**

En 1920, un médecin canadien, Frederick Grant Banting assisté par Charles Best débute une étude dans le laboratoire d'un professeur de physiologie à l'université de Toronto, J.J.R Macleod, sur les fonctions endocrines du pancréas. C'est ainsi qu'en 1921, l'insuline est découverte (1) (2).

La première injection d'extrait de pancréas purifié a lieu en 1922 pour un jeune homme de quatorze ans atteint de diabète. Suite à cela, c'est à la fin de l'année 1923 que différents laboratoires de l'industrie pharmaceutique commercialisent à plus grande échelle de l'insuline (3).

Les premières injections d'insuline étaient réalisées au moyen de seringues en verre ou en métal avec des aiguilles réutilisables. Les premiers stylos destinés à l'injection de l'insuline sont développés dans les années 1980 (4).

Dans une publication datant de mars 2022, La Fédération Internationale du Diabète (FID) estime que 537 millions de personnes dans le monde présentent un diabète et qu'il y a entre 150 et 200 millions de patients traités par insuline, dont environ soixante pour cent, utilisent des stylos (4).

Les stylos d'insuline sont utilisés en soins ambulatoires par les patients diabétiques mais ils sont aussi utilisés à l'hôpital. L'utilisation des stylos en milieu hospitalier permet de diminuer les variabilités des doses injectées lors de leur préparation, et donc de diminuer le risque d'hypoglycémie et d'hyperglycémie pour les patients au cours de leurs hospitalisations. De plus, leur emploi permet un gain de temps pour le personnel infirmier par rapport à l'utilisation de seringues, il satisfait le personnel médical et paramédical et facilite l'administration d'insuline (5).

En juin 2018, le groupe de travail « insuline » mandaté par la COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) des Hospices Civils de Lyon (HCL) a procédé à des changements quant aux références d'insuline disponibles au livret thérapeutique. La COMEDIMS a validé de nouveaux documents destinés à sécuriser l'administration des insulines. Ces documents comprennent la liste des insulines disponibles aux HCL, les règles de bon usage du stylo d'insuline et les recommandations pour un traitement par insuline. Ces changements ont été opérés dans l'objectif de « sécuriser et simplifier la prise en charge des patients traités par insuline aux HCL ». Ils comprennent notamment le retrait des présentations en cartouches, le retrait des

conditionnements en flacon, sauf pour les insulines rapides et ultra-rapides et la promotion des stylos, en stipulant qu'un stylo ne peut être utilisé que pour un seul et même patient. Cependant depuis 2018, aucun travail d'évaluation de la mise en œuvre de cette politique n'a été réalisé. De ce fait, l'impact que ces changements peuvent avoir dans les services de soin reste inconnu, en particulier, le respect des recommandations actuelles et l'évaluation de la quantité de stylos consommés par les services.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'utilisation des stylos d'insuline. L'objectif de notre travail a été d'analyser et d'observer les stylos d'insuline et leur cycle de vie dans deux services de l'Hôpital de la Croix Rousse : en chirurgie générale et digestive et en gastroentérologie, avec deux unités de soins pour chacun d'entre eux.

# **1 Rappels historiques et bibliographiques sur l'insuline et les stylos d'insuline**

## 1.1 Histoire de l'insuline

### 1.1.1 Découverte de l'insuline

#### 1.1.1.1 Découverte de l'origine du diabète

Claude Bernard est le fondateur de la physiologie et de la médecine expérimentale. En 1848, il découvre la fonction glycogénique du foie, c'est-à-dire la fonction du foie dans la production de glucose et de glycogène, avec la néoglucogénèse. Il émet l'hypothèse que cette sécrétion hépatique de glucose se fait sous influence nerveuse, et donc, que le diabète serait d'origine hépatique et nerveuse (6).

C'est en 1889, en Allemagne, que Oskar Minkowski et Joseph von Mering ont mis en évidence qu'une pancréatectomie totale sur des animaux expérimentaux provoquait un diabète sucré sévère, et donc, que le pancréas contribuait au contrôle métabolique. C'est dans la première décennie du XXème siècle que l'hypothèse qu'il existerait une sécrétion endocrine faite par le pancréas a été formulée (1).

#### 1.1.1.2 Découverte de l'insuline

Minkowski est le premier chercheur à administrer des solutions de pancréas par voie orale ou par injection, qui ont permis d'observer une diminution de la glycosurie. Cependant, ces observations n'ont pas été concluantes car elles ont été marquées par des réactions de fièvres liées à des contaminations de leurs préparations. Malgré cela, il y avait de nombreuses preuves montrant qu'il existait une substance sécrétée par le pancréas, plus précisément par les îlots de Langerhans. C'est ainsi qu'en 1909, un chercheur belge, J. de Meyer propose de nommer cette substance « insuline ». D'autres recherches sur ce sujet continuent d'être menées, et c'est en 1920 que Frederick Grant Banting, un médecin et chirurgien au Canada, pense que ligaturer les canaux pancréatiques, pour que s'atrophient les acini qui sont les cellules responsables de la sécrétion exocrine du pancréas, permettrait de ne récupérer que les sécrétions endocrines du pancréas. Après avoir proposé ce sujet de recherche à un professeur de physiologie à l'université de Toronto, J.J.R Macleod, Banting commence les recherches en mai 1921. A la fin du mois de juillet 1921, il commence des injections intraveineuses de solutions salines de pancréas sur des chiens auxquels le pancréas avait été préalablement retiré. Il observe avec son assistant, Charles Best, que la glycémie de ces chiens diminuait (1).

### 1.1.1.3 Premières injections d'extrait de pancréas

En janvier 1922, des médecins du Toronto General Hospital ont injecté à un garçon de 14 ans atteint de diabète, la solution d'extrait de pancréas de Banting et Best. Les premiers résultats furent une faible diminution de la glycémie et de la glycosurie, mais aucun effet sur l'acidocétose et la formation d'un abcès stérile. D'autres injections furent tout de même initiées et cette fois-ci, la glycosurie et la cétonurie avaient disparu et la glycémie s'était normalisée. C'est le biochimiste J.B Collip qui avait préparé cet extrait administré au patient, avec une nouvelle méthode qui permettait de limiter la contamination de la solution. C'est ainsi qu'il fut découvert qu'il était possible de remédier au dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline dans le diabète. Pour cette découverte, Macleod et Banting reçoivent le prix Nobel de médecine en 1923 (1).

### 1.1.1.4 Développement de l'insuline

Afin de développer l'insuline à grande échelle, l'équipe de Toronto s'associe avec un laboratoire pharmaceutique : Eli Lilly and Company of Indiana. A l'automne 1922, une technique de production d'insuline en grande quantité est découverte grâce à la précipitation isoélectrique. En Europe, la production d'insuline débute en 1923 par le laboratoire Nordisk. C'est à la fin de l'année 1923 que l'insuline est commercialisée pour traiter les patients des pays occidentaux (1).

## 1.1.2 Développement des premiers stylos d'insuline

### 1.1.2.1 Premier système d'administration

Lorsque les premières insulines furent commercialisées, elles étaient administrées au moyen de seringues réutilisables avec des aiguilles de gros calibre (7). Les seringues étaient en métal ou en verre (4). Etant donné que ces seringues et aiguilles étaient réutilisables, leur emploi nécessitait de les stériliser. C'est en 1924 que les premières seringues à insuline sont commercialisées.

### 1.1.2.2 Premiers stylos réutilisables

Le laboratoire Novo Nordisk est le premier à développer et commercialiser des stylos réutilisables en 1985, avec le NovoPen qui est une combinaison d'une seringue et d'un flacon. En effet, il est composé d'une cartouche d'insuline jetable de 1,5 millilitres qui est reliée à une aiguille à usage unique.

Les premiers stylos mis sur le marché ne contenaient que de l'insuline rapide. Les stylos permettant d'administrer de l'insuline basale ou intermédiaire seront commercialisés en

1988. Puis sont commercialisés des stylos permettant d'administrer 70 U par injection au lieu de 36 U initialement, et des stylos permettant d'ajuster la dose à 0,5U sont également développés (4).

#### 1.1.2.3 Stylos préremplis et autres innovations

En 1989, les premiers stylos préremplis, considérés par les patients comme plus faciles d'utilisation car ils n'ont pas la nécessité de changer la cartouche lorsque celle-ci est vide, sont commercialisés par Novo Nordisk. Eli Lilly et Sanofi commercialiseront ensuite leurs stylos d'insuline préremplis.

Les premiers stylos d'insuline avaient une concentration de 100UI/mL, puis des stylos avec des concentrations de 200 et 300UI/mL furent commercialisés.

D'autres innovations ont permis de développer des stylos d'insuline connectés à des applications, qui ont des fonctions de mémoire et de calcul de doses en fonction de la glycémie des patients (4).

### 1.1.3 Production de l'insuline

#### 1.1.3.1 Premiers extraits pancréatiques

Les premiers extraits pancréatiques étaient préparés par J.B Collip au moyen d'une méthode d'extraction utilisant différentes concentrations d'alcool en milieu acide et à froid, permettant ainsi d'extraire l'insuline avant qu'elle ne soit digérée par les enzymes pancréatiques. Ces extractions se faisaient à partir de pancréas de veaux fœtaux. Cependant, lors de la première injection en janvier 1922 à Leo Thomson, des manifestations infectieuses furent constatées. Suite à cela des modifications furent opérées afin d'obtenir des extraits purs permettant d'améliorer leur tolérance(8). Cependant, la production d'insuline purifiée restait insuffisante. Il fallut une association avec la compagnie Eli Lilly pour produire de plus grandes quantités d'insuline et pour mener des essais cliniques (9).

#### 1.1.3.2 Découverte de la structure de l'insuline et cristallisation

En 1926, le professeur de pharmacologie, John Jacob Abel met en évidence que l'insuline est une protéine, et que grâce à la cristallisation, il est possible d'obtenir de l'insuline pure, mais en petite quantité, et avec une activité brève. C'est grâce à l'ajout de chlorure de zinc que des cristaux d'insuline furent obtenus, et l'ajout d'ions zinciques ( $Zn^{++}$ ) permit d'obtenir des cristaux d'insuline en quantité plus importante et avec une stabilité

améliorée. Ainsi au début des années 1930, trois à quatre injections par jour d'insuline étaient réalisées à des patients atteints de diabète sucré.

Au milieu des années 1930, il fut découvert que l'ajout de protéines basiques, telles que la protamine, permettait de stabiliser et de prolonger l'action de l'insuline. Ainsi les travaux sur la cristallisation de l'insuline permirent d'obtenir des insulines ultrapures, dont les propriétés pharmacocinétiques pouvaient être modifiées.

De plus la cristallisation de l'insuline permit de déterminer sa structure. Ainsi, grâce à un procédé de chromatographie de partage, Frederick Sanger mit en évidence la structure des chaînes d'acides aminés de l'insuline, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1958.

C'est grâce à ses différentes découvertes qu'il est devenu possible de réaliser des injections biquotidiennes d'insuline bovine ou porcine purifiées (8).

#### 1.1.3.3 Synthèse de l'insuline

Dans les années 1970, un nouveau procédé a permis la production des protéines en utilisant des techniques de génie génétique. Le principe de ces techniques consiste en l'insertion de matériel génétique codant pour les protéines dans des gènes de bactéries ou de levures, afin que ces dernières produisent la protéine d'intérêt.

Dans un premier temps, Arthur D. Riggs, un biochimiste américain, synthétisa séparément les chaînes A et B de l'insuline dans des bactéries *Escherichia coli*, puis il réussit à unir ces deux chaînes en activant les ponts disulfures par des procédés physicochimiques.

Suite à cela, le laboratoire Eli Lilly produisit de l'insuline et réalisa les développements pré-cliniques et cliniques pour obtenir l'accord de commercialisation de l'insuline humaine Humuline® de la Food and Drug Administration en 1982.

Une nouvelle méthode est utilisée à partir de 1986, consistant à faire produire par des bactéries *Escherichia coli*, le précurseur de l'insuline, la proinsuline, de laquelle est ensuite clivée le peptide C par voie enzymatique pour obtenir l'insuline humaine.

Ces techniques utilisant le génie génétique permirent de produire de l'insuline humaine en grande quantité en ne dépendant plus de pancréas porcins ou bovins. De plus, il a ensuite été possible de produire des insulines avec des propriétés pharmacocinétiques modifiées afin d'obtenir des insulines avec des durées d'action variables (8) (11).

## 1.2 Indications de l'insuline

### 1.2.1 Utilisation en ambulatoire

#### 1.2.1.1 Diabète de type 1

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le diabète comme étant « une maladie chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la glycémie. L'hyperglycémie, glycémie élevée, est un effet courant du diabète non contrôlé et, au fil du temps, entraîne de graves dommages à de nombreux systèmes de l'organisme, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins » (12).

Le diabète de type 1 est une pathologie qui entraîne un défaut de production d'insuline, causé par une destruction des cellules  $\beta$  du pancréas par des cellules du système immunitaire. Ce manque partiel ou total d'insuline entraîne donc une hyperglycémie. Le diabète de type 1 est diagnostiqué majoritairement avant l'âge de vingt ans, mais peut aussi apparaître plus tardivement. Le traitement de référence pour ce diabète est l'insulinothérapie. Elle consiste en l'injection sous-cutanée d'insuline plusieurs fois par jour afin de mimer la sécrétion d'insuline lors de prises alimentaires et d'assurer un taux d'insuline basal tout au long de la journée (13).

#### 1.2.1.2 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est lié à une perturbation du métabolisme glucidique aboutissant à une hyperglycémie causée par une perte de sensibilité des cellules à l'insuline comme celles du foie, des muscles et du tissu adipeux. En réponse à cela, le pancréas va se mettre à produire de l'insuline en grande quantité jusqu'à s'épuiser et ne plus en sécréter suffisamment. L'âge moyen du diagnostic est d'environ soixante-cinq ans (14).

Le traitement du diabète de type 2 repose en première intention sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Si ces mesures ne permettent pas d'atteindre un équilibre glycémique, les traitements médicamenteux mis en place sont dans un premier temps, des antidiabétiques oraux en monothérapie. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, nous pouvons voir des bithérapies et trithérapies qui peuvent être associées à de l'insuline. Les recommandations de prescription d'une insulinothérapie dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 2 sont d'associer à une monothérapie ou une bithérapie, une insuline intermédiaire NPH au coucher ou un analogue d'insuline lente s'il y a un risque

d'hypoglycémie nocturne. Si cela n'est pas suffisant, il sera possible d'intensifier l'insulinothérapie avec l'instauration d'un schéma basal/bolus avec une insuline ou un analogue d'action lente et une insuline ou un analogue d'action rapide ou ultrarapide, ou encore l'instauration de une à trois injections quotidiennes de mélanges d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente (15).

#### 1.2.1.3 Diabète gestationnel

Selon l'OMS, « Le diabète gestationnel se caractérise par la survenue, au cours de la grossesse, d'une hyperglycémie, c'est-à-dire d'une élévation de la concentration de glucose dans le sang au-dessus des valeurs normales, mais à des valeurs inférieures à celles conduisant à poser le diagnostic de diabète » (12).

Le traitement du diabète gestationnel consiste en une autosurveillance glycémique, une prise en charge diététique, une activité physique régulière et une insulinothérapie à adapter aux profils glycémiques si les mesures précédentes mises œuvrées pendant sept à dix jours ne permettent pas d'atteindre les objectifs glycémiques(16). Cette insulinothérapie comprend des injections d'insuline rapide avant chaque repas si les glycémies post-prandiales sont élevées. S'il existe une hyperglycémie au réveil, des injections d'insuline d'action intermédiaire peuvent être réalisées (17).

#### 1.2.2 Utilisation à l'hôpital

A l'hôpital, l'insuline peut être prescrite pour des patients diabétiques atteints de diabète de type 1 ou 2, mais nous retrouvons aussi des prescriptions d'insuline chez des patients qui ne présentent pas de diabète. En effet, les hyperglycémies peuvent être fréquentes lors d'hospitalisations. Différents facteurs peuvent mener à des hyperglycémies comme les traitements par corticoïdes et vasopresseurs, la nutrition entérale et parentérale, l'immobilisation, le stress ou la prise alimentaire aléatoire (18).

L'insuline est le traitement de choix des hyperglycémies, elle peut être administrée par voie intraveineuse, en général dans les services de soins critiques, et par voie sous-cutanée dans les services de soins conventionnels.

Les antidiabétiques oraux ne sont pas recommandés pour les patients hospitalisés sauf pour les patients stables avec une alimentation et une activité physique compatible avec ces traitements (19).

#### 1.2.2.1 Insulinothérapie par voie intraveineuse

L'insuline est administrée par voie intraveineuse dans les services de soins critiques, généralement pour des patients qui ne s'alimentent pas. L'avantage de cette voie d'administration est que des ajustements de posologie en fonction des besoins des patients peuvent être effectués avec un délai d'action rapide.

Les administrations d'insuline par voie intraveineuse sont protocolisées pour définir les débits de perfusion en fonction des glycémies et des doses d'insuline.

Lorsque les patients peuvent s'alimenter, un relai de la voie intraveineuse par la voie sous-cutanée est effectué (19).

#### 1.2.2.2 Insulinothérapie par voie sous-cutanée

Les patients qui étaient traités par de l'insuline avant leur hospitalisation, peuvent conserver le même schéma d'administration, mais des changements peuvent être opérés selon les situations.

Les recommandations pour l'insulinothérapie par voie sous-cutanée pour les patients diabétiques et les patients non diabétiques qui présentent une hyperglycémie, sont de suivre un schéma basal/bolus, avec des doses de correction d'insuline de courte durée d'action. La seule administration de doses de correction en cas d'hyperglycémie n'est pas recommandée (19).

### 1.3 Les insulines

#### 1.3.1 Généralités :

La structure de l'insuline est composée de deux chaînes A et B d'acides aminés. La chaîne A se compose de vingt et un acides aminés et la chaîne B de trente et un acides aminés. Ces deux chaînes sont reliées par deux ponts disulfures et un troisième pont disulfure intra chaîne se situe sur la chaîne A (10).

#### 1.3.2 Les types d'insuline :

Il existe deux types d'insuline : les insulines humaines et les analogues de l'insuline humaine.

### 1.3.2.1 Les insulines humaines

Ces insulines sont produites par génie génétique à partir du gène codant pour les chaînes A et B de l'insuline humaine. Afin de moduler sa cinétique, l'insuline humaine peut être associée à des concentrations variables de zinc ou de protamine (20).

### 1.3.2.2 Les analogues d'insuline

Les analogues d'insulines sont obtenus par génie génétique, leur cinétique est modifiée en remplaçant un ou plusieurs acides aminés de la séquence du gène codant pour l'insuline humaine. Ainsi, des insulines d'action rapide ou lente peuvent être obtenues (21).

### 1.3.2.3 Les insulines d'action rapide

Les insulines d'action rapide ont des délais d'action de l'ordre de quelques minutes et sont utilisées pour réguler la glycémie post-prandiale. Elles permettent de mimer la sécrétion physiologique d'insuline induite par les repas, et sont donc injectées au moment des repas (22).

#### 1.3.2.3.1 Insuline humaine d'action rapide

Lorsque son injection se fait par voie sous-cutanée, l'activité de l'insuline est observée après trente minutes et dure environ cinq à sept heures. Elle varie selon les individus (20).

#### 1.3.2.3.2 Analogues d'insuline rapide

Les changements d'acides aminés sur la séquence de l'insuline humaine engendrent une dissociation plus rapide par voie sous-cutanée, ce qui entraîne l'apparition du pic d'activité plus précocement.

##### 1.3.2.3.2.1 Insuline Asparte

L'insuline Asparte est obtenue par substitution sur la chaîne B de l'insuline, de la proline en position 28. L'insuline Asparte ne peut être administrée que par voie sous-cutanée. Après l'injection, son activité est observée après seulement quelques minutes, elle est maximale au bout d'une heure. Cette activité est effective pendant trois à quatre heures environ, mais peut varier selon les individus (20).

##### 1.3.2.3.2.2 Insuline Lispro

L'insuline Lispro est obtenue en modifiant l'extrémité de la chaîne B de l'insuline humaine, par inversion des résidus lysine et proline en position 28 et 29. L'insuline Lispro ne peut être administrée que par voie sous-cutanée. Son activité apparaît après quelques

minutes suite à l'injection sous-cutanée. Cette activité est effective pendant trois à quatre heures selon les individus et est maximale après une heure (20).

