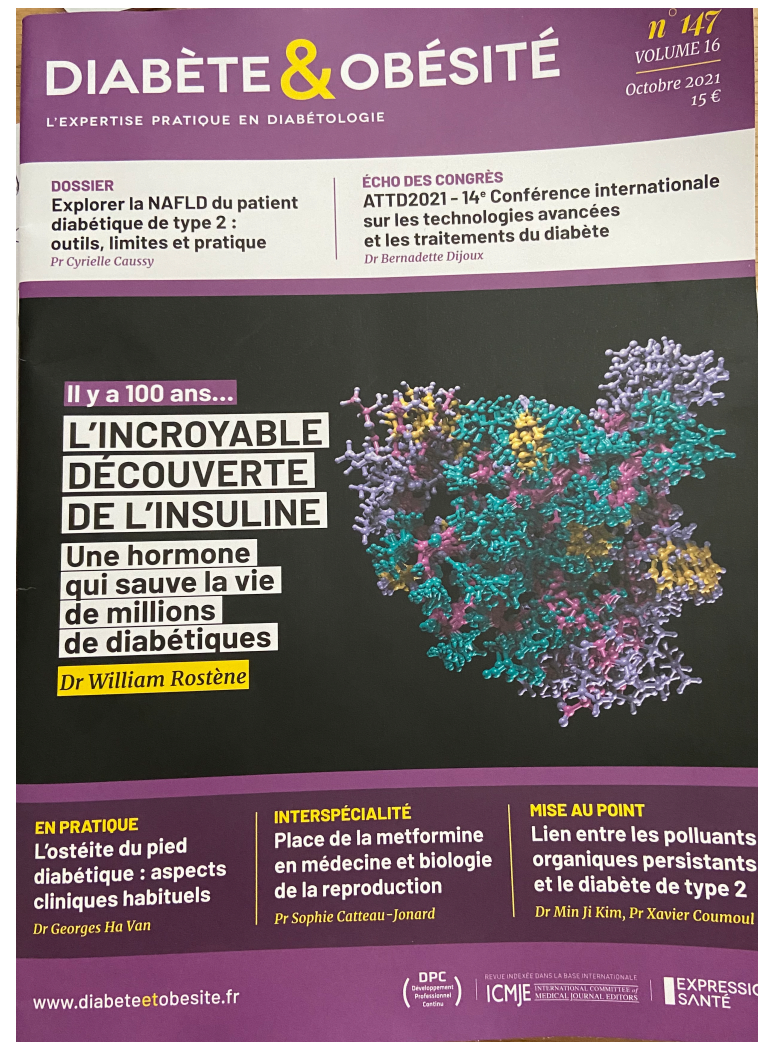


CONNAITRE LES DIFFERENTES INSULINES

- ▶ Introduction
- ▶ Les différents types d'insuline et leur profil d'action
- ▶ Utilisation et intérêt en pratique en fonction des profils pharmacocinétiques
- ▶ Leur présentation : flacon, stylo, et pompe
- ▶ En pratique

Les 100 ans de l'insuline!



INTRODUCTION

- ▶ 1869
L'étudiant en médecine allemand Paul Langerhans (1847-1888) découvre que le pancréas contient, à côté des cellules sécrétant le suc pancréatique, d'autres cellules, regroupées en îlots. Ces cellules porteront son nom : les îlots de Langerhans.
- ▶ 1889
Le lien entre pancréas et diabète sucré est établi expérimentalement lorsque les médecins allemands, Oskar Minkowski (1858-1931) et Josef Von Mering (1849-1908), montrent que l'ablation du pancréas chez un chien provoque le diabète sucré.
- ▶ L'insuline, découverte en 1921 grâce à la collaboration aujourd'hui légendaire de Banting, Best et MacLeod, fait des miracles.
- ▶ Avant la découverte de l'insuline, les personnes diabétiques étaient condamnées à mourir et ne pouvaient survivre, avec une diète sévère, que trois à quatre ans au maximum.



The Journal of Laboratory and Clinical Medicine

VOL. VII

ST. LOUIS, FEBRUARY, 1922

No. 5

PP. 251-266

ORIGINAL ARTICLES

THE INTERNAL SECRETION OF THE PANCREAS

BY F. G. BANTING, M.B., AND C. H. BEST, B.A.

Editor's Note: This is the first report of the hypoglycemic action of extracts of pancreas on blood sugar in diabetic dogs. Banting and Macleod received the Nobel prize in 1923 for this discovery of insulin.



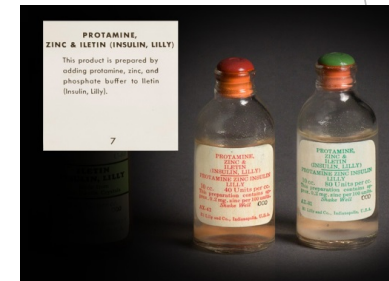
**Prix Nobel de physiologie/médecine en
1923**

- ▶ 11 janvier 1922
La première injection à l'homme. Les premières injections d'extraits pancréatiques sauvent Leonard Thompson, garçon de 14 ans atteint d'un diabète au stade de coma. C'est une première.
- ▶ 1923
Le prix Nobel de Médecine est décerné à Banting et Mac Leod. Banting le partage avec Best, Mac Leod avec Collip.



Histoire

- ▶ **1923** : Début production industrielle d'insuline extraite de porc ou de bœuf laboratoires Lilly (USA) et Nordisk (Danemark)
- ▶ **1935** : Mise au point par Hagedorn et Fisher de l'insuline Protamine Zinc, première insuline d'action lente.
- ▶ **1946**: Neutral Protamine Hagedorn, insuline d'action intermédiaire
- ▶ **1980** L'insuline de porc est humanisée en modifiant le seul acide aminé qui la distingue de l'insuline humaine.
- ▶ **1997 et 2003** : Apparition en France des nouvelles insulines dont la structure a été modifiée pour changer leur rapidité d'action : les analogues rapides (1997) et les analogues lents (2003).



Les lecteurs de glycémies

- Les années 70 et 80 sont un moment décisif dans le traitement du diabète. Des innovations telles que les lecteurs de glycémie et les bandelettes mesurant le taux de sucre dans le sang donnent aux personnes diabétiques et aux médecins les outils maintenant devenus indispensables.



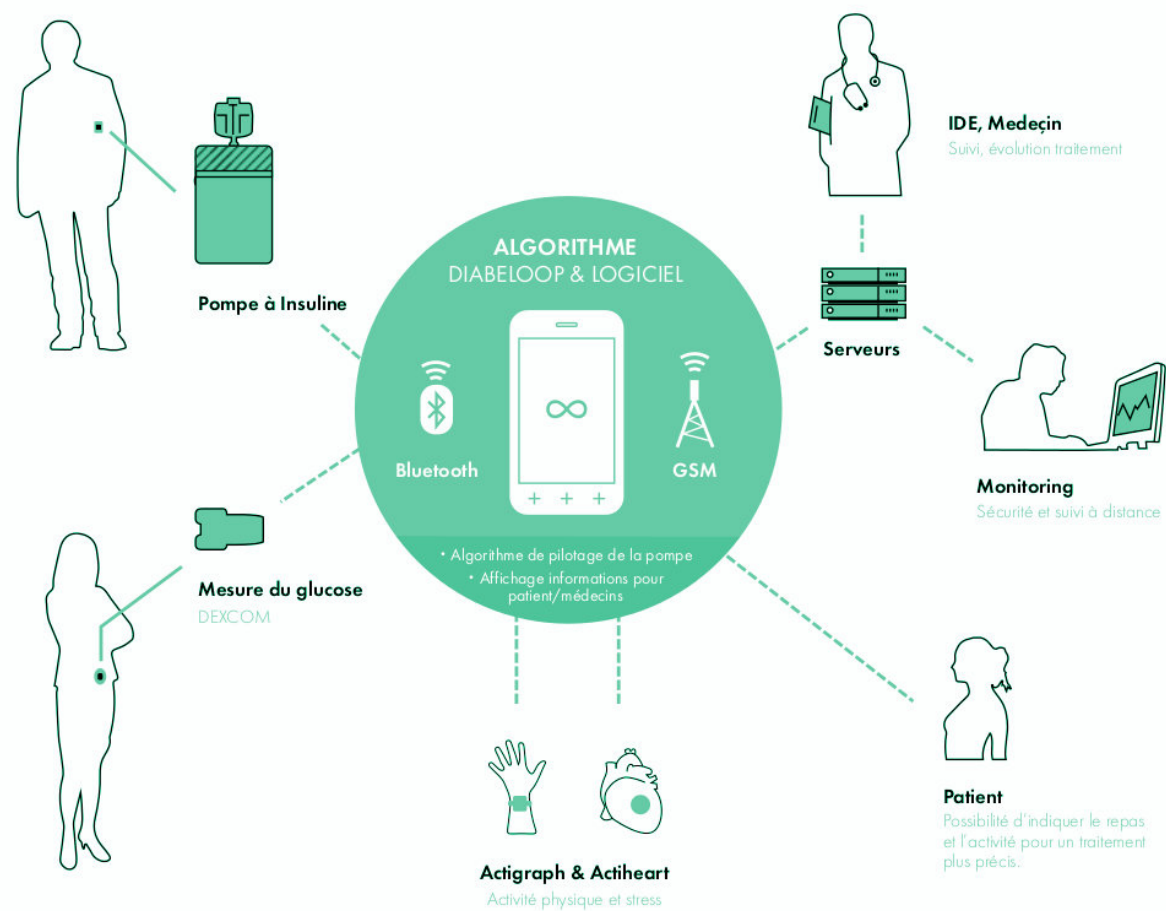
Les lecteurs de glycémie avant....



Maintenant : Le Freestyle libre



Jusqu'à la boucle fermée Diabeloop : le pancréas artificiel



Les différentes insulines et leur cinétique

- ▶ Nécessité de reproduire un schéma le plus physiologique possible:
- ▶ - soit par les injections sc d'insuline
- ▶ -soit par diffusion sous cutanée continue : les pompes à insuline
- ▶ Dans l'urgence voie IV souvent utilisée



L'INSULINE RAPIDE

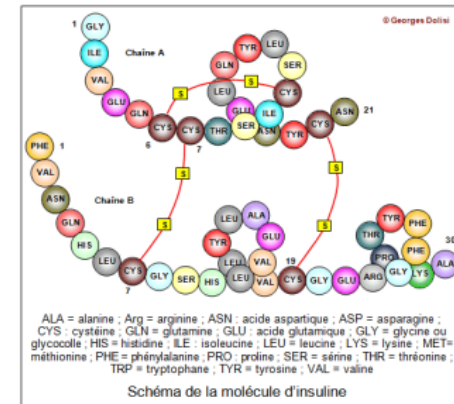
La sécrétion d'insuline est assurée par les cellules des îlots de Langerhans pancréatiques.

➤ Cinétique : Insuline endogène :

- Débit basal continu : ↑ 15 à 18 mU/min.
- Si prise d'un repas : de la sécrétion d'insuline déversée dans la circulation portale (50% éliminé), puis diffusion vers les tissus cibles.
- Élimination rénale.
- Ne diffuse pas via le placenta.