#### 1.3.2.3.2.3 Insuline Glulisine

L'insuline glulisine est obtenue en remplaçant sur la chaîne B de l'insuline humaine, l'asparagine en position 3 par la lysine et la lysine en position en 29 par l'acide glutamique (23).

Selon le RCP, l'insuline glulisine est absorbée deux fois plus rapidement que l'insuline humaine et la concentration maximale est deux fois plus importante (24).

#### 1.3.2.4 Les analogues d'insulines d'action lente

Les insulines d'action lente et d'action intermédiaire qui seront vues dans une autre partie, permettent de couvrir les besoins en insuline interprandiaux avec des durées d'action allant de douze à vingt-quatre heures (22).

##### 1.3.2.4.1 Insuline glargine

L'insuline glargine est obtenue en ajoutant sur la chaîne B de l'insuline humaine une arginine en positions 31 et 32, et en remplaçant l'asparagine en position 21 de la chaîne A par une glycine. Lorsqu'elle est injectée par voie sous-cutanée, l'insuline glargine précipite, son activité apparaît après quatre heures. Il n'y a pas de pic de concentration et elle est active pendant environ vingt-quatre heures, mais cela peut varier selon les individus (20).

##### 1.3.2.4.2 Insuline Détémir

L'insuline détémir est obtenue en supprimant de la chaîne B la thréonine en position 30, et par acylation de la lysine en position 29 de la même chaîne, avec l'acide myristique. La durée d'action de l'insuline détémir est d'environ vingt-quatre heures et peut être variable selon les individus (25).

#### 1.3.2.5 Les analogues d'insulines d'action ultra-longue

##### 1.3.2.5.1 Insuline Dégludec

L'insuline Dégludec est obtenue à partir de l'insuline humaine en éliminant de la chaîne B, la thréonine en position 30, et en acylant la lysine en position 29 avec un acide hexadécandioïque. Cela permet d'obtenir des multi-hexamères qui forment des dépôts solubles et qui permettent une absorption lente de l'insuline. Sa durée d'action est de quarante-deux heures (26).

#### 1.3.2.6 Insuline d'action intermédiaire NPH

L'insuline NPH, est une insuline humaine produite par génie génétique et dont les préparations contiennent du zinc et de la protamine. Cette insuline agit entre une et deux heures après l'injection. L'effet maximal de l'insuline NPH s'observe entre quatre et six heures, et dure entre dix et quatorze heures environ (27).

#### 1.3.2.7 Les insulines mixtes

Ce sont des mélanges d'insuline d'action intermédiaire et d'action rapide qui permettent de diminuer le nombre d'injection. Il existe des mélanges d'insuline humaine et des mélanges d'analogues (28).

### 1.3.3 Les spécialités d'insuline disponibles

#### 1.3.3.1 Les laboratoires commercialisant de l'insuline

En France, trois laboratoires commercialisent de l'insuline : Lilly, Novonordisk et Sanofi (29).

### 1.3.3.2 Les spécialités d'insuline commercialisées (29)

Tableau 1 : Les spécialités d'insuline commercialisées

Type d'insuline	DCI	Spécialité	Laboratoire
Insuline d'action rapide	Insuline humaine	Umuline®Rapide	Lilly
		Actrapid®	Novonordisk
Analogues d'insuline d'action rapide	Asparte	Fiasp®	Novonordisk
		NovoRapid®	Novonordisk
	Lispro	Humalog®	Lilly
	Glulisine	Apidra®	Sanofi Aventis
Analogues d'insuline d'action lente	Glargine	Lantus®	Sanofi Aventis
		Toujéo®	Sanofi Aventis
		Abasaglar®	Lilly
	Détémir	Lévémir®	Novonordisk
Analogue d'insuline d'action ultra-lente	Dégludec	Tresiba®	Novonordisk
Insuline d'action intermédiaire	Insuline humaine	Insulatard®	Novonordisk
	Insuline Isophane	Umuline® NPH	Lilly
Mélanges d'insulines			
Analogues d'insuline d'action rapide + Insuline d'action intermédiaire	Insuline Aspart soluble / Insuline Aspart Protamine	Novomix® 30 Novomix® 50 Novomix® 70	Novonordisk
	Insuline Lispro soluble / Insuline Lispro Protamine	Humalog® mix 25 Humalog® mix 50	Lilly

Insuline rapide +	Insuline Humaine /	Mixtard® 30	Novonordisk
	Insuline Isophane		
Insuline d'action intermédiaire	Insuline Humaine /	Umuline® Profil 30	Lilly
	Insuline Isophane		

### 1.3.4 Les conditionnements et moyens d'administration

Dans cette partie, nous ne nous ferons qu'une présentation des conditionnements et moyens d'administration de l'insuline. Les avantages, inconvénients et risques associés seront abordés dans les parties 2.2 et 2.3.

#### 1.3.4.1 Flacons et seringues

Les insulines peuvent être conditionnées dans des flacons de dix millilitres à une concentration de 100UI/ml. L'insuline en flacon doit donc être administrée avec une seringue. Les seringues utilisées peuvent avoir un volume de 0,3 ml pour 30 unités, ou de 0,5 ml pour 50 unités ou de 1 ml pour 100 unités (30).

##### 1.3.4.1.1 Spécialités disponibles en flacon

Les spécialités disponibles sur le marché, conditionnées en flacons sont : Fiasp®, NovoRapid®, Humalog®, Apidra®, Umuline® rapide, Actrapid®, Insulatard®, Umuline® NPH, Lantus®, Mixtard®, Umuline® Profil 30 (29).

#### 1.3.4.2 Les cartouches

Les cartouches contiennent trois millilitres d'insuline et ont une concentration de 100 UI/ml. Elles sont destinées à être insérées dans des stylos rechargeables ou des pompes à insuline (29).

##### 1.3.4.2.1 Spécialités disponibles en cartouche

Les spécialités disponibles sur le marché, conditionnées en cartouches sont : Fiasp®, NovoRapid®, Humalog®, Apidra®, Umuline® rapide, Actrapid®, Insulatard®, Umuline® NPH, Lévémir®, Lantus®, Abasaglar®, Tresiba®, Novomix® 30, Humalog® Mix 25, Humalog® Mix 50, Umuline® Profil 30 (29).

### 1.3.4.3 Les stylos

Les stylos sont des moyens d'administration conçus pour réaliser des auto-administrations sous-cutanées d'insuline par les patients. Il s'agit d'une combinaison d'un flacon et d'une seringue. En effet, ils se composent d'une cartouche d'insuline, d'une aiguille, d'un piston, d'une bague de dosage, d'un bouton d'injection et d'une fenêtre de dose permettant de voir la dose qui va être injectée.

Ces stylos peuvent être jetables ou rechargeables (31).

#### 1.3.4.3.1 Les stylos jetables préremplis

Les stylos jetables sont commercialisés remplis et une fois la cartouche vidée, ils sont à jeter (29).

##### 1.3.4.3.1.1 Les spécialités disponibles en stylos jetables (29)

Tableau 2 : Les spécialités disponibles en stylos jetables

Stylos	Concentration d'insuline	Dose injectable	Intervalle de dose
Fiasp Flextouch(32)	100 U/ml	1 à 80 U	1 U
NovoRapid FlexPen(33)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Humalog KwikPen(34)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Humalog KwikPen(35)	200 U/ml	1 à 60 U	1 U
Humalog KwikPen Junior	100 U/ml	0 à 30 U	0,5 U
Apidra SoloSTAR(36)	100 U/ml	1 à 80 U	1 U
Insulatard NPH InnoLet(37)	100 U/ml	1 à 50 U	1 U
Insulatard FlexPen(37)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Umuline NPH KwikPen(38)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U

Levemir InnoLet(39)	100 U/ml	1 à 50 U	1 U
Levemir FlexPen(39)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Lantus SoloSTAR(40)	100 U/ml	Information non disponible dans le RCP	Information non disponible dans le RCP
Toujéo SoloSTAR	300 U/ml	1 à 80 U	1 U
Toujéo DoubleStar	300 U/ml	2 à 160 U	2 U
Abasaglar Kwikpen	100 U/ml	1 à 80 U	1U
Tresiba FlexTouch(41)	200 U/ml	2 à 160 U	2U
Novomix 30 FlexPen(42)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Novomix 50 FlexPen(42)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Novomix 70 FlexPen(42)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Humalog Mix25 KwikPen(43)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Humalog Mix50 KwikPen(43)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U
Umuline Profil 30 KwikPen(44)	100 U/ml	1 à 60 U	1 U

#### 1.3.4.3.2 Les stylos rechargeables

Ces stylos ne sont pas commercialisés prêts à l'emploi. En effet, ils nécessitent que soit insérée une cartouche d'insuline. Lorsque la cartouche est terminée, une nouvelle cartouche doit être insérée et le stylo peut alors être réutilisé et ce pendant plusieurs années (30).

## 2 Utilisation des stylos d'insuline à l'hôpital et contexte de travail

### 2.1 Règles de bon usage

Afin d'éviter les erreurs d'administration et les accidents liés aux injections de médicaments avec des stylos injecteurs, il existe des règles de bon usage. En effet, suite à des accidents d'exposition au sang (AES) de personnels soignants dans des établissements de santé, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a publié le 15 septembre 2004 des recommandations de bon usage des stylos injecteurs de médicaments. Ces recommandations précisent qu'un stylo ne doit être utilisé que pour un patient unique et pour réaliser des auto-administrations. Ainsi, pour les injections réalisées par le personnel soignant, il est recommandé d'utiliser des seringues. L'utilisation de stylo n'est possible que s'il n'existe pas d'autres présentations disponibles. Dans ce cas, il est précisé que le stylo ne peut être utilisé que pour un seul et unique patient et qu'il doit être étiqueté avec l'identification de ce dernier. De plus, le personnel soignant ne doit pas recapuchonner l'aiguille après son utilisation (45).

Le 18 juin 2007, suite à l'arrivée de nouveaux types d'aiguilles sécurisées pour des stylos à insuline, l'AFSSAPS a réactualisé ses recommandations. En effet, elle précise que si le personnel soignant doit utiliser des stylos injecteurs de médicaments, il doit privilégier les stylos jetables plutôt que les stylos rechargeables. De plus, des aiguilles de sécurité doivent être utilisées et si cela n'est pas possible, l'administration doit être réalisée avec une seringue qui ne doit pas être recapuchonnée suite à l'injection et qui doit être éliminée dans des conteneurs pour objets piquants et tranchants. Si il n'existe pas d'alternative à l'utilisation de stylos, le personnel soignant peut utiliser un stylo sans aiguille de sécurité uniquement s'il a reçu une formation, et il ne doit pas recapuchonner l'aiguille souillée (46).

Ces recommandations ont été reprises par la COMEDIMS des HCL en mai 2018 qui ont pu être consultées lors de notre stage à l'Hôpital de la Croix Rousse.

#### 2.1.1 Stockage et conservation

Avant ouverture, les stylos d'insuline se conservent au réfrigérateur entre 4 et 8 °C jusqu'à leur date de péremption. Une fois sortis du réfrigérateur pour être utilisés, ils peuvent être conservés à température ambiante pendant un mois (47).

L'insuline ne doit pas être exposée à des températures extrêmes, il est donc précisé dans le document de la COMEDIMS qu'elle ne doit pas être stockée derrière une vitre où les températures peuvent être élevées et qu'elle ne doit pas non plus être congelée.

### 2.1.2 Etiquetage

Les stylos étant destinés à être utilisés pour un seul patient, ils doivent être étiquetés. L'étiquette doit comporter leur identification. En outre, lorsqu'un stylo est sorti du frigo, la date d'ouverture ou la date limite d'utilisation doit être inscrite par le personnel soignant. L'étiquette et la date doivent être apposées sur le corps du stylo et non pas sur le capuchon.

### 2.1.3 Préparation/administration

Pour la préparation de l'injection, il faut dans un premier temps lire puis vérifier la prescription, s'assurer de l'adéquation entre l'insuline prescrite et le stylo sorti, les données inscrites sur l'étiquette du stylo et le patient à qui l'injection est destinée, et vérifier la concentration de l'insuline contenue par le stylo. Avant de l'injecter, il faut purger l'aiguille avec une ou deux unités d'insuline puis régler la dose prescrite. Il est précisé que si la quantité d'insuline dans le stylo n'est pas suffisante pour l'injection, il faut prendre un nouveau stylo. Après ces vérifications, l'injection peut être effectuée.

Il est indiqué dans le document de la COMEDIMS que si le stylo se bloque au moment de l'injection, il faut dépiquer le patient, remettre la molette à 0, changer d'aiguille et la purger, puis régler la dose prescrite et réaliser l'injection. Si la purge ne se fait pas, l'opérateur devra jeter le stylo et en prendre un nouveau.

## 2.2 Flaçon : Avantages et inconvénients

### 2.2.1 Avantages

#### 2.2.1.1 Précision de l'injection

Une étude a comparé la précision des injections d'insuline avec des stylos ou avec des seringues chez des enfants atteints de diabète de type 1. Cette étude a montré qu'il y avait une plus grande précision des doses injectées inférieures à 5 U avec les stylos. Cependant, il semblerait que pour des doses supérieures à 5 U, la précision des seringues augmenterait. Ainsi, la précision entre les doses injectées par des stylos ou des seringues, pour des doses supérieures à 5 U, est similaire et ne permet pas d'orienter un choix entre les stylos ou des flacons avec des seringues (48).

### 2.2.2 Inconvénients

#### 2.2.2.1 Inconvénients pour les patients

Pour les patients, l'utilisation de flacons et de seringues pour l'administration d'insuline présentent des inconvénients. En effet, les injections au moyen de seringues peuvent se révéler impressionnantes pour les patients qui ont peur des piqûres, de plus, il existe un risque d'erreur de dosage lié à une faible précision des patients lors de la préparation des doses à injecter. En outre, ce dispositif d'administration peut être difficile à accepter socialement pour les patients et les modalités de conservation et de transport peuvent être un frein à leur utilisation. Il est à noter que le temps de formation à l'utilisation des seringues est long, que ce soit pour les patients et pour le personnel soignant (49).

Ces inconvénients concourent à diminuer la qualité de vie des patients, et donc, à diminuer l'adhésion aux traitements, ceci ayant pour conséquence un déséquilibre des glycémies et de leur diabète.

#### 2.2.2.2 Inconvénients pour les soignants

Pour les soignants, il existe plusieurs inconvénients à utiliser des seringues et des flacons. En effet, l'Institute For Safe Medication Practices (ISMP), rapporte des erreurs de manipulation des seringues, des erreurs liées à une mauvaise compréhension des étiquettes sur les flacons ou à une confusion entre les unités : U et millilitres. Par exemple, l'ISMP rapporte des erreurs liées à la mauvaise compréhension des étiquettes sur les flacons sur lesquelles est inscrit U-100 qui représente la concentration en insuline et non la quantité d'insuline contenue par le flacon soit 100 U par flacon, ceci ayant mené à des surdosages (50).

De plus, la préparation des doses avec des seringues prendrait plus de temps aux infirmières qu'avec des stylos (51).

## 2.3 Stylos : Avantages/inconvénients

### 2.3.1 Avantages

#### 2.3.1.1 Précision de l'injection

Selon une l'étude comparant la précision des injections d'insuline avec des stylos ou avec des flacons chez des enfants atteints de diabète de type 1, il y aurait moins d'erreurs de dosage de l'insuline basale avec des stylos qu'avec des seringues. Les doses d'insuline inférieures à 5U seraient plus précises et justes avec les stylos qu'avec les flacons. Ainsi, ils précisent que pour des doses comprises entre 2 et 5 U, il serait plus judicieux d'utiliser des stylos, mais que pour des doses supérieures à 5 U, les deux dispositifs ont des précisions similaires et que le choix du stylo ou des seringues revient au patient (48).

#### 2.3.1.2 Avantages pour les soignants

Une étude sur la satisfaction des personnels infirmiers à l'utilisation des stylos ou des seringues pour l'administration d'insuline pour des patients hospitalisés a montré que 80 % d'entre eux considèrent que les stylos sont plus pratiques et plus simples à utiliser. De plus, cette étude a montré qu'il n'y avait pas eu dans cet hôpital, de personnels infirmiers qui s'étaient blessés en réalisant une injection avec des aiguilles de sécurité sur les stylos. En outre, pour 70 % des répondants, la préparation des doses et les injections avec des stylos sont plus rapides qu'avec les flacons et les seringues. Ainsi, à travers cette étude, nous constatons que les soignants qui réalisent les injections d'insuline préfèrent les stylos aux flacons car ils trouvent la réalisation des injections plus simple et pratique, et que celles-ci sont réalisées plus rapidement qu'avec des seringues et des flacons. Cependant, seulement 39 % des personnels infirmiers interrogés ont répondu qu'ils se sentaient plus confiants à injecter la bonne dose avec des stylos, et que seuls 45% se sentaient plus à l'aise à injecter l'insuline avec un stylos plutôt qu'avec une seringue.

Dans cette même étude, la charge de travail liée aux injections d'insuline avec des seringues ou des stylos a également été évaluée et comparée. Pour les patients qui ne s'étaient jamais injectés de l'insuline, l'apprentissage de l'injection avec un stylo était plus rapide qu'avec une seringue. Pour les patients qui savaient déjà réaliser les injections, le temps d'apprentissage était quasiment le même quel que soit la méthode (51).

Dans une autre étude, la satisfaction de médecins concernant l'utilisation des stylos d'insuline a montré qu'ils considéraient que l'utilisation de stylos était une meilleure méthode que les flacons et les seringues. En effet, ils ont trouvé que les patients étaient plus confiants pour réaliser leurs injections, et que cela permettait une éducation des patients à s'injecter de l'insuline plus facile et plus rapide (52).

De même, une étude sur les pratiques d'infirmières à domicile a montré qu'elles passaient moins de temps chez les patients à qui elles administraient de l'insuline avec des stylos, et que cela avait comme incidence de réduire les coûts de leurs interventions à domicile, donc une réduction des coûts et des dépenses de santé (53).

### 2.3.1.3 Avantages pour les patients

#### 2.3.1.3.1 En ambulatoire

Les stylos ont été développés pour pallier les inconvénients liés à l'utilisation de seringues et de flacons par les patients. En effet, de nombreuses études ont montré que l'utilisation de stylos pour réaliser les injections d'insuline permettait au patient d'avoir une meilleure acceptation de sa pathologie et de son traitement. Cette meilleure acceptation est due au fait que les stylos sont plus simples d'utilisation, les préparations des doses à injecter sont plus simples à réaliser, et donc les doses injectées sont plus précises. De plus, il semblerait que les injections avec les stylos soient moins douloureuses qu'avec des seringues. Tout cela concourt donc à améliorer la qualité de vie et l'adhésion des patients à leurs traitements.

Cependant, il faut que le dispositif d'administration soit adapté et soit choisi par le patient lui-même. Les enfants et les adolescents préfèrent les stylos car ils sont plus simples à transporter et sont plus discrets ce qui leur permet de mieux accepter leur traitement (48).

En outre, les fenêtres de visualisation de la dose sont plus visibles que les graduations sur les seringues, ce qui permet aux patients qui ont des problèmes de vue de mieux voir les doses qu'ils préparent avant de se les injecter. Il existe aussi des stylos avec des systèmes de cliques audibles lorsque le patient prépare la dose à injecter, ce qui permet de préparer la dose d'insuline sans avoir à regarder la fenêtre de visualisation de dose.

Enfin, pour les patients qui ont des problèmes de dextérité dans les mains et les doigts, les stylos sont plus simples d'utilisation (49).

Une autre étude a comparé l'adhésion thérapeutique et les coûts de santé chez des patients diabétiques de type 2 qui utilisaient des stylos ou des flacons avec des seringues. Il a été constaté qu'il n'y avait pas de différence significative sur l'adhésion thérapeutique entre les deux groupes mais que les coûts annuels de santé étaient significativement réduits avec les stylos. Ces coûts comprennent ceux liés aux hospitalisations, les coûts liés au diabète et les coûts externes, à la charge du patient. Cependant, si nous ne considérons que le prix des stylos et des seringues et flacons, les coûts s'avèrent être significativement plus élevés pour les stylos que pour les seringues et les flacons. Cela peut donc être un frein à la prescription de stylos d'insuline pour les patients qui n'ont pas d'assurance ou qui n'ont pas les moyens pour les prendre en charge (54).

Enfin, une troisième étude, contrairement à la précédente, a montré une meilleure adhésion au traitement chez les patients qui utilisent des stylos d'insuline et que cela avait pour conséquence une diminution des hypoglycémies, donc une diminution des visites aux urgences et des hospitalisations ce qui permet de réduire les coûts globaux de santé (55).