L'insuline humaine est un polypeptide de 6 000 Daltons composé de 2 chaînes reliées entre elles par deux ponts disulfures :

- Chaîne A : 21 acides aminés
- Chaîne B : 30 acides aminés



Adapté de <http://www.medicopedia.net>

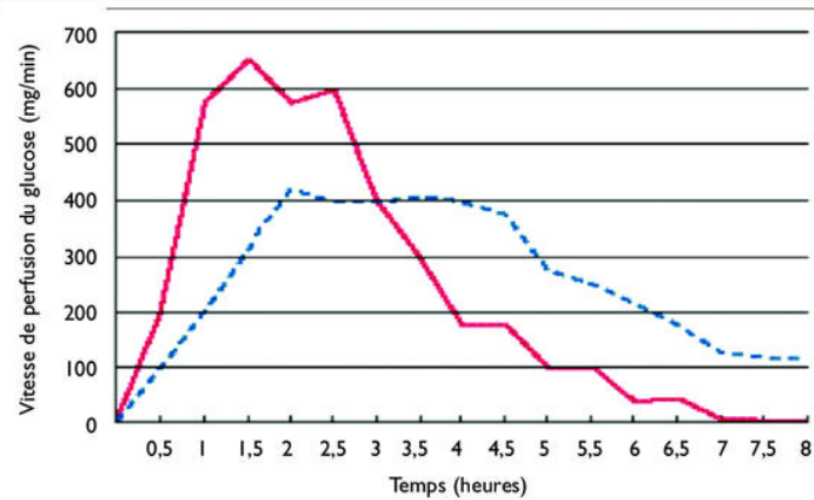
- Insuline exogène :
 - ▶ - Voie PO : destruction par les enzymes protéolytiques des sucs digestifs
 - Voie IV : action hypoglycémiante en 5 min, durée de l'effet < 1 heure
 - ▶ seules les insulines humaines rapides (Insuman® Rapid) ou les insulines analogues ultrarapides (Novorapid® , Insuline ultrarapide HUG, Humalog® , Apidra®) sont injectables en IV
 - ▶ Voie SC : action entre 5 min et 2 h, effet variable selon la galénique toutes les insulines sont injectables par voie sous-cutanée

La cinétique de l'insuline rapide: les analogues (les très rapides)

Type d'insuline	Composition	Début d'action	Durée d'action	Administration	Exemples
Ultrarapide	<p>Analogues de l'insuline (lispro, aspart, glulisine)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifiées de façon à accélérer leur solubilisation et leur absorption 	10 à 20 min	3 à 5 h	<ul style="list-style-type: none"> - Avant le repas - Efficaces pour les hyperglycémies post-prandiales - Ne couvrent pas la période inter-prandiale (association avec une insuline basale obligatoire) - Pour pompes sous-cutanées implantables (mimer débit basal) - Voie IV possible - Attention Humalog® existe aussi à la concentration de 200 UI/mL ! (mais non stocké aux HUG) 	<ul style="list-style-type: none"> - NovoRapid - Insuline ultra-rapide HUG® - Humalog® - Apidra®
Rapide	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline solubilisée - Insuline humaine 	30 min	7 à 9 h	<ul style="list-style-type: none"> - 15 à 20 min avant repas ou pompes externes et implantables (mimer débit basal) - Voie IV possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuman® Rapid - Insuman® Infusat - Actrapid® HM

Figure 1.

Débit de perfusion de glucose (*Glucose infusion rate*) pour maintenir la normoglycémie après l'injection sous-cutanée d'insuline humaine (courbe en pointillés) et d'un analogue rapide de l'insuline (courbe pleine) : l'analogue exerce une action hypoglycémiante plus rapide et moins prolongée

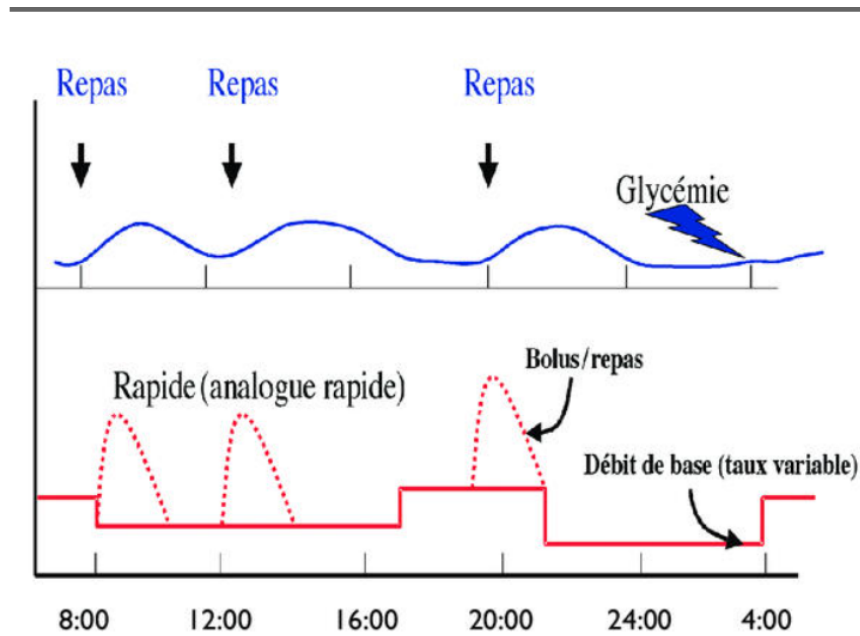


Les analogues rapides de l'insuline (aspart, Novorapid[®]; lispro, Humalog[®]; glulisine Apidra[®]) sont dérivés de

Revue médicale Suisse Le point sur les nouvelles insulines

[Jean-Christophe Philips Régis Radermecker](#) 2005

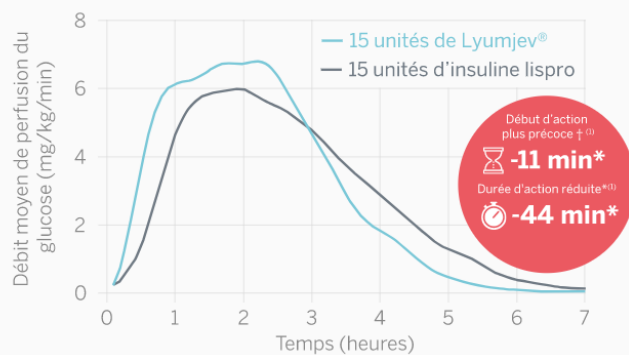
Le schéma le plus physiologique



Une nouvelle insuline analogue rapide

Lyumjev® a un début d'action plus précoce couplé à une durée d'action réduite en comparaison à Humalog® (insuline lispro)⁽¹⁾

Moyenne arithmétique du débit de perfusion du glucose en fonction du temps après administration sous-cutanée de 15 unités de Lyumjev® ou d'insuline lispro (Humalog®) chez des patients ayant un diabète de type 1⁽¹⁾



⁽¹⁾Étude en clamp euglycémique réalisée chez 40 patients DT1 traités par une injection sous-cutanée de 15 unités de Lyumjev®
⁽²⁾versus Humalog® (insuline lispro)



Un début d'action plus précoce* et une durée d'action réduite* de l'insuline ont été également observés avec Lyumjev® chez des patients ayant un diabète de type 2^(1,2).

*Par comparaison à Humalog® (insuline lispro).

la concentration maximale (Cmax) est plus élevée avec la préparation d'insuline ultrarapide ;

– le temps du pic insulinaire (tmax) est plus précoce ;

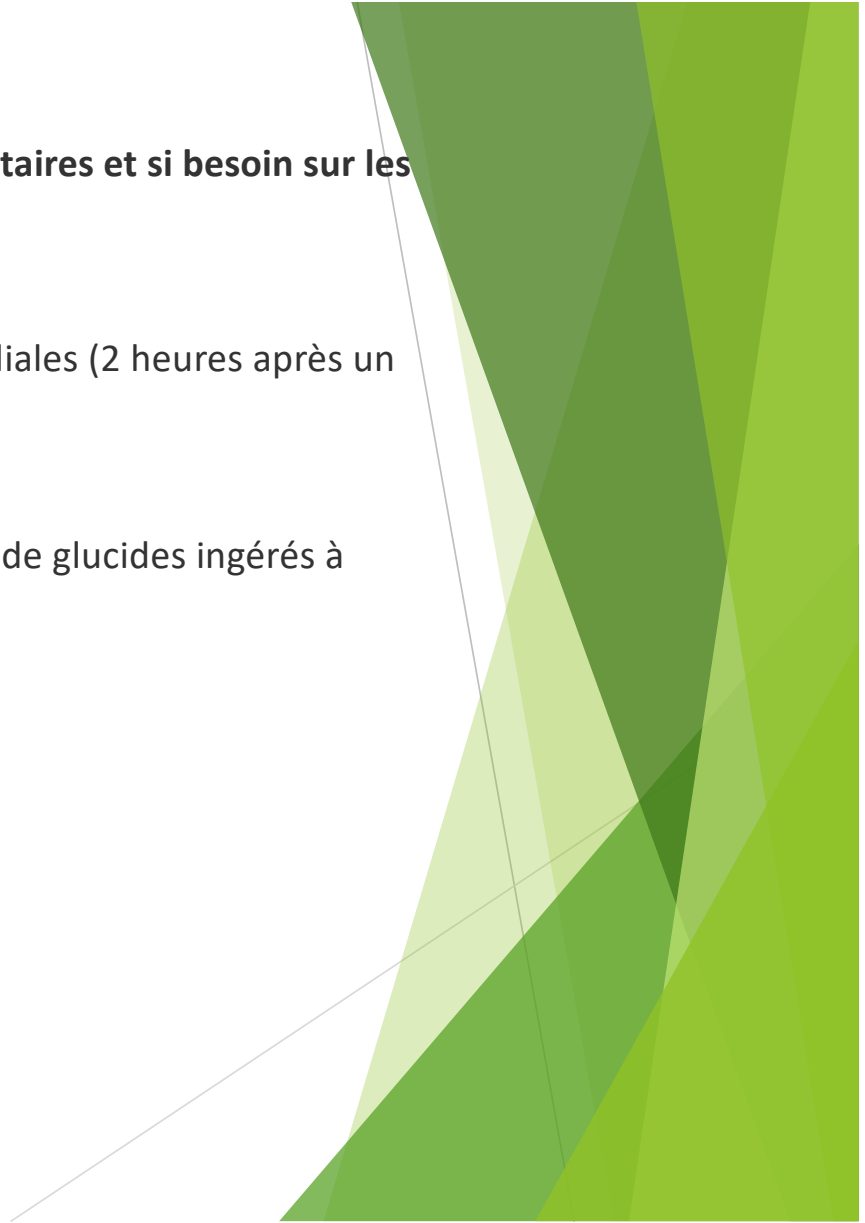
– l'exposition insulinaire exprimée par la surface sous la courbe de réponse insulinaire (AUC) pendant les 30 premières minutes après l'injection est multipliée par un facteur 3,2 par rapport à l'exposition obtenue avec la lispro classique ;

– l'exposition insulinaire tardive entre la 3^e et la 5^e heure est à l'inverse plus faible avec la lispro ultra-rapide qu'avec la préparation classique.