#### 2.3.1.3.2 À l'hôpital

Une étude a comparé la satisfaction de patients hospitalisés à utiliser des stylos d'insuline ou des flacons et des seringues.

Cette étude a montré que les patients qui souhaitent continuer à utiliser la même méthode d'administration après leur hospitalisation étaient plus nombreux dans le groupe stylo que dans le groupe flacon et seringue. Les patients qui utilisaient habituellement des stylos et qui se trouvaient dans le groupe seringue et flacon à l'hôpital, ont répondu qu'ils se sentaient plus à l'aise avec des stylos, qu'ils étaient plus confiants sur la dose à injecter avec des stylos et que la préparation de la dose et l'injection se faisaient plus rapidement avec les stylos. De plus, les patients qui utilisaient des seringues et des flacons avant leur hospitalisation ont également répondu qu'ils se sentaient plus confiants sur la dose à injecter avec des stylos, qu'ils étaient plus à l'aise avec des stylos pour injecter l'insuline et que la préparation de la dose et l'injection étaient plus rapides avec des stylos (56).

#### 2.3.2 Inconvénients

Un des inconvénients des stylos est que les doses maximales qui peuvent être injectées se situent entre 60 et 80 U, alors que des seringues peuvent injecter jusqu'à 100 U en une seule injection. De plus, les patients ne peuvent pas effectuer de mélanges d'insuline avec les stylos alors que les mélanges sont possibles avec les seringues et les flacons (49).

Il a également été rapporté que les stylos d'insuline pouvaient avoir plus de problèmes mécaniques liés à des malfaçons que les seringues. En effet, le cas d'une femme diabétique de soixante-huit ans a été rapporté dans la littérature. Des hyperglycémies graves ont conduit la patiente à être hospitalisée à plusieurs reprises alors qu'elle utilisait correctement ses stylos pour s'injecter de l'insuline. Les médecins se sont interrogés sur la fonctionnalité de ces derniers. Il a été découvert une anomalie au niveau du piston qui empêchait l'injection de la totalité de la dose. Même si ces événements sont rares, ils peuvent avoir des conséquences sévères sur l'état de santé des patients (57).

Dans une étude comparant la satisfaction des patients hospitalisés sur les injections réalisées avec un stylo ou une seringue, les résultats ont révélé que dans le groupe qui utilisait des stylos, il y avait plus de patients qui avaient une assurance qui leur permettait de prendre en charge les stylos d'insuline. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une des raisons pour lesquelles les patients utilisent des seringues et des flacons seraient financière et liée à une mauvaise prise en charge de leurs traitements. Cela pourrait donc montrer qu'un des inconvénients des stylos serait leur coût et la nécessité pour les patients d'avoir des assurances qui permettent d'assumer celui-ci (56).

## 2.4 Problématiques liées à l'utilisation des stylos

Dans cette partie, nous développerons les problématiques liées à l'utilisation de l'insuline et plus précisément des stylos d'insuline. Nous verrons dans un premier temps que l'insuline est un médicament dont l'utilisation présente des risques pour les patients et que par conséquent, elle nécessite de mettre en œuvre des mesures permettant de réduire ces risques. De plus, nous nous intéresserons aux erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation des stylos en milieu hospitalier et nous verrons que ces erreurs peuvent être évitées. Enfin, nous verrons que l'utilisation des stylos est à l'origine d'un gaspillage important d'insuline. Tout ceci pose la question de l'accessibilité aux soins et aux traitements dans certains pays mais également d'un point de vue environnemental.

### 2.4.1 Médicament à risque

#### 2.4.1.1 Définitions

L'arrêté du 6 avril 2011 définit les médicaments à risque comme étant « des médicaments requérant une sécurisation de la prescription, de la dispensation, de la détention, du stockage, de l'administration et un suivi thérapeutique approprié, fondés sur le respect

des données de référence afin d'éviter les erreurs pouvant avoir des conséquences graves sur la santé du patient (exemples : anticoagulants, antiarythmiques, agonistes adrénergiques IV, digitaliques IV, insuline, anticancéreux, solutions d'électrolytes concentrées..) ». Il s'agit le plus souvent de médicaments à marge thérapeutique étroite (58).

L'ISMP, quant à lui, définit un médicament à risque comme étant « des médicaments qui présentent un risque accru de causer des dommages importants aux patients lorsqu'ils sont utilisés par erreur. Bien que les erreurs puissent ou non être plus fréquentes avec ces médicaments, les conséquences d'une erreur sont clairement plus dévastatrices pour les patients ». Ces médicaments nécessitent donc de prendre des précautions lorsqu'ils sont utilisés afin de réduire les risques d'erreurs et de dommages chez les patients.

L'ISMP a établi une liste de médicaments à risque, l'insuline en fait partie, tout comme elle est présente dans la liste de l'arrêté précité (59).

#### 2.4.1.2 Risques liés à l'utilisation de l'insuline

L'insuline est un médicament à risque. Il existe plusieurs profils cinétiques, plusieurs moyens d'administrations avec des stylos injecteurs, des seringues, des pompes et des voies d'administrations qui peuvent être sous-cutanées ou intraveineuses. De plus, de nombreuses spécialités, nous en dénombrons une quarantaine, sont disponibles sur le marché avec des concentrations différentes, ce qui est une cause d'erreurs.

Par conséquent, l'utilisation de l'insuline présente des risques de sous-dosage menant à des hyperglycémies, ou de surdosages qui provoquent des hypoglycémies et des risques microbiologiques en lien avec son moyen d'administration.

##### 2.4.1.2.1 Surdosage

Le Collège National de Pharmacologie Médicale définit le surdosage comme étant « la prise (ou l'administration) de substances à une dose supérieure à celle pouvant être tolérée par l'organisme. Cette définition implique donc que le terme se réfère à des substances habituellement administrées à l'homme pour produire des effets souhaités, c'est-à-dire aux médicaments ou encore à l'alcool ». Un surdosage peut être causé par une erreur humaine, par une erreur matérielle, par exemple un dispositif d'administration non fonctionnel ou par des paramètres pharmacocinétiques propres aux patients (60).

Un surdosage est à différencier d'une intoxication qui se définit selon le Collège National de Pharmacologie Médicale, comme étant « la survenue de troubles des fonctions de l'organisme en réaction à l'absorption d'une substance étrangère, à dose toxique. »(60)

Le risque lié à un surdosage d'insuline est l'hypoglycémie qui correspond selon les critères fixés par l'American Diabetes Association (ADA), à une glycémie inférieure à 3,9 mmol/L. Elle s'accompagne de signes cliniques typiques tels que sudation, pâleur, palpitation, irritabilité, céphalées, vertiges et qui peuvent aller jusqu'aux convulsions, le coma voire le décès dans les cas les plus graves (61).

Un surdosage voire une intoxication en insuline peut avoir lieu chez un patient diabétique de type 1 ou 2 suite à une erreur de dosage ou d'une mauvaise manipulation du dispositif d'injection par exemple, mais aussi chez des patients sains suite à des tentatives de suicide, des actes criminels ou d'erreurs d'administrations chez des patients non diabétiques (62).

#### 2.4.1.2.2 Sous dosage

Le sous-dosage d'un médicament comporte moins de risque d'effets indésirables qu'un surdosage, mais il présente un risque d'inefficacité. Ainsi, un sous dosage d'insuline a pour conséquence une inefficacité du traitement et donc d'hyperglycémie et de mauvais contrôle du diabète.

#### 2.4.1.2.3 Risque microbiologique lié au système d'administration

Nous avons vu dans une partie précédente les règles relatives au bon usage des stylos d'insuline, et en particulier le fait que les stylos, en milieu hospitalier, sont destinés à être utilisés pour un unique patient. Pour cela, les stylos doivent être étiquetés au nom des patients afin d'éviter les croisements.

Ces règles s'appliquent dans l'objectif de réduire le risque microbiologique de transmission de pathologies infectieuses. Ce risque représente donc un inconvénient à l'utilisation de stylos pour injecter des médicaments. En effet, il est possible qu'un reflux de quantités macroscopiques de sang soit observé dans les cartouches de stylos ce qui peut avoir comme conséquence de transmettre des virus comme le virus de l'hépatite B ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), si le stylo est utilisé pour plusieurs patients (63).

Une étude visant à mettre en évidence les reflux de matériaux non inertes, tels que des cellules dans les cartouches de stylos d'insuline, a été menée en 1998. Il fut observé que pour 62 % des patients inclus dans l'étude, des cellules étaient présentes dans les cartouches des stylos, parmi lesquelles les chercheurs ont trouvé dans environ 32 % des stylos, des cellules squameuses et dans 58 %, des cellules épithéliales. La majorité des cellules se trouvaient dans les cartouches plutôt que dans les aiguilles. De plus, six patients utilisaient une nouvelle cartouche pour la première fois, et dans quatre de ces six cartouches, il se trouvait du matériel biologique, ce qui montre que la contamination a lieu dès la première utilisation. Cependant, les auteurs ne tirent pas de conclusion de ces observations, et suggèrent que d'autres études soient menées afin d'évaluer le temps durant lequel les cellules se trouvent dans les cartouches (64).

Une étude au Japon a été réalisée afin d'évaluer la contamination des cartouches de stylos d'insuline. Celle-ci a montré que 4,1% des cartouches analysées étaient contaminées par de l'hémoglobine (63).

En 2009, soit dix ans après ces premières observations, la FDA diffuse une alerte concernant les risques liés à l'utilisation d'un même stylo d'insuline pour plusieurs patients suite à l'exposition à ce risque de patients dans un hôpital militaire au Texas. Dans ce communiqué, l'agence annonce que suite à plusieurs incidents impliquant le partage de stylos d'insuline dans des établissements de santé, la mention « For single patient use only » (usage pour un seul patient), sera apposée sur tous les conditionnements de médicaments injectables utilisés dans le traitement du diabète, et rappelle que les stylos d'insuline ne sont destinés à être utilisés que pour un seul et unique patient en raison du risque de transmission d'agents infectieux (64).

L'incident qui a mené à la diffusion de cette alerte par la FDA concerne un hôpital militaire du Texas dans lequel il a été constaté que les stylos d'insuline étaient utilisés pour plusieurs patients uniquement en changeant les aiguilles entre les différents patients. Ces incidents ont eu lieu entre le 1<sup>er</sup> Aout 2009, date à laquelle furent introduits les stylos d'insuline dans l'hôpital et le 30 janvier 2010. Ainsi, l'hôpital a proposé de tester tous les patients exposés à ce risque, pour trois virus : VIH, l'hépatite B (VHB) et l'hépatite C (VHC). De plus, un sondage a été soumis aux infirmières afin de connaître leurs pratiques quant à l'utilisation des stylos d'insuline. Parmi les items du sondage, nous trouvons un item sur leur formation à l'injection d'insuline avec des stylos, leurs connaissances sur le

risque de contamination des cartouches contenues dans les stylos par aspiration de cellules sanguines lors des injections. Les infirmières étaient aussi interrogées sur l'étiquetage des stylos au nom des patients.

Parmi les patients testés, il n'y pas d'infection au VIH nouvellement diagnostiquée, mais des infections au VHB et VHC ont été découvertes. Même si la transmission entre patient ne peut être exclue, cette étude n'a pas permis de prouver que des patients avaient été infectés à cause des injections d'insuline réalisées avec des stylos qui ont servi pour plusieurs personnes. Cependant, dans le sondage auquel ont répondu les infirmières, 24 % affirmaient que les stylos peuvent être utilisés pour plusieurs patients. Cela montre que les règles de bonnes pratiques ne sont pas toujours appliquées, ou qu'elles ne sont pas toujours connues. Ainsi, suite à ce constat, des mesures de préventions pour éviter que de nouveaux incidents ne se produisent ont été mises en place. Elles comprennent des formations sur l'utilisation des stylos, des évaluations des pratiques et des connaissances sur les injections et un meilleur étiquetage des stylos (66).

#### 2.4.1.3 Mesures à mettre en œuvre pour limiter les risques

Afin de limiter les risques et de sécuriser l'administration des médicaments, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un guide en 2013 s'intitulant « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments ». Ce guide a pour objectifs de proposer des préconisations et des outils aux professionnels et établissements de santé afin de sécuriser l'administration des médicaments (67).

En effet, dans une fiche de ce guide qui s'intitule « Administration des médicaments à risque », des préconisations y sont décrites afin de sécuriser l'utilisation des médicaments à risque. Ce document précise que ces médicaments doivent être clairement identifiés dans le livret thérapeutique de l'établissement, et qu'un état des lieux des prescriptions, du stockage et des administrations doit être régulièrement organisé. Les professionnels qui sont amenés à prescrire ou manipuler ces médicaments doivent connaître les procédures les concernant. De plus, des protocoles doivent être établis et appliqués, les stockages et la prescription dans les unités de soin doivent être standardisés et le nombre de concentrations disponibles dans les unités de soins doit être limité. Il est aussi précisé que les échanges et les prêts entre les services ne doivent pas être autorisés et que les préparations des doses et des injections doivent se faire dans un lieu isolé des appels et conversations qui pourraient gêner dans ces tâches. Les calculs des doses pour les

médicaments à risque devraient être réalisés par les pharmaciens. Un double contrôle des doses, des programmations des pompes et des perfusions doivent être réalisés et que de manière générale, tous les produits injectables devraient être soumis à une double vérification. Enfin des audits doivent être régulièrement organisés pour évaluer les connaissances des professionnels qui manipulent ces médicaments et s'assurer de l'application des règles de bon usage (58).

#### 2.4.2 Erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation de stylos d'insuline

##### 2.4.2.1 Définition

Dans le dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse élaboré par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), l'erreur médicamenteuse est définie comme étant un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelles d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ». Il est précisé qu'une erreur médicamenteuse est une erreur qui aurait pu être évitée et qu'elle peut concerner toutes les étapes de la prise en charge du patient (68).

En 2021, une publication de l'ANSM définit une erreur médicamenteuse comme étant une erreur de dose, une erreur de voie d'administration ou une confusion faite entre deux médicaments. Les causes de ces erreurs peuvent être directement liées au médicament et à sa conception avec des conditionnements qui ne sont pas optimaux, des soucis d'étiquetage qui peuvent, par exemple, mener à des confusions entre différentes dénominations ou des problèmes liés aux informations communiquées sur le médicament. Les erreurs peuvent aussi avoir lieu au moment de la prise en charge des patients et concerner le circuit du médicament, de sa prescription jusqu'à son administration et liées à des facteurs humains ou environnementaux (69).

##### 2.4.2.2 Etat des lieux des erreurs médicamenteuses

###### 2.4.2.2.1 Généralités : erreurs médicamenteuses en France

La HAS réalise tous les ans un bilan des Evénements Indésirables Graves liés au Soins (EIGS). Ces EIGS sont déclarés à la HAS via un portail de signalement ouvert depuis mars 2017. Cinq bilans annuels ont déjà été réalisés. Depuis l'ouverture de ce portail, 4962 EIGS ont été comptabilisés au 31 décembre 2021, avec 1874 déclarations pour l'année 2021. Dans le dernier rapport publié, correspondant à l'année 2021, nous

dénombrons sur la base de déclarations, 522 EIGS liés à une erreur médicamenteuse, il s'agit de la troisième thématique d'EIGS la plus souvent impliquée sur les huit décrites dans le bilan (cas de suicides et tentatives de suicides ; erreurs médicamenteuses ; chutes de patients ; obstétriques incluant la prise en charge des parturientes ; décès inexplicables ; gestes techniques et traumatiques ; management et ressources ; défaut de diagnostic).

Les erreurs médicamenteuses sont le plus fréquemment liées à des erreurs de dose, avec 77 déclarations en 2021. Nous retrouvons ensuite les erreurs de médicaments avec 48 déclarations, des erreurs de patients au nombre de 25, 5 erreurs de modalités d'administration, 3 erreurs de moment d'administration et 2 erreurs d'omission.

La majorité des erreurs ont lieu à l'étape de l'administration avec 48 erreurs recensées, puis lors de la prescription avec 28 erreurs. Une seule erreur a été déclarée au moment de la dispensation (70).

#### 2.4.2.2.2 Erreurs médicamenteuses liées à l'insuline

##### 2.4.2.2.2.1 Généralités

Dans le rapport EIGS publié en novembre 2020 correspondant au bilan de l'année 2019, il est précisé que 75% des erreurs concernent des médicaments à risque. Sur 247 erreurs déclarées, l'insuline est impliquée dans 14 cas. Plusieurs exemples d'erreurs impliquant l'insuline sont donc décrits dans le rapport.

Le premier concerne une erreur de dose d'insuline chez un patient âgé de plus de 70 ans, hospitalisé suite à un accident vasculaire cérébral ischémique. L'erreur décrite est l'injection de 10 fois la dose prescrite d'insuline rapide par une élève infirmière sans encadrant et sans double contrôle à partir d'un flacon d'insuline de dix millilitres et de concentration 100U/ml.

Un deuxième exemple concerne une erreur d'interprétation de la valeur de mesure de la glycémie d'un patient liée à une confusion d'unité. En effet, l'infirmière rapporte à l'interne une hypoglycémie à 20mmol/L qui mène à une prescription orale de 6U d'insuline rapide pour corriger cette glycémie alors qu'il s'agissait d'une hyperglycémie à 20mg/dL. En outre, dans ce cas, une seconde erreur est commise, puisqu'il y a une mauvaise compréhension de la prescription qui ne précise pas la voie d'administration, et l'infirmière administre la dose par voie intraveineuse.

Troisièmement, une infirmière administre de l'insuline avec une aiguille à tuberculine car il n'y a pas de stylo disponible. De cela, résulte un surdosage ayant pour conséquence une hypoglycémie sévère. Cela aurait pu être évité si l'infirmière avait utilisé une seringue à insuline (71).

Aux Etats-Unis, une étude réalisée en 2014 a montré que dans 63 hôpitaux, entre 2007 et 2011, 98 000 patients par an ont consulté un service d'urgence à cause d'une mauvaise utilisation de l'insuline (72).

Entre Janvier 2008 et Juin 2009, les autorités de santé de Pennsylvanie ont recensé les erreurs médicamenteuses en lien avec l'insuline. Les erreurs ont été classées selon leur nature. Il a été observé que 24,7% des erreurs en lien avec l'insuline concernent une omission de dose, 13,9%, une erreur de médicaments, et 13% concernent une erreur de dose (73).

Concernant les erreurs de médicaments, celles-ci peuvent intervenir entre insuline dont la dénomination est proche ou dont le nom de générique est similaire, par exemple entre insuline mixte comme Humalog® 75/25 et Humulin® 70/30 (73).

De plus, l'ISMP alerte sur les similitudes entre les conditionnements de plusieurs médicaments qui ont déjà été source d'erreur. En effet, il indique que de l'insuline en IV a déjà été administrée à un patient à la place de pantoprazole en raison de la ressemblance des conditionnements. La ressemblance entre les flacons d'insuline et d'héparine a déjà été source d'erreurs, d'autant plus que les posologies de ces médicaments s'expriment tous deux en unité. Parmi les erreurs de médicaments, l'étude menée en Pennsylvanie, montre qu'elles peuvent aussi concerner des prescriptions d'insuline en IV qui sont conditionnées sous forme de poches et qui ont pu être confondues avec des poches d'antibiotique par exemple (50) (73).

Les erreurs de doses peuvent avoir plusieurs causes. Elles peuvent être liées à des prescriptions non compréhensibles, des erreurs de transcription, des erreurs d'interprétation des glycémies avec des confusions entre unités de glycémies, et des erreurs de posologies (73).

Dans les établissements de santé, selon l'étude de Pennsylvanie, 26% des erreurs de dose seraient liées au schéma d'administration par échelle mobile qui consiste à mesurer la glycémie et administrer des doses de correction adaptées à cette dernière, que le patient

soit diabétique ou non. Ainsi, lorsque ces schémas d'administration ne sont pas protocolisés ou ne sont pas prescrits de façon claire, cela peut entraîner des erreurs (73).

Des erreurs en lien avec les prescriptions manuscrites ont aussi été décrites. Même si de nos jours les prescriptions sont majoritairement informatisées, il peut arriver qu'elles soient manuscrites comme lors de pannes informatiques. Par conséquent, il convient d'être vigilant car des erreurs en lien avec l'expression des doses en unités ont été rapportées, avec par exemple l'utilisation de l'abréviation « U » qui de façon manuscrite peut être confondue avec un 0, cela pouvant entraîner l'administration de dix fois la dose prévue. De plus le « IU » pour Unité Internationale peut être confondu avec « IV » et donc entraîner une erreur de voie d'administration (73).