L'insuline ultra rapide aura un rôle dans l'assimilation des glucides alimentaires et si besoin sur les excursions hyperglycémiques.

L'efficacité des doses d'insuline rapide s'évalue sur les glycémies postprandiales (2 heures après un repas) et la fin de son action est estimée 4 heures après l'injection.

Les doses sont variables pour chaque patient et en fonction de la quantité de glucides ingérés à chaque repas et de la glycémie à jeun (avant les repas).



Les insulines intermédiaires , ET très lentes

Intermédiaire ¹ (NPH = <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)	- Protamine + zinc	1 h à 1h30	14 à 24 h	<ul style="list-style-type: none"> - Insulatard®: soit au moment, soit indépendamment des repas en SC - Huminsulin® Basal : 2x/j en SC, 30 à 45 min avant les repas matin et soir - Insuman® Basal: 45 à 60 min avant les repas en SC - Insuline laiteuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Insulatard®HM - Huminsulin® Basal - Insuman® Basal
Lente	<ul style="list-style-type: none"> - Analogue de l'insuline → Ne pas mélanger à d'autres insulines 	1 à 2 h (Absence de pic d'action)	24h	- 1x/j en SC, à n'importe quel moment de la journée, mais tous les jours au même moment	- Lantus® - Abasaglar®
			24-30 h		- Toujeo®
			20-24 h		- Levemir®
Ultralente	<ul style="list-style-type: none"> - Analogue de l'insuline - Formation de dépôt pour ralentir l'absorption de l'insuline 	2 h (Absence de pic d'action)	42 h	<ul style="list-style-type: none"> - Administration 1x/j en SC à n'importe quel moment de la journée, mais tous les jours au même moment - Existe aussi à la concentration de 200 UI/mL (mais non stocké aux HUG) 	- Tresiba®

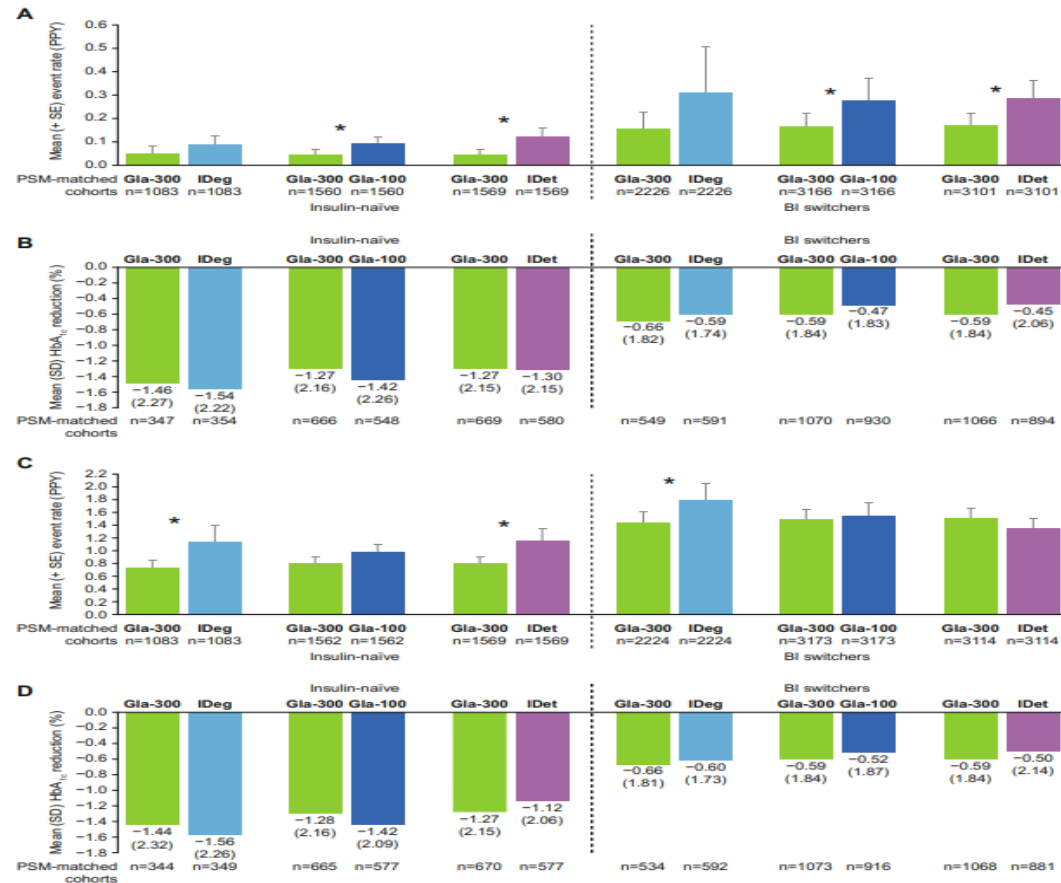
Moins utilisé



ORIGINAL RESEARCH

Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study

Jeremy Pettus · Ronan Roussel · Fang Liz Zhou · Zsolt Bosnyak ·
Jukka Westerbacka · Rachele Berria · Javier Jimenez · Björn Eliasson ·
Irene Hramiak · Timothy Bailey · Luigi Meneghini



Download PDF Share Export



Diabetes & Metabolism
Volume 45, Issue 4, September 2019, Pages 330–340



Review

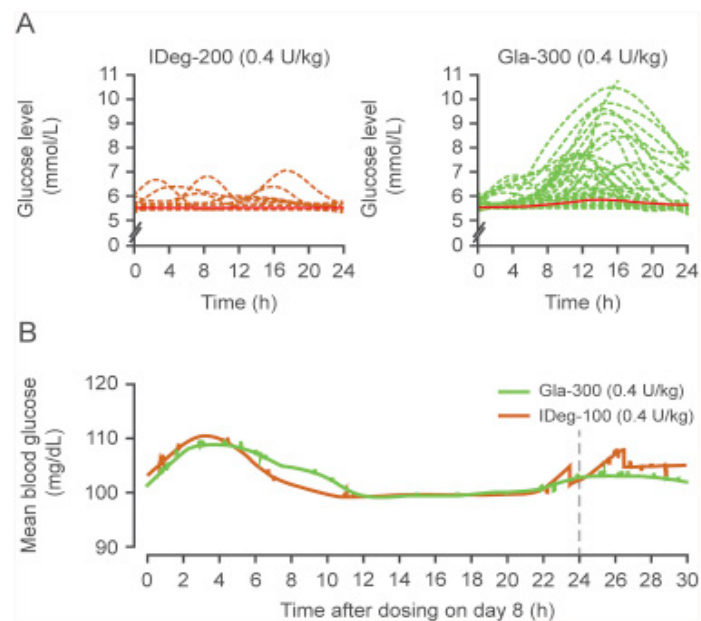
Clinical relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec (100, 200 U/mL) and insulin glargine (100, 300 U/mL) – a review of evidence and clinical interpretation

D.R. Owens^a, R. Bailey^b, T. S. Bailey^b, C.G. Fanelli^c, J.-F. Yale^d, G.B. Bolli^e

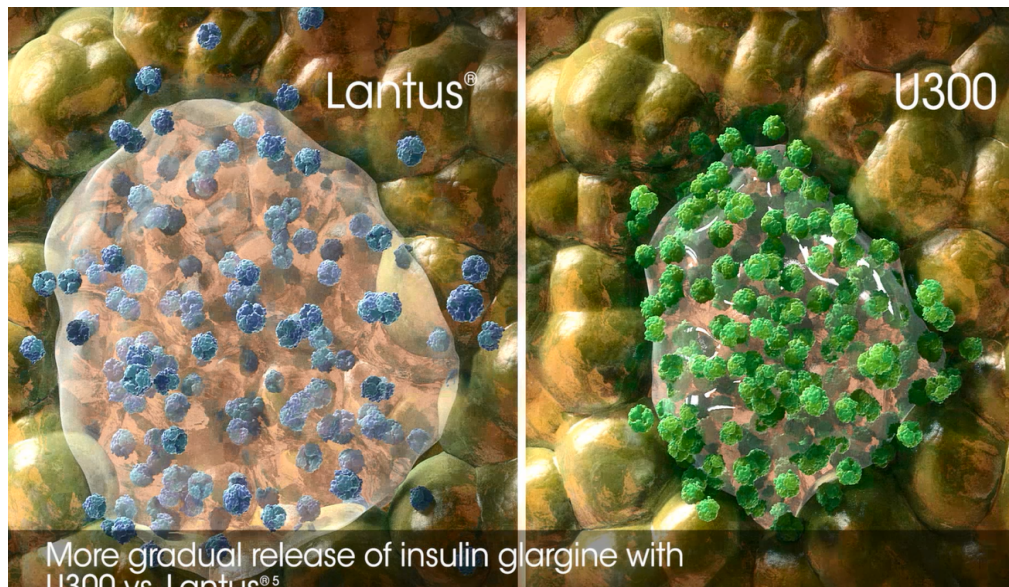
Show more

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.11.004>

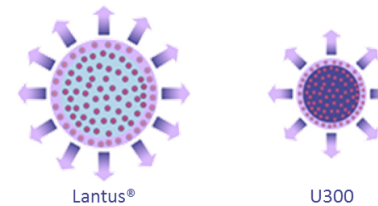
Get rights and content



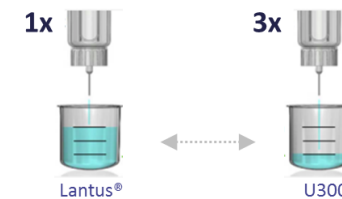
Glargine U300: 3 fois plus concentré pour une surface de diffusion diminuée par 2



Micro-dépôt sous cutanée



Trois fois moins de volume



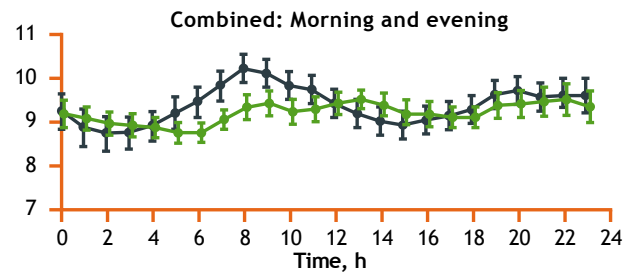
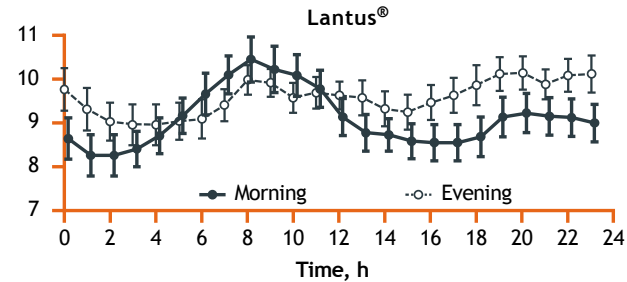
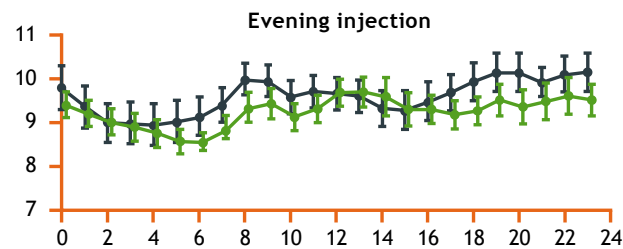
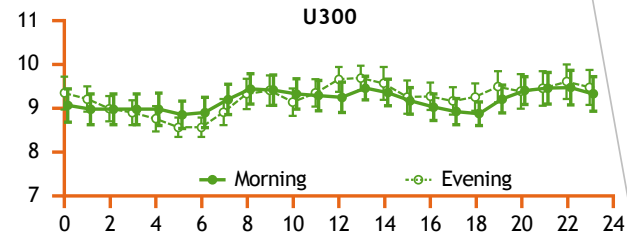
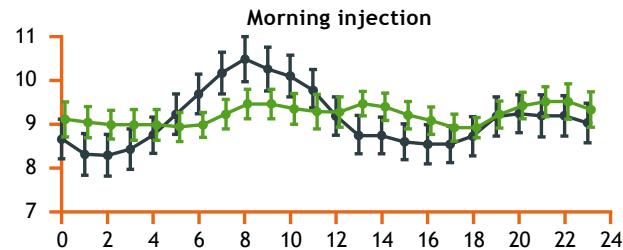
La surface du dépôt sous cutané influence la diffusion de l'insuline
(contact vasculaire)