Par ailleurs, il est indiqué que les erreurs de doses peuvent survenir lors de la communication des valeurs de glycémies ou de doses à administrer. En effet, il a été rapporté que des confusions entre le poids du patient et la dose en unité ont mené à des erreurs (73).

Enfin, la mauvaise lecture des étiquettes présentes sur les flacons et les stylos ont été à l'origine d'erreurs. Dans les exemples décrits par les autorités de Pennsylvanie, les doses à administrer sont inscrites sur les étiquettes sous la dénomination du produit, par exemple il est inscrit « Humalog 100 unités/mL » et en dessous se trouve le nom du patient et la dose prescrite. Il est arrivé que la concentration contenue dans les flacons ou stylos, dans notre exemple « 100 unités/mL » soit confondue avec la dose à injecter. La conséquence est que des patients reçoivent une dose de 100 unités d'insuline (73) (50).

#### 2.4.2.2.2 Les erreurs avec les flacons d'insuline et les seringues

Les erreurs peuvent intervenir à toutes les étapes allant de la prescription à l'administration.

Une source d'erreur importante pour les flacons, au moment de la préparation de la dose, est liée à l'utilisation de seringues qui ne sont pas adaptées à l'insuline. En effet, des seringues à tuberculine peuvent être utilisées à la place de seringues à insuline. La différence entre ces deux seringues est que les seringues à insuline sont graduées en unités d'insuline alors que les seringues à tuberculine sont graduées tous les 0,1 mL. Le risque est donc de confondre le nombre d'unités à injecter et le volume à injecter, ou de ne pas convertir correctement les doses d'une unité à l'autre. Par exemple, en 2003, L'ISMP

rapporte que pour administrer les 6,8 unités d'insuline prescrites, une infirmière a injecté 0,68 mL d'insuline avec une seringue à tuberculine alors qu'il aurait fallu n'injecter que 0,068 mL. Par conséquent la dose injectée a été multipliée par dix (74).

L'ISMP indique également qu'au moment de la préparation de la dose à partir de flacon, pour les suspensions d'insuline, il est indispensable de remettre en suspension pour administrer la bonne dose. En effet, si la remise en suspension n'est pas effectuée avant de prélever, la concentration en insuline peut passer de 100 UI/ml à 20 UI/ml (74).

En 2013, dans son bulletin d'information, l'ISMP alerte sur les risques d'erreurs liées à l'étiquetage des flacons. En effet, des erreurs liées à une mauvaise compréhension des étiquettes ont été rapportées. Par exemple, l'inscription « U-100 » qui signifie que la concentration en insuline du flacon est de 100 UI/mL peut être comprise de façon à ce que le flacon contient 100 UI. De plus, l'ISMP rapporte que les unités mL et UI peuvent être confondues, et que des doses de 4 mL peuvent être administrées au lieu de 4 UI, car le personnel infirmier ne fait pas nécessairement la différence entre les unités et ne fait pas non plus de différence entre les seringues graduées en unités et celles graduées en mL (50).

Il est également décrit que la ressemblance entre les flacons de différentes spécialités d'insuline ou d'autres médicaments entraîne des confusions et donc des erreurs d'administration. L'exemple donné par l'ISMP est celui de l'injection de 10 mL de Lantus en IV à la place de pantoprazole car les deux flacons étaient sur le charriot de l'infirmière, décapuchonnés, et qu'une interruption dans la tâche qui était en train d'être effectuée l'a distraite et a eu comme conséquence l'administration du mauvais médicament. D'autres exemples sont donnés avec notamment des confusions entre insulines et héparines.

Une autre source d'erreur est celle de la préparation des seringues avec les doses à administrer en avance et sans les étiqueter en les laissant dans la salle de soins (50).

Aux Etats-Unis, sont commercialisés des flacons d'insuline dont la concentration est de 500 UI/mL. Ils sont commercialisés depuis 1994 mais n'avaient pas de seringues adaptées pour l'administration. Les seringues adaptées à l'administration de U-500 d'insuline n'ont été autorisées à la mise sur le marché qu'en 2016 (75).

Différentes concentrations d'insuline coexistent au sein des établissements de santé Américains, ce qui représente un risque d'erreur important qui doit être anticipé. C'est

pour cela qu'un hôpital américain, le St Vincent Indianapolis Hospital, a mis en place un certain nombre de mesures afin de sécuriser la prise en charge des patients à toutes les étapes du parcours de soin, du stockage jusqu'à l'administration (76).

Concernant la prescription, dès qu'un patient traité par de l'insuline U-500 est admis dans un service de l'hôpital, un pharmacien et un éducateur spécialisé dans le diabète interroge le patient sur les doses qu'il s'administre, quel type de seringue il utilise et sur ce qu'il lui est prescrit en ambulatoire. Cela est réalisé en amont de la prescription afin de connaître la prescription exacte du patient et de s'assurer que ce qui sera prescrit à l'hôpital correspond au traitement habituel du patient afin de limiter le risque de sur ou sous dosage et les conséquences que cela pourrait avoir pour le patient. Concernant le stockage, l'hôpital suit les recommandations de l'ISMP de séparer les flacons concentrés à 500 UI/mL des autres flacons dans des espaces de stockage différents. De plus, une étiquette avec le nom du patient est apposée sur le flacon et des fiches contenant des informations sur les calculs et conversions de doses, le stockage et le matériel à utiliser pour l'administration sont jointes au dossier du patient et sont aussi stockées avec le flacon. En outre, avant que des seringues à insuline U-500 ne soient mises sur le marché, l'ISMP recommandait de n'utiliser que des seringues à tuberculine et de ne pas utiliser de seringues pour insuline 100UI/mL afin d'éviter les confusions entre le nombre d'unités prescrites et le nombre d'unités à sélectionner sur la seringue (76) (77).

En 2013, l'ISMP donne l'exemple d'un patient qui serait traité avec de l'insuline 500 UI/mL avec une dose à administrer de 200 UI. Si le patient utilise une seringue à insuline 100 UI/mL, cette dose correspond à 40 UI pour cette seringue. Les patients ne comprenant pas la différence entre les insulines 500 UI/mL et 100 UI/mL, pensent alors que la dose qu'ils s'administrent est de 40 UI et c'est ce qu'ils communiquent au personnel soignant lorsqu'ils sont hospitalisés. Cela a donc pour conséquence un risque de sous dosage et d'hyperglycémie (77).

C'est pour cela que dans les mesures mises en place par l'hôpital américain cité précédemment, il y a l'interrogation du patient sur le matériel utilisé pour réaliser ses administrations afin de ne pas confondre les unités prescrites et les unités sur les seringues à insuline 100 UI/mL utilisées par les patients (76).

#### 2.4.2.2.2.3 Les erreurs avec les stylos

Les erreurs peuvent émaner du personnel soignant mais aussi des patients eux-mêmes. En effet, en ambulatoire, les stylos sont plus souvent utilisés que les seringues en raison de leur facilité d'utilisation. Les avantages de l'utilisation des stylos d'insuline sont cités dans la partie 2.3.1.

Cependant, leur mauvaise utilisation par les patients peut mener à des erreurs. En effet, une mauvaise technique d'administration liée à une mauvaise éducation des patients est une source fréquente d'erreur (72).

Dans les unités de soin, les flacons ont été remplacés par les stylos. Une utilisation non conforme aux recommandations des fabricants peut mener à des erreurs. Par exemple, le fait de prélever la dose à injecter directement dans le stylo avec une seringue comme cela pourrait être fait dans un flacon peut être source d'erreur de dose. Ces erreurs peuvent être en lien avec l'utilisation de seringues non adaptées aux injections d'insuline comme vu précédemment pour les flacons. Mais elles peuvent aussi être liées au fait que lorsque l'insuline est prélevée dans le stylo avec une seringue, il se forme une poche d'air d'où résulte une diminution de la dose qui sera injectée lors de la prochaine utilisation du stylo (78).

Il est aussi décrit que des stylos multidoses, qui ne contenaient pas de l'insuline mais du tériparatide pour le traitement de l'ostéoporose, ont été considérés par erreur suite à une mauvaise compréhension, comme étant des stylos unidoses. Cela a eu pour conséquence, l'injection de la totalité du contenu du stylo (78).

De la même façon que pour les flacons, les stylos contenant des suspensions d'insuline, il est nécessaire de les agiter avant leur utilisation pour remettre en suspension l'insuline afin que la dose injectée contienne bien la bonne concentration (78).

Dans les règles de bon usage des stylos d'insuline dans les services hospitaliers, il est indiqué que les stylos doivent être étiquetés au nom du patient et que l'étiquette doit être apposée sur le corps du stylo et non pas sur le capuchon. Or il est arrivé que l'étiquette soit collée sur le capuchon et qu'au moment de ranger le charriot, plusieurs stylos soient décapuchonnés. Il en a résulté que les stylos n'ont pas été recapuchonnés correctement et que les patients ont reçu le mauvais médicament (72).

De plus, jusqu'en 2000, des flacons d'insuline de 40 UI/mL et 100 UI/mL étaient présents dans les centres hospitaliers. Cependant, l'OMS a recommandé de supprimer les flacons de 40 UI/mL et de ne garder que les 100 UI/mL pour éviter tout risque de confusion (79).

En 2013, l'EMA autorise la mise sur le marché de l'insuline Dégludec TRESIBA® concentrée à 200 UI/mL et en 2014, l'insuline Lispro HUMALOG®. Ces deux insulines sont conditionnées en stylo et c'est en 2015 que la première insuline concentrée, HUMALOG KWIKPEN® 200 UI/mL est commercialisée en France (79).

Suite au référencement d'insuline à forte concentration dans un centre hospitalier, une étude a été réalisée en 2017, afin de déterminer le niveau de connaissance du personnel infirmier sur ces insulines et sur l'UI, employée pour les prescriptions et les administrations. Il ressort de cette étude que 26,4 % du personnel interrogé, a déjà été confronté à une prescription d'insuline à forte concentration et que pour 7,4 % d'entre eux, un problème en lien avec les calculs de la dose à injecter ou d'hypoglycémie a été rencontré. De plus, une mise en situation concernant le nombre d'unités à administrer avec une insuline concentrée à 100 UI/mL chez un patient qui est traité habituellement avec de l'insuline concentrée à 200 UI/mL a montré que seuls 18 % des personnes interrogées ont su répondre correctement. 35 % veulent doubler la dose et 24 % la divise par deux. Pour les 21 % restant, ils ne savent pas répondre et demande à un médecin ou à la pharmacie. Ces résultats montrent le manque de connaissance et par conséquent l'important risque d'erreur lors de la préparation des doses. En outre, 60,3 % des soignants interrogés ont indiqué ne pas utiliser d'aiguilles pour stylos à insuline et prélever directement dans le septum du stylo à l'aide d'une aiguille et d'une seringue à insuline normalement destinée à prélever dans des flacons concentrés à 100 UI/mL. En effet, en France, les insulines fortement concentrées ne sont commercialisées que sous forme de stylo pour en faciliter et sécuriser l'administration. Par conséquent, cela expose le patient à des erreurs de doses. D'autant plus que, comme il a été vu précédemment, prélever directement dans le septum du stylo avec une seringue expose au risque de former une poche d'air dans le stylo et donc de ne pas injecter la dose nécessaire (79) (78).

De plus, tout comme il existe aux Etats-Unis des flacons à insuline concentrée à 500 UI/mL, il existe aussi des stylos à insuline 500 UI/mL. Il s'agit de l'Humuline R U-500. En 2018, l'ISMP émet une alerte concernant leur utilisation non conforme aux recommandations. En effet, alors que les patients étaient habitués à utiliser des seringues

U-100 pour prélever dans les flacons U-500, lors du passage aux stylos, certains n'ayant pas compris la différence entre le nombre d'unités prescrits et les graduations des seringues, continuaient à s'administrer le nombre d'unités inscrites sur les seringues. Par exemple, un patient à qui il était prescrit 75 unités d'insuline, s'injectait la dose à l'aide d'une seringue et prélevait dans le flacon jusqu'à la graduation « 15 UI », comme lui avait expliqué son médecin. Cependant, avec le stylo, il tournait la molette jusqu'à 15 UI et donc ne s'injectait pas la totalité de la dose (80).

Des erreurs ont été décrites dans des hôpitaux qui ont décidé de supprimer les stylos d'insuline dans leurs services afin de diminuer le risque d'échange de stylos entre les patients et donc de les exposer au risque microbiologique vu dans une partie précédente (2.4.1.2.3). Il a donc été décidé de remplacer les stylos par des flacons. Des exemples d'erreurs sont décrits dans la littérature. Par exemple, une infirmière n'ayant pas suivi le protocole mis en place par son établissement concernant le fait de scanner l'étiquette du flacon qui va être utilisé, ou le double contrôle par une autre infirmière de la dose préparée qui va être administrée ou encore l'utilisation d'une seringue à insuline pour l'administration, a conduit à injecter la totalité du flacon d'insuline 100 UI/mL au lieu des 100 unités prescrites (81).

De même, pensant que les flacons d'insuline ont la même concentration que les insulines utilisées pour les perfusions, soit 1 UI/mL, une infirmière qui devait administrer 1 UI, a injecté 1 mL d'une solution d'insuline 100 UI/mL, ce qui a entraîné un surdosage de cent fois la dose (81).

### 2.4.3 Gaspillage et impact environnemental

#### 2.4.3.1 Généralités sur la consommation de médicaments en France et dans le monde

Selon le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, publié en mars 2019, qui s'intitule « Médicaments et Environnement », les médicaments qui représentent le plus gros chiffre d'affaires en 2016, concernent les maladies cardiovasculaires, le cancer, la douleur et le diabète, le diabète se trouvant à la deuxième place.

Sur le marché mondial du médicament, les Etats-Unis occupent la première place, suivis par la Chine et le Japon. Concernant l'Europe, l'Allemagne est le premier pays consommateur de médicaments en termes de chiffre d'affaires. La France est à la deuxième place.

En 2013, en France, il y aurait eu 3,1 milliards de boîtes de médicaments sur le marché, ce qui correspond à environ 48 boîtes par français et par an.

Un classement des molécules les plus vendues en France en 2013 a été établi. Le paracétamol, l'ibuprofène et la codéine en association sont les trois molécules les plus vendues en France, en nombre de boîtes. Si l'on s'intéresse aux molécules qui représentent la part la plus importante en terme de chiffre d'affaires, alors ce sont le paracétamol, le ranibizumab et l'adalimumab que l'on retrouve en tête de ce classement. L'insuline glargine figure à la huitième place dans le classement des médicaments les plus vendus exprimés en chiffre d'affaires, en revanche, elle ne figure pas dans le classement des molécules les plus vendues en nombre de boîtes (82).

#### 2.4.3.2 Généralités sur le gaspillage dans le domaine de la santé

En 2017, l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) a publié un rapport, intitulé « Tackling Wasteful Spending on Health », qui réalise un état des lieux des dépenses de santé et des sources de gaspillage dans les pays membres. Celles-ci sont analysées et des propositions de mesures pour y remédier sont formulées. Nous avons utilisé la synthèse traduite en français qui s'intitule « Lutter contre le gaspillage dans les systèmes de santé » (83) .

Parmi les différents types de gaspillages, le rapport en cite trois :

- « Le gaspillage dans le soin clinique », qui correspond aux événements indésirables évitables et donc qui engendrent des coûts supplémentaires. Nous retrouvons aussi les soins de faible valeur ajoutée qui correspondent aux soins qui sont inefficaces ou inappropriés et dont les patients n'auraient pas besoin.
- « Le gaspillage opérationnel » comprend les soins qui procurent des effets bénéfiques et qui sont nécessaires pour la prise en charge des patients mais qui ne nécessitent pas l'utilisation d'autant de ressources. Les exemples cités sont l'utilisation de moyens coûteux alors que des alternatives moins coûteuses, tout aussi efficaces et bénéfiques existent comme la prescription de médicaments génériques à la place des princeps.

Dans les gaspillages opérationnels, est aussi cité le fait de ne pas utiliser toutes les ressources disponibles et de les jeter. C'est d'ailleurs ce type de gaspillage qui nous intéresse dans notre travail.

- « Le gaspillage lié à la gouvernance », comme les gaspillages résultant de fraudes, de procédures administratives inutiles ou de corruption.

#### 2.4.3.3 Impact économique du gaspillage de produits pharmaceutiques

L'économie de la santé est l'une des plus importantes au monde car les dépenses qui en émanent représenteraient près de 10% de la production économique mondiale (84).

Dans un document publié par l'OCDE, intitulé « OECD Working Papers Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges », il est indiqué que les dépenses en produits pharmaceutiques représentaient 800 milliards de dollars en 2013. Cela représente 20 % des dépenses de santé totales (85).

Le gaspillage de médicaments est à l'origine de différents types de coûts : il y a les coûts liés à l'achat des médicaments et les coûts liés à leur élimination (86).

En 2010, dans un rapport qui s'intitule « Evaluation of the Scale, Causes and Costs of Waste Medicines » du York Health Economics Consortium et de l'Université de Londres, il est estimé qu'entre 100 et 800 millions de livres sterling de médicaments sont jetés chaque année au Royaume-Uni (87).

Dans le rapport de l'OCDE de 2017 « Tackling Wasteful Spending on Health », il est expliqué que ce gaspillage peut avoir plusieurs causes. Par exemple, le fait que les prescriptions ne soient pas régulièrement réévaluées par les médecins et pharmaciens, est à l'origine de gaspillage. La mauvaise adhésion thérapeutique des patients causée par une mauvaise communication et compréhension des traitements peut aussi impacter cette mauvaise gestion des stocks de médicaments. Toujours selon ce rapport de nombreuses études portent sur le gaspillage des produits pharmaceutiques en ambulatoire avec la comptabilisation de ce qui est recyclé et rapporté dans les pharmacies de villes, mais très peu d'études se sont intéressées à l'impact économique du gaspillage dans les établissements de santé (83).

L'OMS indique que dans les pays à revenu élevé, il y a 0,5kg/jour/lit d'hospitalisation de déchets et dans les pays à faible revenu 0,2kg/jour/lit d'hospitalisation. Ils définissent comme déchets, les déchets pathologiques, infectieux, tranchants, chimiques, pharmaceutiques avec les médicaments et vaccins, ils citent aussi les déchets cytotoxiques et radioactifs. Parmi tous ses déchets, les médicaments en représenteraient 3% (88).

En 2014, un rapport montre qu'aux Etats-Unis, le gaspillage de médicaments non périmés dans les établissements de longue durée représentaient environ deux milliards de dollars. Cet article mentionne que très souvent, des médicaments qui ne sont pas nécessaires sont prescrits et donc que la sur-prescription est à l'origine de gaspillage. L'exemple donné est celui de la sur-prescription d'antipsychotiques chez les personnes âgées atteints de démence qui sont à l'origine de nombreux effets indésirables et qui entraînent la prescription d'autres médicaments pour prendre en charge ces effets. En outre, il est aussi indiqué que dans ces établissements, le gaspillage vient du fait que lorsque l'ordonnance est modifiée, que les traitements sont interrompus ou que les patients décèdent, les médicaments qui leurs sont destinés ne peuvent pas être utilisés pour un autre résident et sont donc jetés de façon systématique (89).

#### 2.4.3.4 Coûts du gaspillage de l'insuline

Le gaspillage de l'insuline est un sujet ancien, puisqu'en 1994, une étude fut menée afin d'évaluer le gaspillage de l'insuline dans cinq hôpitaux canadiens en Ontario. Dans ces hôpitaux, l'insuline est administrée à partir de flacons. Il est précisé que dans certains services dans lesquels les patients sont hospitalisés pour de longues durées, les flacons étaient nominatifs. Les résultats sont qu'en moyenne, 34% de l'insuline est jetée et que cela représente 8000 dollars (canadiens) par an dans les hôpitaux de l'étude. Ce résultat a été extrapolé à l'ensemble des hôpitaux d'Ontario ce qui permet d'estimer ce gaspillage à 360 000 dollars par an (90).

Très peu d'études se sont intéressées à l'impact économique du gaspillage de l'insuline en milieu hospitalier. Cependant, de 2010 à 2012, une étude dans trois hôpitaux aux Etats-Unis a été menée afin d'évaluer le gaspillage et l'impact économique de la transition de stylos d'insuline d'action rapide en flacon de 3 mL et des stylos d'insuline basale en dose unitaire centralisées préparées par la pharmacie de l'hôpital à partir de flacon de 10 mL. Il a été observé que la transition des stylos d'insuline rapide vers les flacons de 3 mL a entraîné une diminution significative du gaspillage dans les trois hôpitaux. Ainsi, il a été constaté que la quantité d'insuline achetée dans ces hôpitaux a diminué de 186 633,3 UI ce qui représente une diminution de 77,6% et dont l'impact économique a été d'une économie de plus de 59 500 dollars.