La surface de dépôt d'U300 est réduite et son absorption est prolongée

Profil glycémique (CGMS)

Average glucose profiles, mean (SE), mmol/L

— U300 — Lantus®

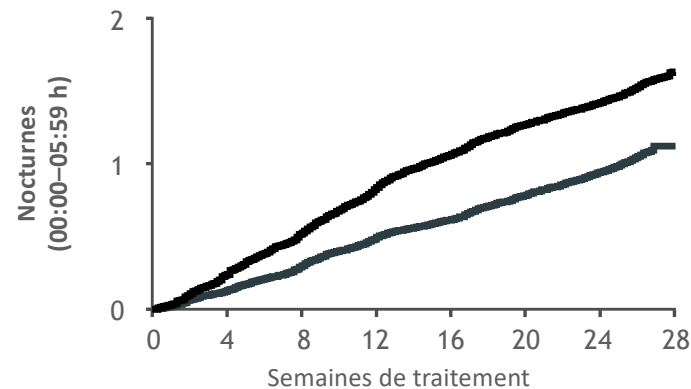
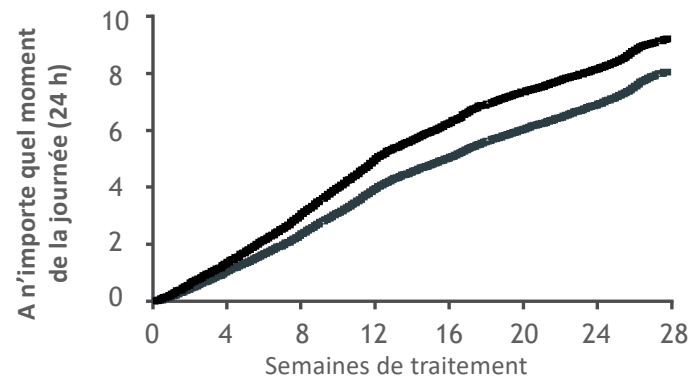


Mean glucose profiles appeared more constant with U300 compared with Lantus®, independent from the time of injection (morning or evening)

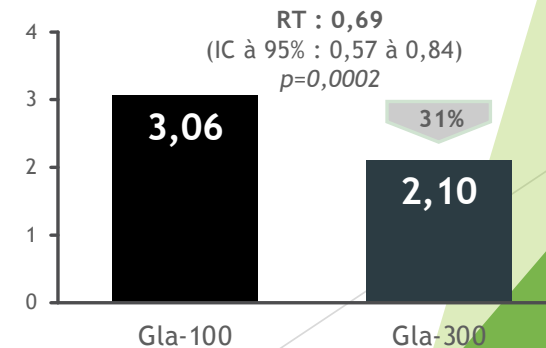
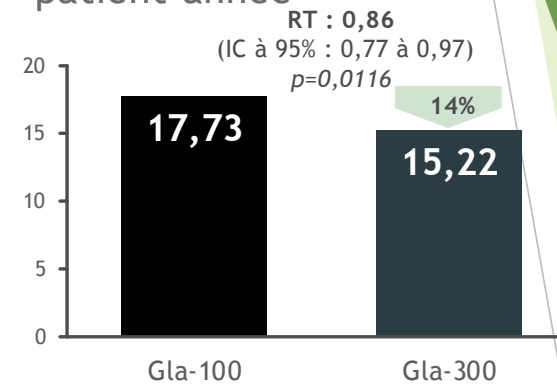
Average 24-h glucose profiles during the last 2 weeks of each treatment period (CGM population; pooled data period A + B)
Bergental RM et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 949 Available at:
<http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574> Accessed September 2014