En ce qui concerne la transition vers l'insuline basale, le constat est identique avec une diminution significative du gaspillage. En effet, il a été observé une diminution de

gaspillage par patient de 200,65 UI ce qui représente une économie de 72,59 dollars. La quantité totale d'insuline achetée dans les trois hôpitaux a diminué de 55 309,5 UI soit 54,7%, ce qui représente une économie de 21 373,12 dollars. De plus, cette étude a identifié les causes du gaspillage de l'insuline conditionnée en stylo. La première serait le fait d'attribuer un stylo à chaque patient à qui il est administré de l'insuline quel que soit la quantité administrée. La deuxième cause est que des stylos peuvent être sortis pour des patients diabétiques mais qui n'auront pas besoin d'insuline pendant leur hospitalisation. La dernière cause citée est le fait que les stylos soient perdus lors des transferts de patients dans d'autres services (91).

#### 2.4.3.5 Impact environnemental du gaspillage dans le domaine de la santé

Dès l'année 1977, des rapports furent publiés sur les rejets de produits pharmaceutiques dans les eaux usées.

Il semblerait que les besoins en produits pharmaceutiques et donc le gaspillage potentiel ne vont faire qu'augmenter en raison de la croissance de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie. Par exemple aux Etats-Unis, durant les dix dernières années, il a été observé une augmentation de 85% du nombre de prescriptions (92).

Une des raisons de la présence de trace ou des produits pharmaceutiques dans les eaux usées sont les habitudes d'élimination des médicaments par les foyers.

Par exemple, en 1996, une étude aux Etats-Unis a montré que parmi les personnes interrogées, il n'y avait que 1,4% des répondants qui retournaient les médicaments non-utilisés dans les pharmacies. La majorité des répondants, 54%, jetaient les médicaments à la poubelle, et 35,4% les jetaient dans les toilettes ou dans les éviers. Cette étude a également interrogé des pharmacies sur les méthodes d'élimination des médicaments et il en résulte que seuls 3% d'entre elles disposaient d'une politique d'élimination et que 68% jetaient dans les toilettes les médicaments retournés (93).

Jusqu'en 2007, aux Etats-Unis, l'élimination des déchets pharmaceutiques n'étaient pas réglementée. En effet, ce n'est qu'en 2007, qu'est publiée une directive fédérale sur les moyens d'élimination des médicaments. Celle-ci recommande aux particuliers de ne plus les jeter dans les toilettes ou les égouts pour éviter la pollution des eaux, mais plutôt de jeter les médicaments inutilisés ou périmés dans les ordures ménagères (94).

Concernant les pays Européens, une directive européenne datant de 2001 « exige que les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments inutilisés ou périmés. Les États membres s’acquittent de cette obligation en imposant aux pharmacies ou aux déchetteries d’accepter les déchets de produits pharmaceutiques » (95).

Une revue de la littérature publiée en 2011, intitulée « Disposal practices for unused medications around the world », publiée dans la revue « Environment International », a cherché à recenser les habitudes d’élimination des déchets par les foyers. Il a été conclu que la méthode la plus courante est l’élimination dans les ordures ménagères (96).

De façon plus récente, pour illustrer l’impact environnemental du gaspillage dans le domaine de la santé, nous pouvons prendre comme exemple la pandémie de COVID-19 qui fut à l’origine d’une très importante consommation de médicament, et dont il a résulté un gaspillage important des produits de santé. En effet, durant cette période, aux Etats-Unis en 2020, la vente d’antiviraux a augmenté de 78,3%, celles des hormones de 16,7% et concernant les médicaments du diabète, leur vente a augmenté de 11,5%. Or une grande quantité de ces médicaments n’est pas utilisée en raison d’une sur-prescription, d’un sur-stockage ou encore de l’inobservance des patients. L’augmentation de la vente de médicaments entraîne donc aussi un important gaspillage. Ce gaspillage étant à l’origine de rejets dans l’environnement (97).

Il a été observé durant cette période, une augmentation des rejets de médicaments et de métabolites qui n’étaient pas correctement traités (97).

La pollution des eaux usées par des produits pharmaceutiques commence dès la production des médicaments par les industriels. Pour illustrer cela, nous pouvons donner l’exemple d’une usine en Chine, où il a été mesuré des concentrations de 600 mg/L d’oxytétracycline et 9100 mg/L d’acide oxalique correspondant à des concentrations bien supérieures à celles retrouvées dans les eaux municipales traitées. De plus, d’autres études ont montré qu’aux Etats-Unis, la contamination des eaux industrielles étaient à l’origine de la pollution des eaux municipales.

D’autres sources de contamination sont les eaux usées hospitalières ou encore les eaux de décharges. En effet, lorsque les médicaments sont jetés dans les poubelles d’ordures ménagères, ils sont ensuite acheminés et stockés dans les décharges et peuvent être à l’origine de la contamination des eaux de ruissellement. De plus, des antibiotiques et des

gènes de résistances aux antibiotiques ont déjà été découverts dans les eaux souterraines des décharges (92).

Parmi les risques liés à la pollution des eaux et des sols par des produits pharmaceutiques, nous pouvons citer l'apparition d'antibiorésistance ou encore le déséquilibre de la qualité des sols notamment au niveau bactérien. La présence d'anticancéreux peut aussi être à l'origine d'un risque pour les animaux et pour l'homme en raison de leur potentiel cancérigène, mutagène et reprotoxique. Enfin la présence d'hormone dans les sols et dans l'eau est à l'origine d'une réduction de la fertilisation des poissons (98).

En plus du gaspillage des médicaments nous pouvons parler aussi du gaspillage des dispositifs utilisés pour leurs administrations et des dispositifs utilisés pour évaluer les doses à administrer. Par exemple, si nous nous intéressons aux traitements du diabète et au gaspillage qui y est associé, il faut tenir compte de l'insuline, mais aussi des stylos ou flacons qui la contiennent, des bandelettes de mesure de glycémie, et des aiguilles pour stylos ou seringues (99).

#### 2.4.3.6 Notion d'externalité négative

Une externalité négative est une « situation dans laquelle un agent économique provoque par son activité des effets négatifs sur la société » (100) .

Par conséquent, si l'on se réfère à la définition ci-dessus, le gaspillage de produits de santé est à l'origine d'un certain nombre d'externalités négatives.

D'un point de vue économique, le gaspillage des produits de santé est à l'origine d'achats plus importants qu'ils ne devraient et donc des coûts engendrés par le fait qu'il faille acheter plus que si la totalité des ressources était utilisée. Le gaspillage est aussi à l'origine de coûts d'élimination. Ces derniers étant liés au tri des déchets, à leur acheminement vers les espaces de stockage dédiés, leur entreposage et enfin leur élimination.

Ces externalités économiques se cumulent à des externalités environnementales négatives liées au cycle d'élimination des produits de santé par la pollution des sols et des eaux usées. Par exemple, le rejet d'antibiotiques dans l'environnement est à l'origine du développement de l'antibiorésistance, de déséquilibre de la qualité des sols et représente un risque pour la faune et la flore.

Plus précisément avec les stylos d'insuline, il faut tenir compte du produit en lui-même, mais aussi du dispositif d'administration qu'est le stylo. Ainsi, cela implique, les coûts et le risque pour l'environnement du fait de l'insuline elle-même mais aussi du plastique qui compose le stylo qui doit être éliminé.

#### 2.4.4 Médicament essentiel, problématique de l'accès à l'insuline dans le monde

##### 2.4.4.1 Médicament essentiel : définition

La liste des médicaments essentiels a été créée en 1977 par l'OMS. Ce sont les « médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Il s'agit des médicaments qui doivent être disponibles en permanence dans un système de santé qui fonctionne bien, sous une forme galénique appropriée, avec une qualité garantie et à un prix abordable au niveau individuel comme pour la communauté » (101).

L'OMS revoie cette liste tous les deux ans sous forme de liste modèle que les pays peuvent adapter selon leurs besoins.

L'insuline figure sur la liste des médicaments essentiels depuis 1977 (102).

##### 2.4.4.2 Généralités sur l'accès aux soins et médicaments dans le monde

Selon l'OMS, deux milliards de personnes dans le monde sont confrontées à des difficultés pour avoir accès aux médicaments. Cela représente un tiers de la population mondiale et touche plus particulièrement les pays en développement (103).

En effet, il semblerait que 87% des ventes de médicaments se fassent dans les pays industrialisés alors que la prévalence des maladies avec une forte morbidité, comme la poliomyélite ou le virus du Sida, est supérieure dans les pays du Sud (104).

Or, l'accès aux soins primaires et aux médicaments essentiels est considéré par l'OMS comme un droit fondamental.

Pour illustrer les inégalités d'accès aux médicaments, nous pouvons prendre l'exemple de médicaments vendus plus chers dans les pays en développement que dans les pays riches. En effet, l'exemple cité dans l'article « L'accès aux médicaments : un défi pour l'industrie pharmaceutique », est celui de la Lamivudine utilisé dans le traitement du VIH, qui était vendu 20% plus cher dans les pays en développement en 2000. Cette inégalité est d'autant plus marquée que les pays industrialisés disposent de systèmes d'assurance de santé qui permettent l'accès à des traitements coûteux, alors que les pays en développement n'en disposent pas en général (104).

#### 2.4.4.2.1 Accès à l'insuline dans le monde

L'étude ACCIS « Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply », publiée en 2015 aborde le problème de l'accès et de l'égalité d'accès à l'insuline dans le monde (105).

Selon ce rapport, une personne sur trois dans le monde n'aurait pas accès aux médicaments essentiels dont fait partie l'insuline.

Une des premières causes avancées est le fait que le marché est dominé par trois laboratoires que sont Eli Lilly and Company, Novo Nordisk et Sanofi.

Pour préciser ce chiffre un rapport de l'OMS intitulé « Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal » publié pour les 100 ans de la découverte de l'insuline, indique que trente millions de personnes dans le monde, qui auraient besoin d'insuline, n'y ont pas accès. Une des causes citée par le rapport de l'OMS est que les analogues d'insuline se vendent à des prix plus élevés que les insulines humaines qui sont produites à moindre coût et donc que le marché privilégierait les analogues d'insuline et ce, quel que soit le niveau de développement et de revenu des pays. Alors que, lors de la découverte de l'insuline, le brevet avait été vendu pour le prix d'un dollar canadien afin d'assurer la disponibilité et l'accès à l'insuline pour tous. Il en résulte que la demande en insuline humaine a diminué, faisant donc augmenter son prix et par conséquent limitant son accès. En outre, trois personnes sur quatre atteintes de diabète, quel que soit le type de diabète, vivent dans des pays à faible ou moyen revenu. Or, le commerce d'insuline se réalise essentiellement entre les pays d'Amérique du Nord et d'Europe (106).

De plus, depuis que le premier biosimilaire d'insuline est autorisé par l'Agence Européenne du Médicament en 2014, les biosimilaires ne représentent que 4% du marché total de l'insuline en 2020 (106).

Parmi les autres freins à l'accès à l'insuline nous retrouvons les conditions de conservation qui sont difficilement applicables dans certains pays (106).

Le prolongement des brevets, l'application de brevets à des dispositifs d'administration ou la création de nouvelles formes de propriétés intellectuelles forment un frein à l'accessibilité à l'insuline. Par exemple, les patients atteints de diabète de type 2 aux Etats-Unis et traités par insuline se voient prescrits les insulines les plus chères (106).

#### 2.4.4.2.1.1 Accès à l'insuline dans les pays à faibles et moyens revenus

Le rapport de l'OMS reprend des chiffres de différentes études concernant les prix de l'insuline dans les pays à faibles ou moyens revenus. Il a été montré qu'il y avait une grande variabilité de prix entre les analogues et les insulines humaines et que les prix des analogues sont en général plus élevés. En effet, le prix de l'insuline humaine varierait entre 0,20 et 0,63 dollars américains, et pour les analogues d'insuline, entre 0,78 et 1,73 dollars pour 40 UI (106).

Un autre moyen d'illustrer cela est d'exprimer le coût de 1000 UI d'insuline en nombre de jours de salaire des salariés avec les plus petits revenus dans ces pays. Il en résulte que les analogues d'insulines ont un coût correspondant à 6 à 8 jours de salaire dans le secteur public et 7 à 14 jours dans le secteur privé. Concernant l'insuline humaine, son coût correspondrait à 4 jours de salaire dans le secteur public et 2 à 4 jours dans le secteur privé dans les pays à faibles revenus (106).

De plus, parmi les pays à faibles ou moyens revenus dans lesquels les prix de l'insuline ont été étudiés, pour les pays dans lesquels les trois plus gros industriels ne sont pas présents, les prix de l'insuline seraient entre 21 et 33% moins importants et pour les analogues, ils seraient entre 2 et 25% moins chers (106).

Afin de rendre plus accessible l'insuline dans les pays à faibles ou moyens revenus, certains industriels dont les trois plus importants qui dominent le marché, ont créé des programmes pour en faciliter l'accès. En effet, ces programmes incluent des dons ou des baisses de prix pour des patients répondant à des critères bien précis. Des études ont montré que ces initiatives avaient un impact positif sur le contrôle de la pathologie et l'amélioration de la qualité de vie. Cependant d'autres études n'ont pas montré d'amélioration concernant l'accès à l'insuline. Par conséquent ces programmes ne sont pas la clé pour garantir l'accès aux traitements. Le meilleur moyen pour cela, serait que des programmes nationaux, incluant les systèmes d'assurance, soient initiés afin de prévenir cette pathologie et de garantir un accès universel aux traitements (106).

#### 2.4.4.2.1.2 Accès à l'insuline dans les pays à revenus élevés

Concernant le prix de l'insuline dans les pays à revenus élevés, les prix des insulines humaines et des analogues sont significativement plus élevés aux Etats-Unis que dans les autres pays (107).

Ainsi, en août 2022, pour faire face à l'inflation, le président des Etats-Unis a annoncé réduire le prix de l'insuline afin que les bénéficiaires du Medicare, le système d'assurance santé, n'aient pas à dépenser plus de 35 dollars par mois. Seulement cela ne concerne que les patients atteints de diabète de plus de 65 ans. Par conséquent de nombreux américains sont toujours limités dans l'accès à leurs traitements (107).

Le coût important de l'insuline aux Etats-Unis a donc de graves conséquences puisque celui-ci oblige de nombreux patients à limiter leur consommation d'insuline. Ainsi, en 2021, une étude fut menée aux Etats-Unis afin d'évaluer le rationnement en insuline des patients en raison de son coût. Les résultats sont les suivants : parmi les adultes traités par insuline et âgés de moins de 65 ans, 20,4% rationnent leur insuline, c'est-à-dire, sautent des doses, diminuent les doses ou n'utilisent plus d'insuline pour se soigner par manque de moyens financiers (107).

Ainsi, certains Etats ont mis en place un plafonnement des prix de l'insuline. C'est par exemple le cas dans 22 Etats où les prix de l'insuline sont compris entre 25 et 100 dollars par mois. D'autres états proposent de financer la production d'insuline (108).

Suite aux annonces du Président américain, et devant les inégalités engendrées par ces dernières, Lilly, Sanofi et Novonordisk ont également annoncé diminuer les coûts de leurs insulines afin que tous les patients, y compris ceux qui ne sont pas assurés, puissent profiter de ces diminutions de prix. Par exemple Lilly a annoncé réduire les coûts de l'insuline pour que les patients n'aient pas à déboursé plus de 35 dollars par mois. A partir de janvier 2024, Novonordisk va réduire entre 65 et 75% le prix de ces insulines. Sanofi a également annoncé réduire le prix de ces insulines. Par exemple, le coût des LANTUS® sera réduit de 78% et de l'APIDRA® de 70% (107) (108).

### **3 Contexte et objectifs de travail**

#### **3.1 Politiques des HCL**

Depuis 2018, des changements concernant les insulines référencées au livret thérapeutique des HCL furent entrepris.

En effet, afin de simplifier la prise en charge des patients nécessitant d'être traités par de l'insuline et pour sécuriser leur parcours de soin, le groupe de travail « insuline » de l'hôpital a décidé de diminuer le nombre de références d'insuline au livret thérapeutique.

Il a donc été décidé de supprimer toutes les cartouches d'insuline ainsi que les flacons, sauf ceux d'insuline rapide et ultra-rapide.

La présentation en stylo est privilégiée dans les services, tout en respectant les règles de bon usage de ces derniers.

Les insulines mixtes sont retirées, deux spécialités d'insuline glargine sont présentes avec l'ABASAGLAR® et la LANTUS®. L'utilisation des insulines concentrées est réservée aux services de diabétologie.

Enfin, un certain nombre de spécialités d'insuline a été mis en équivalence. Par exemple, l'HUMALOG® MIX 25 choisi pour être inscrit au livret thérapeutique est équivalent au NOVOMIX® 30.

De plus, la COMEDIMS et le groupe « insuline » se sont associés pour élaborer et valider des documents pour sécuriser l'utilisation de l'insuline dans les services.

Cependant, suite à ces changements en juin 2018, aucun travail immédiat n'a été effectué pour évaluer cette nouvelle politique. Par conséquent, nous ne connaissons pas l'impact de ces changements sur l'utilisation de stylos d'insuline dans les services par le personnel infirmier. La bonne application des recommandations concernant l'utilisation des insulines par le personnel soignant est inconnue et nous ne connaissons pas le devenir des stylos d'insuline lorsque les patients quittent les services.

#### **3.2 Poursuite de travaux réalisés sur le même thème**

Ce n'est qu'en 2020 qu'un premier travail a été réalisé par une étudiante en stage à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'Hôpital de la Croix Rousse. Ce travail avait pour objectifs de connaître le devenir des stylos d'insuline dans différents services et d'évaluer

si les recommandations concernant leur utilisation, leur étiquetage, les conditions de conservation et de stockage étaient respectées. Ce travail fut réalisé dans plusieurs services de l'hôpital dont le service de chirurgie transplantation dans lequel nous avons aussi réalisé notre travail et qui permettra de réaliser une comparaison des pratiques entre ces deux périodes d'observation.

Les résultats concernant le devenir des stylos étaient les suivants :

- Dans le service des urgences, pour les 26 patients ayant reçu des injections d'insuline durant leur hospitalisation, les stylos n'ont suivi que pour un patient, pour treize patients, ils n'ont pas suivi et ont été jetés et pour 8 patients, il n'y a pas eu de réponse.
- Dans le service de chirurgie transplantation, sur les 24 patients qui ont reçu de l'insuline et les 17 patients qui sont sortis du service, seul 1 patient est sorti avec son stylo, pour 12 patients, ils n'ont pas suivi et pour 3 patients il n'y a pas eu de réponse.

Les résultats concernant l'étiquetage des stylos étaient les suivants :

- Pour le service des urgences, les stylos étiquetés et non étiquetés n'ont pas été dénombrés, cependant il a été remarqué tout au long des observations que plusieurs stylos se trouvaient sur les chariots sans étiquette identifiant le patient, alors qu'ils étaient entamés. Concernant l'inscription des DLU (date limite d'utilisation), elles n'étaient inscrites que pour 5,7% des stylos.
- Dans le service de chirurgie, les constats sont les mêmes qu'aux urgences sur l'étiquetage des stylos mais 31% des stylos comportaient une DLU

Pour ce qui est du stockage, il a été observé que les stylos étaient tous mélangés entre eux, que ce soit dans le frigo ou dans les chariots lorsqu'ils sont entamés.

De plus, lors de discussions avec le personnel infirmier, des mésusages des stylos ont été rapportés, comme le fait que certains infirmiers et infirmières prélèvent l'insuline dans les stylos à l'aide de seringues à insuline 100 UI/mL. Il est aussi à noter que lors des passages dans les services, il est arrivé que des stylos soient dupliqués pour un même patient, c'est-à-dire que deux stylos identiques soient sortis et entamés pour le même patient.

Ce travail initial a donc révélé que l'utilisation des stylos d'insuline dans les services observés n'est pas optimale.

La présente thèse, tout en capitalisant sur les résultats de l'étude initiale, a pour objectif de poursuivre et préciser les observations faites en 2020 et de les approfondir, tout en les contextualisant aux évolutions récentes.

#### **4 Matériel et méthode**

Les pratiques concernant la prescription, le stockage, l'étiquetage et le devenir des stylos d'insuline de quatre unités de soins de l'hôpital de la Croix Rousse ont été étudiées entre le 1<sup>er</sup> Février 2022 et le 3 Juin 2022.

Les unités de soins concernées par l'étude sont :

- Unité de chirurgie digestive et transplantation hépatique 4A comportant 22 lits
- Unité de chirurgie digestive 4B comportant 22 lits
- Unité de hépato-gastroentérologie 5A comportant 26 lits
- Unité de hépato-gastroentérologie 5B comportant 26 lits

##### Organisation des services :

Une préparatrice en pharmacie présente dans les unités 4A et 4B, assure le renouvellement des dotations, les commandes, le rangement, le stockage et la gestion des médicaments et dispositifs médicaux dans ces deux services. Pour l'unité de soins du 5A, une infirmière référente insuline est présente. Dans les unités 5A et 5B, ce sont les infirmières qui s'occupent de commander les médicaments et de ranger les commandes.

Le 5A, est une unité dans laquelle les patients sont hospitalisés tous les quinze jours pour réaliser leurs cures de chimiothérapies, par conséquent si des patients se voient prescrits de l'insuline durant leurs hospitalisations, les stylos sont conservés dans un tiroir de la salle de soins d'une hospitalisation à l'autre, puis jetés après un mois sortis du frigo.

L'étude a consisté en un relevé des stylos d'insuline dans les chariots des infirmières, quotidien ou pluri hebdomadaire, lorsque l'emploi du temps ou les contraintes liées au poste de stage occupé, ne permettaient pas le passage quotidien dans les services.

Nous nous sommes intéressés uniquement aux stylos d'insuline ou d'insuline associée à un analogue de GLP-1, nous n'avons pas relevé les stylos d'analogue de GLP-1 indiqués dans le diabète de type 2 comme la spécialité Ozempic® . Les spécialités concernées sont : Novorapid®, Abasaglar®, Humalog®, Humalog® mix 25, Lévémir®, Tresiba®, Toujeo®, Novomix®, Umuline®, Xultophy®.

Pour se faire, les patients concernés par une prescription d'insuline étaient préalablement sélectionnés grâce à un filtre ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) sur le logiciel de prescription, cela permettait une fois dans le service d'être exhaustif dans le relevé et si des stylos n'étaient pas trouvés, d'interroger les infirmières pour savoir si les stylos

avaient été sortis du frigo et connaître leur lieu de stockage, à savoir les chambres, ou si les stylos étaient apportés par le patient lors de leur hospitalisation. Lors de la sélection des patients sur le logiciel, nous relevions dans un tableau de recueil de données leur nom, prénom, sexe, âge et le numéro de chambre, nous indiquions si le patient était diabétique, et si tel en était le cas, s'il était insulino-dépendant ou non insulino-dépendant. De plus, nous notions l'insuline prescrite, la date de prescription, si la prescription était faite suivant un protocole ou non et consultions la pancarte infirmiers pour voir si l'insuline était administrée au patient. Les patients sortis d'hospitalisation étaient aussi relevés pour pouvoir interroger les infirmières sur le devenir de leurs stylos.

Dans les unités, nous avons relevé les stylos d'insuline sortis du frigo. Nous avons vérifié qu'il n'y ait pas de divergence entre la prescription et le stylo sorti du frigo pour être administré au patient, et nous avons noté leur lieu de stockage, à savoir dans le chariot des infirmières ou dans les chambres. En outre, nous avons relevé si l'étiquette patient était présente et si les dates d'ouverture des stylos ou date limite d'utilisation étaient inscrites. Nous avons estimé le nombre d'unités restantes dans les stylos pour pouvoir compter le nombre de stylos sortis par patient, et donc le nombre total de stylos sortis des frigos pendant la période d'observation dans les services. Enfin, lorsque les patients sortaient du service parce qu'ils étaient mutés dans l'hôpital ou dans un autre établissement ou qu'ils rentraient à domicile, nous avons interrogé les infirmières sur le devenir de leurs stylos, à savoir si elles avaient fait suivre les stylos avec les patients ou s'ils étaient jetés à la poubelle.

L'ensemble des données recueillies ont été retranscrites de façon anonymisée dans un tableau Excel pour chaque unité de soin. Les numéros d'anonymat ont été construits comme suit :

- Pour le 4A et le 4B : CHI pour chirurgie, 4A/4B qui est le nom l'unité de soin et le numéro attribué au patient. Par exemple : CHI 4A 1
- Pour le 5A : HG pour hépato-gastroentérologie, 5A qui est le nom de l'unité de soin, le numéro attribué au patient et H qui indique le nombre d'hospitalisations pendant la durée d'observation . Par exemple : HG 5A 1 H2 signifie que la ligne dans le tableur Excel se rapporte à la deuxième hospitalisation de ce patient.
- Pour le 5B : HG pour hépato-gastroentérologie, 5B le nom l'unité de soin et le numéro attribué au patient. Par exemple : HG 5B 1

## 5 Résultats et discussion

### 5.1 Résultats

Les recueils de données dans les services ont eu lieu :

- Au 4A du 01/02/2022 au 25/04/2022 soit un total de 36 jours d'observation
- Au 4B du 01/02/2022 au 25/04/2022 soit un total de 36 jours d'observation
- Au 5A du 14/04/2022 au 03/06/2022 soit un total de 25 jours d'observation
- Au 5B du 12/04/2022 au 03/06/2022 soit un total de 27 jours d'observation

#### Stockage des stylos d'insuline :

Dans les quatre unités de soins, les stylos non entamés sont conservés au frigo, et les stylos sortis du frigo destinés à être administrés aux patients sont stockés dans les charriots des infirmières. Au 4A et au 5A, les stylos sont rangés en vrac ou dans des boîtes dans les charriots. Au 4B et 5B, les stylos sont rangés dans des boîtes au nom des patients dans lesquelles sont rangés tous leurs autres traitements.

Lors de nos venues au 5B, nous avons observé à deux reprises que deux stylos avaient été rangés dans des boîtes avec une étiquette portant des numéros de chambre et non les noms de patients.



Figure 1 Stockage des stylos au 4A

### Population étudiée :

Au 5A, des prescriptions d'insuline de trente-deux patients ont été relevées dont 12 pour des femmes et 20 pour des hommes. Parmi ces patients, vingt-huit étaient diabétiques dont dix-huit étaient insulino dépendants et dix n'étaient pas insulino dépendants. Au total, on dénombre donc quarante-neuf hospitalisations cumulées dans l'unité sur la période observée.

Au 5B des prescriptions d'insuline de trente-huit patients ont été observées dont 5 pour des femmes et 33 pour des hommes. Parmi ces patients, trente-quatre étaient diabétiques, vingt-cinq étaient insulino dépendants et neuf n'étaient pas insulino dépendants.

Au 4A, les prescriptions de soixante et un patients ont été relevées, 15 pour des femmes et 46 pour des hommes, parmi lesquels quarante-sept étaient diabétiques, trente-quatre étaient insulino dépendants et treize n'étaient pas insulino dépendants.

Au 4B, les prescriptions de quarante et un patients ont été relevées, 14 pour des femmes et 27 pour des hommes. Vingt-neuf patients étaient diabétiques avec quinze patients insulino dépendants et quatorze non insulino dépendants. Deux patients étaient à l'isolement pendant la période de recueil de données, par conséquent leurs stylos étant stockés dans leurs chambres, n'ont pu être relevés.

### Consommation des services en stylo d'insuline :

Au total, au 5A soixante-deux stylos ont été sortis du frigo pour vingt-sept patients et un patient avait ses stylos personnels (Tableau 3). Au 5B, cinquante stylos ont été sortis du frigo pour vingt-sept patients, cinq patients avaient leurs stylos d'insuline (Tableau 4). Au 4A, quatre-vingt-un stylos ont été sortis du frigo pour quarante-deux patients et deux patients avaient leurs stylos personnels (Tableau 5). Au 4B, soixante-deux stylos ont été sortis pour trente-quatre patients et un patient avait ses stylos personnels (Tableau 6).

Tableau 3 : Les stylos d'insuline sortis par le 5A

Nombre de stylos sortis par le service	62	100%
Nombre de Novorapid®	32	51,6%
Nombre d'Abasaglar®	19	30,6%
Nombre d'Humalog® junior	1	1,6%
Nombre de Lévémir®	6	9,7%
Nombre de Tresiba®	3	4,8%
Nombre de Xultophy®	1	1,6%

Tableau 4 : Les stylos d'insuline sortis par le 5B

Nombre de stylos sortis par le service	50	100%
Nombre de Novorapid®	29	58%
Nombre d'Abasaglar®	14	28%
Nombre de Toujeo®	7	14%

Tableau 5 : Les stylos d'insuline sortis par le 4A

Nombre de stylos sortis par le service	81	100%
Nombre de stylos sortis par un autre service	1 Novorapid®	/
Nombre de Novorapid®	48	59,3%
Nombre d'Abasaglar®	18	22,2%
Nombre de Toujeo®	3	3,7%
Nombre d'Humalog®	1	1,2%
Nombre d'Humalog® mix 25	1	1,2%
Nombre de Lévémir®	5	6,2%
Nombre de Novomix®	1	1,2%
Nombre de Tresiba®	2	2,5%
Nombre d'Umuline®	2	2,5%

Tableau 6 : Les stylos d'insuline sortis par le 4B

Nombre de stylos sortis par le service	62	100%
Nombre de stylos sortis par un autre service	4	/
Nombre de Novorapid®	40	64,5%
Nombre d'Abasaglar®	16	25,8%
Nombre de Toujeo®	5	8,1%
Nombre d'Umuline®	1	1,6%

#### Etiquetage des stylos :

Concernant l'étiquetage des stylos, nous avons relevé si les stylos étaient étiquetés aux noms des patients et si les dates d'ouverture des stylos ou les dates limite d'utilisation étaient bien inscrites sur les stylos lorsqu'ils sont sortis du frigo. Les résultats de ces observations sont rassemblés dans les tableaux 7, 8, 9 et 10. Il est à noter que lors du recueil de données au 5B, nous avons observé qu'aucun stylo d'insuline sorti du frigo n'était étiqueté durant les neuf premiers jours d'observation (du 12/04/2022 au

20/04/2022 inclus) et qu'un changement des pratiques en matière d'étiquetage s'est opéré au fur et à mesure des passages dans le service.

Tableau 7 : Etiquetage des stylos d'insuline au 5A

Nombre de stylos étiquetés	60	96,8%
Nombre de stylos non étiquetés	2	3,2%
Nombre de stylos avec DO ou DLU	47	76%
Nombre de stylos sans DO ou DLU	15	24%

Tableau 8 : Etiquetage des stylos d'insuline au 5B

Nombre de stylos étiquetés	31	62%
Nombre de stylos non étiquetés	19	38%
Nombre de stylos avec DO ou DLU	15	30%
Nombre de stylos sans DO ou DLU	35	70%

Tableau 9 : Etiquetage des stylos d'insuline au 4 A

Nombre de stylos étiquetés	75	92,6%
Nombre de stylos non étiquetés	6	7,4%
Nombre de stylos avec DO ou DLU	38	46,9%
Nombre de stylos sans DO ou DLU	43	53,1%

Tableau 10 : Etiquetage des stylos au 4B

Nombre de stylos étiquetés	59	95,2%
Nombre de stylos non étiquetés	3	4,8%
Nombre de stylos avec DO ou DLU	34	54,8%
Nombre de stylos sans DO ou DLU	28	45.1%

De plus, au 4A, nous avons retrouvé quatre stylos non étiquetés, que les infirmières nous ont restitués car étant donné le système de stockage non nominatif des stylos dans le chariot, il n'était pas possible d'identifier pour quels patients ils étaient initialement sortis.

Au 5B, nous avons observé sur deux stylos que l'étiquette était arrachée (voir photo ci-dessous)



Figure 2 : Photo d'un stylo avec étiquette arrachée sur le capuchon au 5B

### Devenir des patients et des stylos :

Dans les résultats présentés ci-dessous, pour chaque unité de soins, il existe un certain nombre de stylos d'insuline pour lesquels le devenir n'est pas disponible après la sortie des patients, car après avoir interrogé les infirmières, elles ne savaient pas nous répondre soit parce qu'il ne s'agissait pas de leurs patients, soit parce qu'il s'agissait d'une autre équipe présente lors des sorties, ou alors ce sont des sorties que nous n'avons pas relevées et nous avons constaté qu'il nous manquait les données lors de l'exploitation des résultats. Nous considérons que ces stylos ont été jetés et donc nous les comptabiliserons dans le calcul total du nombre de stylos et de la quantité d'insuline en UI gaspillée durant la période d'observation.

Lors de nos passages dans les services, lorsque nous interrogeons les infirmières sur le devenir des stylos à leur sortie, au 4A et 4B, la réponse était qu'elles faisaient suivre les stylos quand elles y pensaient mais que les stylos étaient majoritairement jetés. Au 5B, les infirmières interrogées nous ont expliqué que les stylos étaient quasiment toujours jetés, qu'elles ne les faisaient pas suivre.

Au cours des périodes d'observation, au 5A, quarante sorties ont été relevées, dont trente-sept retours à domicile et trois mutations au sein du Groupement Hospitalier Nord. Lors des sorties des patients nous avons comptabilisé vingt-trois stylos jetés à la poubelle, ce qui représente un total de 5355 Unités d'Insuline. Vingt-neuf stylos ont été conservés par le service pour pouvoir être réutilisés lors des prochaines hospitalisations des patients concernés. Aucun stylo n'a suivi les patients à leur sortie. De plus, pour huit stylos leur devenir n'est pas disponible car ils n'ont pas été retrouvés dans les chariots ou dans le tiroir des insulines conservés. Si nous considérons que les stylos dont le devenir n'est pas disponible sont jetés à la poubelle, nous comptabilisons trente et un stylos jetés soit un total de 6680 Unité d'Insuline représentant 34,26% de la quantité d'insuline sortie par l'unité.

Au 5B, lors du premier jour de recueil de données dans l'unité, les infirmières nous ont indiquées que les stylos sont systématiquement jetés à la poubelle à la sortie des patients. Trente patients ont quitté l'unité durant la période d'observation. Pour vingt-neuf patients il s'agissait de retour à domicile et un patient est décédé au cours de son hospitalisation. Lors des sorties des patients, nous avons comptabilisé vingt et un stylos jetés à la poubelle, ce qui représente un total de 4550 UI. Cinq stylos ont suivi les patients à leur sortie car

lors du passage pour le relevé dans l'unité, l'infirmière préparait les médicaments pour la journée et voyant que des patients allaient sortir elle nous disait qu'elle les leur donnerait lors de leurs sorties. Le devenir de onze stylos n'est pas disponible. Si nous considérons que les stylos pour lesquels le devenir n'est pas disponible ont été jetés à la poubelle, nous comptabilisons trente-deux stylos jetés ce qui représente un total de 7050 UI soit 47% de l'insuline sortie par l'unité de soins.

Au 4A, cinquante-quatre patients ont quitté l'unité, parmi lesquels nous comptons quarante-cinq retours à domicile, et neuf patients mutés au sein du Groupement Hospitalier Nord. Lors des sorties des patients nous avons comptabilisé trente-quatre stylos jetés à la poubelle ce qui représente 7985 UI, et quinze stylos ont suivi les patients à leur sortie. Le devenir de seize stylos n'est pas disponible. Si nous considérons que les stylos pour lesquels le devenir n'est pas disponible, sont jetés, le nombre total de stylos jeté est de cinquante, ce qui représente 11585 UI soit 46,5% de l'insuline sortie par l'unité.

Au 4B, trente-quatre patients ont quitté l'unité de soins, parmi lesquels vingt-huit sont des retours à domicile, quatre sont des mutations au sein du groupement hospitalier nord, deux sont des mutations hors groupement hospitalier nord et un patient est décédé au cours de son hospitalisation. Lors des sorties des patients, nous avons comptabilisé treize stylos jetés à la poubelle, dix stylos qui ont suivi les patients à leur sortie du service et le devenir de trente stylos n'était pas disponible. Si nous considérons que les stylos dont le devenir n'est pas disponible sont jetés, le nombre total de stylos jetés s'élève à quarante-trois, ce qui représente 7325 UI soit 39,4% de l'insuline sortie par l'unité.

Le détail des stylos jetés sans tenir compte des stylos dont le devenir n'est pas disponible dans chacune des unités de soins est présenté dans les tableaux 11, 12, 13 et 14.

Tableau 11 : Détail des stylos jetés par le 5A

Novorapid®	14
Abasaglar®	6
Lévémir®	2
Xultophy®	1
Total	23

Tableau 12 : Détail des stylos jetés par le 5B

Novorapid®	13
Abasaglar®	7
Toujéo®	1
Total	21

Tableau 13 : Détail des stylos jetés par le 4A

Novorapid®	22
Abasaglar®	4
Toujéo®	1
Humalog®	1
Humalog® mix 25	1
Lévémir®	3
Trésiba®	1
Umuline®	1
Total	34

Tableau 14 : Détail des stylos jetés par le 4B

Novorapid®	11
Abasaglar®	2
Total	13

#### Divergence entre les prescriptions et les stylos sortis :

Au 4A, nous avons observé deux divergences entre les prescriptions d'insuline et les stylos sortis par les infirmières. En effet, nous avons relevé la prescription d'Humalog® et avons trouvé un stylo d'Umuline® et nous avons trouvé un stylo de Lantus® sorti pour un patient alors qu'il n'était pas prescrit.

#### Discussion avec les infirmières et problème avec l'utilisation de certains stylos :

Au 5B, un infirmier nous a fait part d'un problème rencontré avec les stylos d'Abasaglar®, survenant lors de l'injection de grandes quantités d'insuline. En effet, il

semblerait que lorsque le nombre d'unités d'insuline à injecter est important, le piston se bloque, empêchant d'injecter la totalité de la dose et obligeant les infirmières à changer de stylo. Lors de cette discussion avec l'infirmier, du fait d'une surcharge de travail, celui-ci nous a fait part qu'il arrivait qu'il ne prenne pas le temps de débloquer le stylo, et que par conséquent la totalité de la dose n'était pas injectée au patient. Suite à cet échange, nous avons interrogé d'autres infirmières du service afin de savoir si ce dysfonctionnement avait été relevé par d'autres soignants, et nous avons constaté que ce problème avait déjà été rencontré par plusieurs infirmières et que selon l'une d'entre elles, lorsque le piston se bloque, cela viendrait de l'aiguille qui ne se positionne pas correctement, et qu'il suffit de changer d'aiguille pour que le piston se débloque et pour pouvoir injecter la totalité de la dose.

Lors des passages dans les services certaines questions sont revenues à plusieurs reprises :

- « Est-il possible de prélever directement dans les stylos avec des seringues car c'est quelque chose qui était fait auparavant ? »
- « Pouvons-nous utiliser un stylo pour plusieurs patients ? »
- « Devons-nous donner les stylos aux patients lors de leur sortie du service ? »

#### Stylos sortis en double pour un même patient :

Au 4A et au 4B nous avons aussi constaté que pour certains patients, les stylos étaient sortis en double, c'est-à-dire que deux mêmes stylos étaient sortis pour un patient parce que les infirmières n'avaient pas fait attention au fait qu'il y en avait déjà un de sorti pour ce patient. En effet, nous avons relevé quatre stylos au 4B et cinq stylos au 4A sortis du frigo en double. Au 5B, un stylo était sorti en double.

## 5.2 Discussion

Notre travail a eu pour objectif d'observer l'utilisation des stylos d'insuline dans quatre unités de soins de l'Hôpital de la Croix Rousse. Cela comprend le stockage, l'étiquetage et l'inscription des dates lorsque les stylos sont sortis des frigos, et leur devenir lorsque les patients quittent les services. Nous avons aussi observé comment les prescriptions étaient appliquées et donc si les stylos sortis par le personnel infirmier étaient bien ceux qui étaient prescrits. Enfin, notre travail a aussi permis au personnel infirmier de nous faire part des problèmes rencontrés avec les stylos et de nous poser des questions sur certaines conduites à tenir concernant leur utilisation.

Concernant le stockage des stylos, nous avons observé que dans deux unités de soins, les stylos sortis du frigo étaient rangés dans les chariots des infirmières en vrac au milieu des compresses, pansements et autres traitements destinés aux patients des services, sans emplacement précis. Or le guide publié par la HAS en 2013 qui s'intitule « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » préconise que les médicaments à risque, comme l'insuline, soient stockés de manière standardisée afin de limiter les risques d'erreur. En effet, cela permet d'éviter le risque d'erreur, comme il en a déjà été décrite notamment avec des flacons d'insuline qui ont été confondus avec des flacons d'héparine ou de pantoprazole en raison de la ressemblance de leur conditionnement (67) (50) (73).

De plus, selon la définition des médicaments à risque de l'arrêté du 6 avril 2011, ces médicaments, nécessitent que leur détention et leur stockage soit sécurisés (58).

Par conséquent, même si nous n'avons pas relevé d'erreur durant la période d'observation, il semble nécessaire que les règles de stockage des stylos d'insuline et autres médicaments à risque soient standardisées entre les différents services. Les modèles de stockage du 4B et du 5B pourraient être suivis, en rangeant les stylos sortis du frigo dans les charriots dans des compartiments au nom du patient avec le reste de ses traitements. Cela permettrait de ne plus avoir de médicaments mélangés entre eux ou avec les compresses et autres pansements et donc de sécuriser les pratiques.

En ce qui concerne l'étiquetage des stylos, nous avons observé une disparité entre les services, avec trois unités de soins dans lesquels plus de 90% des stylos étaient étiquetés et une unité de soin dont 38% des stylos ne présentaient pas d'étiquette. Nous avons donc observé qu'en moyenne sur tous les services, 13,4% des stylos ne présentaient pas

d'étiquette. Si l'on compare à un audit réalisé en 2016 dans un centre hospitalier où il avait été observé que près de 50% des stylos n'étaient pas étiquetés, nous pouvons dire que cette règle est plutôt bien respectée dans les quatre unités de soins étudiées (109).

Cela peut s'expliquer en partie par le fait que, parmi les quatre unités de soins, dans deux unités, une préparatrice en pharmacie est présente et s'assure du respect des règles de bon usage et rappelle ces dernières lorsqu'elle constate qu'elles ne sont pas respectées, ou lorsque de nouveaux soignants viennent intégrer le service. Dans une autre unité de soins, c'est une infirmière responsable des insulines qui s'en assure. Enfin, dans la dernière unité, il n'y a ni préparatrice, ni infirmière référente pour les insulines, ce qui pourrait expliquer les 38% de stylos non étiquetés. Or selon les règles de bon usage des stylos d'insuline reprises par la COMEDIMS des HCL, ces derniers sont destinés à un patient unique et cela nécessite d'apposer une étiquette nominative sur les corps de stylos dès leur sortie du frigo (47).

Par conséquent, en ne respectant pas cette règle d'étiquetage, et en n'ayant pas 100% des stylos étiquetés, les patients peuvent être exposés au risque de contamination microbiologique comme il a été décrit dès l'année 1998, avec la présence de cellules squameuses, de cellules épithéliales ou encore d'hémoglobine dans les cartouches des stylos. L'existence et l'exposition à ce risque notamment dans certains établissements aux Etats-Unis a d'ailleurs mené la FDA à diffuser une alerte en 2009 et à imposer d'apposer la mention « For single patient use only » sur les médicaments injectables utilisés dans le traitement du diabète. De plus, le fait de ne pas étiqueter les stylos expose au risque de se tromper de patient au moment de l'injection. En effet, le rapport de la HAS intitulé « Evénements Indésirables Graves liés au Soins », publié en 2021 fait état de 25 erreurs médicamenteuses liées à une erreur de patient au moment de l'administration (64) (65) (70).

Pour ce qui concerne l'inscription des dates, il a été observé qu'en moyenne seulement 52% des stylos comportent une date d'ouverture ou une date limite d'utilisation. Nous pouvons comparer ces résultats avec ceux du travail réalisé en 2020 dans le service de chirurgie. En 2020, 31% des stylos comportaient une DLU. Dans le même service (4A et 4B) en 2022, en moyenne, sur 50,85% des stylos étaient inscrites une DLU ou une DO. Nous notons donc une amélioration dans le respect de cette règle de bon usage.

Ces résultats sont aussi comparables à ceux d'une étude menée en 2022, dans deux services d'un centre spécialisé en santé mentale. L'objectif était d'évaluer les pratiques d'administration sous-cutanée des insulines, et notamment l'étiquetage des stylos et l'inscription de la date d'ouverture. Il s'avère que seuls 50% des stylos comportaient une date d'ouverture, avec 0% d'inscription dans un service et 80% dans le second (110).

La non inscription des dates a été observée dans tous les services, que ce soit les services avec une préparatrice ou une infirmière référente ou dans le service qui n'en dispose pas. Ainsi, cela expose au risque d'administrer de l'insuline périmée, qui a donc perdu en efficacité, et donc d'exposer les patients à un mauvais contrôle de leur glycémie.

Pour ce qui concerne le devenir des stylos lorsque les patients quittent les services, si l'on fait une moyenne des stylos jetés à la poubelle au cours de la période d'observation, environ 42% de l'insuline sortie par les services est jetée et les stylos les plus gaspillés sont ceux de Novorapid®. Le fait que ce soit l'insuline rapide qui soit la plus gaspillée pourrait s'expliquer par le fait que des prescriptions protocolisées soient faites pour des patients diabétiques insulino-dépendants mais aussi non insulino-dépendants ou non diabétiques, dans le but de corriger une hyperglycémie qui pourrait survenir durant l'hospitalisation. Ainsi, il suffit que le patient n'ait qu'un seul épisode d'hyperglycémie pour qu'un stylo de Novorapid® soit sorti afin que quelques unités sur les 300 contenues dans un stylo lui soient administrées, puis qu'à la sortie du patient, il soit jeté quasiment plein.

Le gaspillage de cette insuline est appelé « gaspillage opérationnel » dans le rapport de l'OCDE intitulé « Tackling Wasteful Spending on Health ». Il s'agit du gaspillage qui « se produit quand des soins procurant autant d'effets bénéfiques pour le patient pourraient être dispensés en utilisant moins de ressources ». C'est par exemple le cas pour des produits de santé qui ne sont pas utilisés puis qui sont jetés comme les stylos d'insuline à la sortie des services des patients (83).

Nous pouvons comparer ce chiffre de 42%, aux 34% d'insuline gaspillée par cinq hôpitaux en Ontario en 1998. En effet, 25 ans plus tard, nous remarquons que le problème du gaspillage de l'insuline est toujours d'actualité et nous pouvons dire qu'il est même plus important aujourd'hui. En 1998, lorsque l'étude a été réalisée, l'insuline utilisée dans ces hôpitaux était conditionnée en flacon alors que pour notre travail, nous nous sommes intéressés aux stylos. Ainsi, le passage des flacons vers les stylos ne semble pas permettre

de diminuer le gaspillage d'insuline. De plus, dans nos observations, nous avons constaté que ce chiffre de 34% d'insuline gaspillée est proche des 34,26% d'insuline jetée par l'unité du 5A, alors même qu'il s'agit du service dans lequel l'organisation concernant la gestion des stylos d'insuline est la plus élaborée, avec la présence d'une infirmière « référente insuline » et d'un système de conservation des stylos d'une hospitalisation sur l'autre pour les patients qui sont régulièrement hospitalisés. Par conséquent, nous remarquons que même si certains services sont conscients du problème de gaspillage des médicaments, et plus particulièrement de l'insuline, le niveau de gaspillage est comparable à celui d'il y a 25 ans.

En 2018, il a été décidé par la COMEDIMS des HCL de ne conserver les flacons uniquement pour les insulines rapides et ultra-rapides qui correspondent dans notre travail aux insulines les plus jetées par les services. Dans une étude aux Etats-Unis, réalisée dans trois hôpitaux entre 2010 et 2012, il a été observé que la transition des stylos d'insuline rapide vers les flacons de 3 mL a entraîné une diminution significative du gaspillage dans les trois hôpitaux, avec une diminution des achats d'insuline rapide de 77,6% (91).

Ainsi, comme les flacons de Novorapid® n'ont pas été supprimés du livret thérapeutique, il pourrait être intéressant d'étudier l'impact sur le gaspillage d'insuline du passage des stylos vers les flacons pour cette spécialité. Cependant cela nécessiterait la formation des équipes afin d'éviter les erreurs en lien avec l'administration au moyen de seringues, ou de mauvaise lecture ou compréhension des étiquettes comme il a été vu dans la partie 2.4.2.2.2. « Les erreurs avec les flacons d'insuline et les seringues ».

Un tel gaspillage pose une question d'ordre éthique alors que trente millions de personnes diabétiques dans le monde n'ont pas accès à l'insuline (106).

Cela pose également une question d'ordre environnemental. En effet, nous avons vu que le fait de jeter de l'insuline revient à jeter le produit pharmaceutique en lui-même mais aussi le système d'administration composé du stylo et des aiguilles. Ainsi, comme le montre l'ouvrage « Santé planétaire. Soigner le vivant pour soigner notre santé », résumé dans un article de la rubrique environnement de la Revue Prescrire, la santé humaine est impactée par la dégradation de l'environnement et le changement climatique. Par conséquent, la santé humaine et la santé planétaire sont en interrelation et donc le maintien d'un environnement sain est nécessaire pour préserver la santé humaine (111).

En outre, lors de nos passages dans les services, un problème concernant l'utilisation des stylos d'Abasaglar® qui se bloquent lors de l'injection de fortes doses nous a été rapporté. Cependant, nous avons vu dans les règles de bon usage de la COMEDIMS, que si le stylo se bloque, il suffit de dépiquer le patient, remettre la molette à 0, changer d'aiguille et la purger, puis régler la dose prescrite et réaliser l'injection. Ce n'est que si la purge ne se fait pas, qu'il est nécessaire de changer de stylo. Cela montre que les règles de bon usage ne sont pas connues de tout le personnel. De plus, tout comme pour le travail réalisé en 2020 par une étudiante, la question sur la possibilité de prélever dans les stylos avec des seringues nous a été posée, ce qui montre que cette règle n'est pas ancrée dans les connaissances et les habitudes des personnels infirmiers.

Par conséquent, les changements mis en place par la COMEDIMS en 2018 dans le but de sécuriser et simplifier la prise en charge des patients diabétiques n'ont, semble-t-il, pas contribué à améliorer les pratiques. En effet, nous avons vu que supprimer les flacons et n'utiliser que des stylos, implique d'appliquer les règles de bon usage concernant l'étiquetage et l'inscription des DO et DLU. Or, ces règles ne sont pas toujours respectées, ce qui expose aux risques d'administrer de l'insuline périmée ou d'échanger les stylos entre les patients, et donc de les exposer à un risque infectieux. Ainsi, même si nous avons vu que l'utilisation des stylos d'insuline était préférée par le personnel infirmier en raison de leur simplicité d'utilisation, elle ne permet pas de sécuriser leurs pratiques. De plus, nous avons constaté que l'utilisation quasi exclusive des stylos dans les services observés engendre un gaspillage important. Les externalités négatives qui en résultent sont, comme nous l'avons vu dans une précédente partie, d'ordre économique et environnemental avec une augmentation des coûts liés aux achats, mais aussi, une augmentation des coûts environnementaux et de leurs répercussions liées à l'élimination de l'insuline et des stylos inutilisés.



## 6 Conclusions Générales

THESE SOUTENUE PAR Mme Elodie ACRI

La mise sur le marché des premiers stylos d'insuline par le laboratoire Novo Nordisk en 1985 a simplifié et rendu plus pratique l'administration de l'insuline en soins ambulatoires. Ils ont permis une meilleure acceptation de leur traitement par les patients. L'observance et la qualité de vie ont aussi été améliorées.. Le personnel infirmier a lui aussi accueilli favorablement ces nouveaux dispositifs d'administration de l'insuline. Leur simplicité et la facilité d'emploi ont suscité un sentiment de confiance sur les doses à injecter. Près de quatre décennies plus tard, les stylos à insuline sont donc utilisés pour et par des millions de patients dans le monde.

En 2018, la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux des Hospices Civils de Lyon (HCL) a effectué des changements concernant les références d'insuline disponibles au livret thérapeutique. Ces derniers ont été accompagnés de la mise à disposition de documents concernant les règles de bon usage de l'insuline et de recommandations pour les traitements par insuline. Tout cela avait pour objectif de « sécuriser et simplifier la prise en charge des patients traités par insuline aux HCL ». L'objectif de notre travail a été d'observer et d'analyser l'emploi des stylos d'insuline ainsi que leur cycle de vie dans quatre unités de soins suite à ces changements.

Les conclusions de notre travail sont les suivantes :

Concernant les pratiques de stockage, celles-ci sont très variables d'une unité à l'autre. Étant donné que l'insuline est un médicament à risque, il apparaît nécessaire que les règles de stockage les concernant soient standardisées au niveau de tous les services afin de sécuriser les pratiques.

La règle d'étiquetage des stylos est clairement indiquée dans le document du groupe de travail « insuline » sur les règles de bon usage d'un stylo d'insuline. Il est écrit qu'un stylo était destiné à un patient, et qu'il doit être étiqueté au nom du patient. Ainsi, 100% des stylos observés auraient dû être étiquetés. Or nous avons constaté qu'en moyenne 13,4% des stylos ne l'étaient pas et que dans le service où il n'y ni préparatrice présente ni infirmière dite « référente insuline », ce chiffre atteint 38%. De plus, l'inscription des dates d'ouverture ou dates limites d'utilisation à la sortie des stylos du réfrigérateur n'est pas non plus respectée, puisqu'en moyenne seuls 52% des stylos observés en

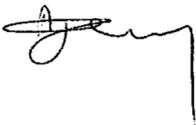
comportaient une, et ce, quel que soit le service. Par conséquent, il est important de noter que la bonne connaissance de ces documents de règles de bon usage est nécessaire et indispensable au sein de l'établissement. Cependant cela ne semble pas suffisant, puisqu'elles ne sont pas connues de tous, et aux vues de ce qui a été observé pendant ce travail, il serait judicieux que les équipes soignantes soient formées à l'importance de l'application de ces règles afin de garantir la qualité et la sécurité des soins.

Concernant le devenir des stylos des patients qui quittent les services, nous avons constaté qu'en moyenne 42% de l'insuline sortie par les services lors de l'hospitalisation, était jetée et que les stylos de Novorapid® étaient les plus utilisés mais aussi les plus gaspillés. Il est aussi apparu que faire suivre les stylos lorsque les patients quittent les services semble compliqué à mettre en place. Cela peut s'expliquer d'une part, en raison de la rapidité des transferts ou sorties, du manque de personnel, et donc de temps, qui ne permettent pas la remise des stylos aux patients sortants. Cela s'explique aussi d'autre part du fait que des stylos sont sortis pour des patients qui ne sont pas insulino-dépendants et qui n'en ont pas besoin lorsqu'ils quittent l'hôpital. Enfin, très souvent les stylos prescrits lors des hospitalisations sont différents de ceux habituellement prescrits aux patients en ville. Il n'y a donc pas d'intérêt à donner les stylos aux patients lors de leur sortie. Par conséquent, il pourrait être intéressant d'évaluer le gaspillage avec l'utilisation de flacon pour l'insuline rapide, ce qui permettrait d'ouvrir un flacon pour plusieurs patients. Cependant, cela nécessiterait de reformer les équipes soignantes afin d'éviter les erreurs qui peuvent être liées à l'utilisation de flacon à insuline.

En somme, ce travail nous a permis de mettre en lumière les difficultés qu'il y a de faire appliquer des règles de bon usage ainsi que l'importance du gaspillage des produits de santé et plus précisément de l'insuline en milieu hospitalier.

**Le Président de la thèse,**  
Nom :

JANOLY DUMENIL Audrey  
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **22 JAN. 2024**  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeur C. DUSSART **P/O** Le Directeur et par délégation  
Le Directeur adjoint  
Lars Petter JORDHEIM

## **Bibliographie :**

1. Bliss M. The History of Insulin. *Diabetes Care*. 1 déc 1993;16(Supplement\_3):4-7.
2. Fédération Française des Diabétiques. Les 90 ans de la découverte de l'insuline. [En ligne]. 2011 [cité le 20 nov 2022]. Disponible : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>
3. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE Jr. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev*. 1 oct 2020;41(5):733-55.
4. Masierek M, Nabrdalik K, Janota O, Kwiendacz H, Macherski M, Gumprecht J. The Review of Insulin Pens-Past, Present, and Look to the Future. *Front Endocrinol*. 8 mars 2022;13:827484.
5. Brown KE, Hertig JB. Determining Current Insulin Pen Use Practices and Errors in the Inpatient Setting. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 1 déc 2016;42(12):568-75.
6. Schlienger JL. La passion pour le sucre de Claude Bernard : du foie lavé à la « piqûre-diabète ». *Médecine Mal Métaboliques*. 1 sept 2020;14(5):451-7.
7. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther*. 1 juin 2020;11(6):1251-69.
8. Chast F. La découverte de l'insuline. *Ann Pharm Fr*. 1 nov 2022;80(6):782-802.
9. Schlienger JL, Blicklé JF. Les 20 ans qui suivirent la découverte de l'insuline. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2014;8(6):662-8.
10. Ryle AP, Sanger F, Smith LF, Kitai R. The disulphide bonds of insulin. *Biochem J*. août 1955;60(4):541-56.
11. Vialettes B. Arthur D. Riggs (1939–2022), l'artisan de la biosynthèse de l'insuline humaine thérapeutique. *Med Mal Metab*. mars 2023;17(2) :212-16
12. Organisation mondiale de la santé. Diabète. [En ligne]. 16 sept 2022 [cité le 20 nov 2022]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
13. Inserm. Diabète de type 1 Une maladie auto-immune de plus en plus fréquente. [En ligne]. 11 juill 2017 [cité le 20 nov 2022]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/#:~:text=Le%20traitement%20du%20diab%C3%A8te%20de,par%20des%20bact%C3%A9ries%20g%C3%A9n%C3%A9tiquement%20modifi%C3%A9es.>
14. Inserm. Diabète de type 2 Un trouble du métabolisme principalement lié au mode de vie. [En ligne]. 5 juill 2017 [cité le 20 nov 2022]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>

15. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. [En ligne]. 2013 [cité le 20 nov]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
16. CNGOF. Recommandation pour la pratique clinique Le diabète gestationnel. [En ligne]. 2010 [cité le 20 nov 2023]. Disponible : [http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC_DIABETE_2010.pdf)
17. CNGOF. Diabète et grossesse Recommandations pour la pratique clinique. [En ligne]. 1996 [cité le 20 nov 2023]. Disponible : [http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/diabete\\_1996.pdf](http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/diabete_1996.pdf)
18. Feldman-Billard S, Altman JJ. L'insulinothérapie à l'hôpital. *Prise En Charge Diabète Type 2*. 1 mai 2013;42(5):871-9.
19. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*. 1 juin 2009;32(6):1119-31.
20. Collège National de Pharmacologie Médicale. Insulines. [En ligne]. 13 mai 2022 [cité le 26 déc 2022]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/insulines>
21. Pharmacie des HUG. Les insulines. [En ligne]. 1 déc 2004 [cité le 26 déc 2022]. Disponible: <file:///D:/Th%C3%A8se/BIB%20INSULINES/LES%20INSULINES/insulines%20HUG.pdf>
22. Hanaire-Broutin H. Insulinothérapie et autosurveillance glycémique : schéma thérapeutique et recommandations. *Autosurveillance Glycémique*. 1 avr 2003;29(2):2S21-5.
23. Garnock-Jones KP, Plosker GL. Insulin Glulisine. *Drugs*. 1 mai 2009;69(8):1035-57.
24. EMA. Apidra, INN-insulin glulisine. [En ligne]. 13 déc 2021 [cité le 26 déc 2022]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information_fr.pdf)
25. Keating GM. Insulin Detemir. *Drugs*. 1 déc 2012;72(17):2255-87.
26. Haahr H, Heise T. A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance. *Clin Pharmacokinet*. 1 sept 2014;53(9):787-800.
27. EMA. Insulatard, INN-insulin human (rDNA). [En ligne]. 7 oct 2002 [cité le 28 déc 2022]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information_fr.pdf)
28. Battu V. Les insulines. *Actual Pharm*. 1 nov 2013;52(530):55-9.

29. OMEDIT Normandie. Tableau Insulines. [En ligne]. 7 juill 2020 [cité le 28 déc 2022]. Disponible: [https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24192/tableau\\_insulines\\_08072020.pdf](https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24192/tableau_insulines_08072020.pdf)
30. OMEDIT Centre. Bon usage des insulines et de leurs stylos. [En ligne]. déc 2014 [cité le 29 déc 2022]. Disponible: [http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2\\_inj\\_insuline\\_par\\_seringue.html](http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_inj_insuline_par_seringue.html)
31. ANSM. Systèmes d'administration d'insuline et précautions d'emploi. [En ligne]. 2017 [cité le 29 déc 2022]. Disponible: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Diabete/Systemes-d-administration-d-insuline-et-precautions-d-emploi/\(offset\)/3](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Diabete/Systemes-d-administration-d-insuline-et-precautions-d-emploi/(offset)/3)
32. Vidal. FIASP FLEXTOUCH 100 U/ml sol inj en stylo prérempli. [En ligne]. 8 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/fiasp-flextouch-100-u-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-177789.html#formes-et-presentations>
33. Vidal. NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml sol inj en stylo prérempli. [En ligne]. 8 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/novorapid-flexpen-100-u-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-19564.html>
34. Vidal. HUMALOG KWIKPEN 100 U/ml sol inj. [En ligne]. 7 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/humalog-kwikpen-100-u-ml-sol-inj-84816.html>
35. Vidal. HUMALOG KWIKPEN 200 U/ml sol inj en stylo prérempli. [En ligne]. 7 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/humalog-kwikpen-200-u-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-149394.html>
36. Vidal. APIDRA SOLOSTAR 100 U/ml sol inj en stylo prérempli. [En ligne]. 11 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/apidra-solostar-100-u-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-77828.html>
37. Vidal. INSULATARD INNOLET 100 UI/ml susp inj en stylo prérempli. [En ligne]. 8 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/insulatard-innolet-100-ui-ml-susp-inj-en-stylo-prerempli-20680.html>
38. Vidal. UMULINE NPH KWIKPEN 100 UI/ml susp inj. [En ligne]. 7 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/umuline-nph-kwikpen-100-ui-ml-susp-inj-104364.html#posologie-et-mode-d-administration>
39. Vidal. LEVEMIR 100 U/ml sol inj en stylo prérempli Innolet. [En ligne]. 8 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/levemir-100-u-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-innolet-65691.html#posologie-et-mode-d-administration>
40. Vidal. LANTUS SOLOSTAR 100 U/ml sol inj en stylo prérempli. [En ligne]. 11 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/lantus-solostar-100-u-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-76120.html>

41. Vidal. TRESIBA 200 U/ml sol inj en stylo prérempli. [En ligne]. 8 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/tresiba-200-u-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-125677.html>
42. Vidal. NOVOMIX 50 FLEXPEN 100 U/ml susp inj en stylo prérempli. [En ligne]. 8 août 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/novomix-50-flexpen-100-u-ml-susp-inj-en-stylo-prerempli-72102.html>
43. Vidal. HUMALOG MIX25 KWIKPEN 100 U/ml susp inj. [En ligne]. 7 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/humalog-mix25-kwikpen-100-u-ml-susp-inj-84822.html>
44. Vidal. UMULINE PROFIL 30 KWIKPEN 100 UI/ml susp inj. [En ligne]. 7 avr 2022 [cité le 30 déc 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/umuline-profil-30-kwikpen-100-ui-ml-susp-inj-104365.html>
45. HOSMAT. Informations/Recommandations. [En ligne]. 2004 [cité le 30 décembre 2022]. Disponible : <http://www.hosmat.fr/hosmat/vigilance-materiovigilance/2004/materiovigilance-afssaps-15-09-2004.pdf>
46. AFFSAPS. Précautions d'utilisation des stylos injecteurs de médicaments. [En ligne]. juin 2007 [cité le 30 déc 2022]. Disponible : <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Precautions-d-utilisation-des-stylos-injecteurs-de-medicaments>
47. OMEDIT Centre Val de Loire. Bon usage des insulines. [En ligne]. Décembre 2014 [cité le 30 déc 2022]. Disponible : [http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/6\\_conservation\\_de\\_1\\_insuline.html](http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/6_conservation_de_1_insuline.html)
48. Lteif AN, Schwenk WF. Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 1999;22(1):137-40.
49. Pearson TL. Practical Aspects of Insulin Pen Devices. *J Diabetes Sci Technol*. 1 mai 2010;4(3):522-31.
50. Grissinger M. A Clinical Reminder About The Safe Use of Insulin Vials. *P T*. 18 déc 2015;40:788-90.
51. Davis EM, Bebee A, Crawford L, Destache C. Nurse Satisfaction Using Insulin Pens in Hospitalized Patients. *Diabetes Educ*. 1 sept 2009;35(5):799-809.
52. Bohannon NJV, Ohannesian JP, Burdan AL, Holcombe JH, Zagar A. Patient and physician satisfaction with the Humulin®/Humalog® Pen, a new 3.0-mL prefilled pen device for insulin delivery. *Clin Ther*. 1 sept 2000;22(9):1049-67.
53. Shelmet J, Schwartz S, Cappleman J, Peterson G, Skovlund S, Lytzen L, et al. Preference and resource utilization in elderly patients: InnoLet® versus vial/syringe. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 janv 2004;63(1):27-35.

54. Pawaskar MD, Camacho FT, Anderson RT, Cobden D, Joshi AV, Balkrishnan R. Health Care Costs and Medication Adherence Associated with Initiation of Insulin Pen Therapy in Medicaid-Enrolled Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Database Analysis. *Clin Ther.* 1 janv 2007;29(6):1294-305.
55. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: An analysis of third-party managed care claims data. *Clin Ther.* 1 oct 2006;28(10):1712-25.
56. Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, Foral PA, Destache C. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. *Am J Health Syst Pharm.* 15 juill 2008;65(14):1347-57.
57. Boronat M, García-Delgado Y, Pérez-Martín N, Nóvoa FJ. Severe Deterioration of Metabolic Control Caused by Malfunction of a Disposable Insulin Pen Device. *J Am Board Fam Med.* 1 nov 2008;21(6):575.
58. Médicaments à risque. HAS. Fiche 6. Administration des médicaments à risque. [En ligne]. 17 janv 2023 [cité le 3 mars 2023]. Disponible: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/medicaments-risque-0>
59. ISMP. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. [En ligne]. 2018 [cité le 15 janv 2023]. Disponible: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
60. Collège National de Pharmacologie Médicale. Risques des médicaments. [En ligne]. 23 janv 2023 [cité le 3 mars 2023]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/49-surdosage>
61. Ardigo S. Revue Médicale Suisse : Hypoglycémie et diabète. *Rev Med Suisse.* 2008 ;4(160) :1376-82.
62. Baud FJ, Deye N, Sonnevill R, Mégarbane B. Intoxication grave par l'insuline. *Réanimation.* 1 nov 2006;15(6):481-9.
63. Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M, Tashiro K, Iino K, Wakisaka M, et al. Regurgitation of Blood into Insulin Cartridges in the Pen-like Injectors. *Diabetes Care.* 1 mars 2001;24(3):603-4.
64. Le Floch JP, Herbreteau C, Lange F, Perlemuter L. Biologic Material in Needles and Cartridges After Insulin Injection With a Pen in Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 1 sept 1998;21(9):1502-4.
65. Food and drug administration. Information for Healthcare Professionals: Risk of Transmission of Blood-borne Pathogens from Shared Use of Insulin Pens. [En ligne]. 19 mars 2009 [cité le 5 mars 2023]. Disponible: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723093454/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm133352.htm>

66. Hakre S, Upshaw-Combs DR, Sanders-Buell EE, Scoville SL, Kuper JD, Jagodzinski LL, et al. An Investigation of Bloodborne Pathogen Transmission Due to Multipatient Sharing of Insulin Pens. *Mil Med.* 1 août 2012;177(8):930-8.
67. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. [En ligne]. mai 2013 [cité le 19 mars 2023]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/3ebat\\_guide\\_adm\\_reduit\\_261113.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/3ebat_guide_adm_reduit_261113.pdf)
68. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay É, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique; 2006.
69. ANSM. Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses GT262014063. ANSM ; 2014. 15p
70. HAS. Évènements indésirables graves associés à des soins (EIGS) : bilan annuel 2021. [En ligne]. 21 nov 2022 [cité le 14 mars 2023]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3388885/fr/evenements-indesirables-graves-associes-a-des-soins-eigs-bilan-annuel-2021#:~:text=En%202021%2C%20les%20d%C3%A9clarations%20d,de%20m%C3%A9decine%2C%20chirurgie%20et%20obst%C3%A9trique.](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3388885/fr/evenements-indesirables-graves-associes-a-des-soins-eigs-bilan-annuel-2021#:~:text=En%202021%2C%20les%20d%C3%A9clarations%20d,de%20m%C3%A9decine%2C%20chirurgie%20et%20obst%C3%A9trique.)
71. HAS. Erreurs associées aux produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits sanguins labiles) déclarées dans la base de retour d'expérience nationale des évènements indésirables graves associés aux soins (EIGS). [En ligne]. 19 nov 2020 [cité le 21 juin 2023]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3231881/fr/les-erreurs-associees-aux-produits-de-sante-declarees-dans-la-base-eigs](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3231881/fr/les-erreurs-associees-aux-produits-de-sante-declarees-dans-la-base-eigs)
72. Rédaction Prescrire. Erreurs d'utilisation de l'insuline. *Rev Prescrire.* 2015;35(370):270-1.
73. Patient Safety Authority. Medication Errors with the Dosing of Insulin: Problems across the Continuum. [En ligne]. mars 2010 [cité le 21 juin 2023]. Disponible: [http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201003\\_09.aspx](http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201003_09.aspx)
74. ISMP. Insulin errors. *ISMP Canada Safety Bulletin.* avr 2003;3(4):1-2.
75. FDA. FDA approves a dedicated syringe to be used with Humulin R U-500 insulin. [En ligne]. août 2016 [cité le 25 juin 2023]. Disponible: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-dedicated-syringe-be-used-humulin-r-u-500-insulin#:~:text=Safety%20and%20Availability-,FDA%20approves%20a%20dedicated%20syringe%20to%20be,Humulin%20R%20U%2D500%20insulin&text=%5B7%2F8%2F16%5D,with%20U%2D500%20insulin%20vial.>
76. Karen HS, Dahlke M, Stover J. Addressing safety concerns about U-500 insulin in a hospital setting. *Am J Health Syst Pharm.* janv 2011;68(1):63-8.
77. ISMP. As U-500 Insulin Safety Concerns Mount, It's Time to Rethink Safe Use of Strengths Above U-100. [En ligne]. 2013 [cité le 25 juin 2023]. Disponible: <https://www.ismp.org/resources/u-500-insulin-safety-concerns-mount-its-time-rethink-safe-use-strengths-above-u-100>

78. Grissinger M. Pen Injector Technology Is Not without ‘Impending’ Risks. *PT*. mai 2010;35(5):245-66.
79. Leroy V, Lazaro M, Raymond B, Henry A. Evaluation des connaissances des personnels soignants sur les pratiques d’administration de l’insuline et impact de l’introduction des insulines à forte concentration. *Rech Soins Infirm*. 2018;3(134):44-51.
80. ISMP. Severe Under Dosing of Insulin With U-500 Pen. [En ligne]. 22 févr 2018 [cité le 25 juin 2023]. Disponible: <https://www.ismp.org/alerts/severe-under-dosing-insulin-u-500-pen>
81. Trimble AN, Bishop B, Rampe N. Medication errors associated with transition from insulin pens to insulin vials. *Am J Health Syst Pharm*. janv 2017;74(2):70-5.
82. Académie Nationale de Pharmacie. Médicaments et environnement. Académie Nationale de Pharmacie. [En ligne]. 2019 [cité le 25 juin 2023]. Disponible: <https://www.acadpharm.org/divers/recherche.php?search=m%E9dicament%20et%20environnement&sniv1=40&sniv2=40>
83. OCDE. Lutter contre le gaspillage dans les systèmes de santé. [En ligne]. 2017 [cité le 25 juin 2023]. Disponible : <https://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/Lutter-contre-le-gaspillage-dans-les-syst%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-Synth%C3%A8se.pdf>
84. Sepetis A, Zaza PN, Rizos F, Bagos PG. Identifying and Predicting Healthcare Waste Management Costs for an Optimal Sustainable Management System: Evidence from the Greek Public Sector. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16).
85. OCDE. Pharmaceutical Expenditure And Policies : Past Trends And Future Challenges. [En ligne]. 2016 [cité le 25 juin 2023]. Disponible: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-expenditure-and-policies\\_5jm0q1f4cdq7-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-expenditure-and-policies_5jm0q1f4cdq7-en)
86. West LM, Diack L, Cordina M, Stewart D. A systematic review of the literature on ‘medication wastage’: an exploration of causative factors and effect of interventions. *Int J Clin Pharm*. 1 oct 2014;36(5):873-81.
87. York Health Economics Consortium, School of Pharmacy University of London. Evaluation of the Scale, Causes and Costs of Waste Medicines York Health Economics Consortium University of London[En ligne]. 2010 [cité le 25 juin 2023]. Disponible: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1350234/>
88. OMS. Health care waste. [En ligne]. 2018 [cité le 20 juin 2023]. Disponible: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
89. Lenzer J. US could recycle 10 million unused prescription drugs a year, report says. *BMJ*. 15 déc 2014;349:g7677.
90. Rosenbloom D, Scime J, Elviss O, Mayhew B, Thompson WJ, Thornley P, et al. Measurement of Insulin Wastage in Five Ontario Hospitals. *Can J Hosp. Pharm*. févr 1994;47(1):47:5-7.

91. Kelton KA, Perk S, Loveland S, Perez-Nieves M, Fu H, Peng X. Economic outcomes with the conversion of insulin delivery methods in hospitals. *J Med Econ.* 4 mai 2017;20(5):533-40.
92. Caban M, Stepnowski P. How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review. *Environ Chem Lett.* 1 août 2021;19(4):3115-38.
93. Kuspis DA, Krenzelok EP. What happens to expired medications? A survey of community medication disposal. *Vet Hum Toxicol.* févr 1996;38(1):48-9.
94. Glassmeyer S, Hinchey E, Boehme S, Daughton C, Ruhoy I, Conerly O, et al. Disposal practices for unwanted residential medications in the United States. *Environ Int.* avr 2009;35(3):566-72.
95. EUR-Lex. Communication de la Commission Collecte séparée des déchets ménagers dangereux 2020/C 375/01. [En ligne]. 2020 [cité le 5 août 2023]. Disponible : Communication de la Commission Collecte séparée des déchets ménagers dangereux 2020/C 375/01
96. Tong AYC, Peak BM, Braund R. Disposal practices for unused medications around the world. *Environ Int.* janv 2011;37(1):292-8.
97. Han J, He S, Lichtfouse E. Waves of pharmaceutical waste. *Environ Chem Lett.* 1 juin 2023;21(3):1251-5.
98. Haguenoer JM. Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? *Sante Publique.* 2010;22(3):325-42.
99. Kalra S, Girdhar R, Sahay R. *Green Diabetology.* déc 2015;19(6):698-700.
100. Pour l'Eco. Externalité négative. [En ligne]. Nov 2020 [cité le 19 novembre 2023]. Disponible : <https://www.pourleco.com/le-dico-de-l-eco/externalite-negative>
101. OMS. L'OMS lance une version numérique de sa Liste modèle des médicaments essentiels. [En ligne]. févr 2020 [cité le 6 août 2023]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2020-who-launch-e-eml>
102. OMS. L'OMS donne la priorité à l'accès aux traitements contre le diabète et le cancer dans les nouvelles listes de médicaments essentiels. [En ligne]. oct 2021 [cité le 6 août 2023]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news/item/01-10-2021-who-prioritizes-access-to-diabetes-and-cancer-treatments-in-new-essential-medicines-lists#:~:text=M%C3%A9dicaments%20contre%20le%20diab%C3%A8te,de%20l'OMS%20depuis%201977>.
103. OMS. Politiques en matière de médicaments essentiels et de produits pharmaceutiques. [En ligne]. 2023 [cité le 6 août 2023]. Disponible: <https://www.emro.who.int/fr/essential-medicines/strategy-access/>
104. Gateaux V, Heitz JM. L'accès aux médicaments : un défi pour l'industrie pharmaceutique. *Humanisme et entreprise.* 2008;1(286):13-28.

105. Beran D, Ewen M, Laing R. Access to insulin Current Challenges and Constraints. [En ligne]. Health Action International; oct 2015 [cité le 6 août 2023]. 30 p. Disponible : [https://haiweb.org/wp-content/uploads/2016/02/ACCISS\\_report\\_2015-final.pdf](https://haiweb.org/wp-content/uploads/2016/02/ACCISS_report_2015-final.pdf)
106. OMS. Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal [En ligne]. 2021 [cité le 6 août 2023]. Disponible: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348384/9789240039100-eng.pdf?sequence=1>
107. Fang M, Selvin E. Cost-Related Insulin Rationing in US Adults Younger Than 65 Years With Diabetes. *JAMA*. mai 2023;329(19):1700-2.
108. Suran M. All 3 Major Insulin Manufacturers Are Cutting Their Prices—Here’s What the News Means for Patients With Diabetes. *JAMA*. mars 2023;329(16):1337-9.
109. Lesven S, Roudaut C, Grall P, Seguen V, Kermarrec S, Del puppo L, et al. PCO-004: Utilisation des stylos à insuline dans les unités de soins d’un CHRU : résultats d’un audit des pratiques. *Diabetes Metab J*. 1 mars 2016;42:96.
110. Folcher A, Rives MJ, Caty-Villa C, Parneix-Sédiey L, Egron A. Administration sous-cutanée des insulines : évaluation des pratiques dans un centre spécialisé en santé mentale. *Pharm Clin*. 1 déc 2022;57(4):e31-2.
111. Rédaction Prescrire. Environnement. *Rev Prescr*. 21 juill 2023;43(478):630.





## *Serment des Pharmaciens* *Au moment d'être reçu* *Docteur en Pharmacie,*

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *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 faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date :*

*Signatures de l'étudiant et du Président du jury*

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**ACRI Elodie**

**Utilisation des stylos d'insuline à l'hôpital : Etat des lieux et respect des règles de bon usage au sein de quatre unités de soins de l'hôpital de la Croix Rousse- Hospices Civils de Lyon**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 96 p.

L'insuline découverte en 1921, est utilisée par 150 à 200 millions de patients atteints de diabète dans le monde. Elle peut être conditionnée en flacon ou en stylo et est utilisée à la fois en ambulatoire par les patients eux-mêmes, ou à l'hôpital par le personnel soignant, pour des patients diabétiques ou non afin de corriger d'éventuelles hyperglycémies.

Les différents conditionnements disponibles présentent un certain nombre d'avantages et d'inconvénients pour les patients et pour le personnel soignant.

En juin 2018, le groupe de travail « insuline » mandaté par la COMEDIMS des HCL a procédé à des changements quant aux références d'insuline disponibles au livret thérapeutique. Parmi ces changements figurent notamment la suppression des présentations en cartouche et des flacons sauf pour les insulines rapides et ultra-rapides et la promotion de l'utilisation des stylos. Ces changements furent opérés dans le but de simplifier et sécuriser la prise en charge des patients traités par insuline à l'hôpital.

L'objectif de notre travail a été d'analyser et d'observer l'utilisation des stylos d'insuline et leur cycle de vie dans quatre unités de soins de l'Hôpital de la Croix Rousse. Ainsi, nous avons observé les pratiques concernant, la prescription, le stockage, l'étiquetage et le devenir à la sortie des services des patients, des stylos d'insuline dans ces unités de soins entre le 1er Février 2022 et le 3 juin 2022.

Ce travail nous a permis de mettre en lumière les difficultés qu'il y a à faire appliquer les règles de bon usage concernant l'utilisation des stylos d'insuline, ainsi que le gaspillage d'insuline lié à l'utilisation quasi exclusive des stylos, qui s'élève en moyenne à 42% de la quantité d'insuline achetée, et les externalités négatives qui en résultent.

Ce travail met aussi en évidence le besoin de former les équipes soignantes au respect des règles de bon usage afin de garantir la qualité et la sécurité des soins. De plus, pour réduire le gaspillage de l'insuline, il pourrait être intéressant d'étudier l'impact de l'utilisation de flacons d'insuline rapide, qui est l'insuline la plus gaspillée par les services.

**MOTS CLES**

Stylos d'insuline ; Hôpital ; Bon usage ; Gaspillage

**JURY**

Madame JANOLY-DUMENIL Audrey, MCU-PH-HDR

Monsieur CHARPIAT Bruno, Pharmacien Praticien Hospitalier

Madame BUSSIERE Eugénie, Pharmacien d'officine

Monsieur DESSARD Guillaume, Pharmacien d'officine

**DATE DE SOUTENANCE** 15 Février 2024

**CONTACT** [audrey.dumenil@univ-lyon1.fr](mailto:audrey.dumenil@univ-lyon1.fr)