Hypoglycémies confirmées ($\leq 3,9$ mmol/L [≤ 70 mg/dl]) ou sévères

Nombre moyen d'épisodes cumulés par patient



Nombre d'épisodes par patient-année



Population de sécurité. RT, ratio des taux ; IC, intervalle de confiance

TABLEAU 2. Études randomisées de référence avec l'insuline degludec dans le DT2

Étude	Traitement	Durée (semaines)	HbA1c à l'inclusion (%; moyenne \pm 1 DS)	Différence d'HbA1c en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (%)	Différence de GAJ en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (mg/dl)	RRE d'hypoglycémies globales (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies nocturnes (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies sévères (IDeg vs. comparateur)
BEGIN Basal-Bolus Type 2 (17)	IDeg + IAsp \pm Met \pm Pio	52	8.3 \pm 0.8	0.08 (NS)	-5.9 (NS)	0.82 ($p=0.0359$)	0.75 ($p=0.0399$)	ND
	IGlar-U100 + IAsp \pm Met \pm Pio		8.4 \pm 0.9					
BEGIN Once Long (18)	IDeg + Met \pm DPP4-i	52	8.2 \pm 0.8	0.09 (NS)	-7.7 ($p=0.005$)	0.82 ($p=0.106$)	0.64 ($p=0.038$)	0.14 ($p=0.017$)
	IGlar-U100 + Met \pm DPP4-i		8.2 \pm 0.8					
BEGIN Early (19)	IDeg \pm Met/S/ Glinides \pm Pio	26	8.8 \pm 1.0	-0.43 ($p<0.0001$)	-39.1 ($p=0.034$)	3.81 ($p<0.0001$)	1.93 ($p=0.09$)	ND
	Sitagliptin \pm Met/S/ Glinides \pm Pio		9.0 \pm 1.0					
SWITCH 2 (20)	IDeg suivie par IGlar-U100	32 + 32	7.6 \pm 1.1	0.09 (NS)	ND	0.77 ($p<0.001$)	0.75 ($p<0.001$)	0.49 ($p=0.03$)
	IGlar-U100 suivie par IDeg		7.6 \pm 1.1					
DEVOTE (21)	IDeg IGlar-U100	103	8.4 \pm 1.7	0.01 (NS)	-7.2 ($p<0.001$)	ND	ND	0.60 ($p<0.001$)
BRIGHT (22)	IGlar-U300	24	8.7 \pm 0.8	IGlar-U300 vs. IDeg: -0.05 (NS)	IGlar-U300 vs. IDeg: 7.7 (NS)	IGlar-U300 vs. IDeg: 0.86 (NS)	IGlar-U300 vs. IDeg: 0.81 (NS)	ND
	IDeg		8.6 \pm 0.8					

Abréviations : DS : déviation standard ; DT2 : diabète de type 2 ; IDeg : insuline degludec ; IGlar-U100 : insuline glargine 100 U/ml ; IGlar-U300 : insuline glargine 300 U/ml ; IDet : insuline detemir ; GAJ : glycémie à jeun ; RRE = rate ratio estimé ; Met : metformine ; DPP4-i : DPP4-inhibiteur ; S: Sulfonylurée ; Pio : Pioglitazone ; ND : données non disponibles ; NS : non statistiquement significatif.

Degludec (Tresiba®): un nouvel analogue d'insuline basale à action ultra-longue

Michel P. Hermans, Vanessa Preumont (1) Publié dans la revue de Louvain medical : [Mai 2019](#)

Insuline basale idéale		Insuline dégludec
COUVERTURE DES 24H	✓	½ vie = 25h et durée d'action > 42h
ÉVITER LE PHÉNOMÈNE DE L'AUBE	✓	Profil parfaitement plat sur les 24H
ÉVITER LES HYPOGLYCÉMIES NOCTURNES	✓	BEGIN DT1 -25% / DT2 -43% SWITCH DT1 -36% / DT2 -42% DEVOTE DT2 -53%
MOINDRE VARIABILITÉ	✓	4 fois moins variable que IGLar U100 et U300
CONFIANCE PRATICIEN ET PATIENT	✓	Couverture 24h, profil plat ,moins variabilité et risque moindre d'hypoglycémies, sécurité CV

Nouvelles insulines basales : Quelles améliorations possibles ?




Profil glycémique plus plat	➤	Risque hypoglycémique moindre
Longue durée d'action (> 24h)	➤	Contrôle de la glycémie à jeun avec une seule injection par jour
Faible variabilité intra-individuelle	➤	Reproductibilité des résultats glycémiques
Bonne flexibilité des horaires d'administration	➤	Adaptation au quotidien des patients
Faible prise de poids	➤	Faciliter l'observance
Sécurité d'emploi	➤	Sécurité cardiovasculaire

28

EN RESUME SUR LES PROFILS D INSULINE

	Début d'action	Pic	Durée d'action*
INSULINES PRANDIALES			
Insulines ordinaires humaines	30-60'	2-4 h	5-8 h
- Actrapid®			
- Regular®			
- Insuman Rapid®			
Analogues rapides	< 15'	1-2h	3-5 h
- Humalog® (lispro)			
- NovoRapid® (aspart)			
- Apidra® (glulisine)			
Analogues ultrarapides	< 5-10'	≤1.5 h	3-5 h
- Fiasp® (fast aspart)			
- Lyumjev® (fast lispro)			
INSULINES BASALES			
Insulines humaines à durée d'action intermédiaire	1-2 h	4-8 h	8-16 h
- Insulatard® (NPH)			
- Humuline® NPH			
- Insuman basal® (NPH)			
Analogues (1^{re} génération) à longue durée d'action	1-2 h	plat (max.5h)*	20-24h
- Lantus® (glargine)			
- Abasaglar® (glargine)			
- Levemir® (detemir)			
Analogues (2^e génération) à très longue durée d'action	1-2 h	plat (max.5h)*	> 24h
- Toujeo® (glargine 300)			
- Tresiba® (degludec)			

* Début d'activité, pic et durée d'action approximative ; *max pour maximum d'effet

Type d'insuline	Aspect	Délais d'action après l'injection (en heures)												
À action rapide <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lispro (Humalog) ▪ Glulisine (Apidra) ▪ Aspart (NovoRapid) 	Clair 	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	Début : 10 à 15 min. Pic : 1 à 2 heures Durée : 3 à 5 heures
À action intermédiaire <ul style="list-style-type: none"> ▪ NPH (Humulin-N, Novolin-NPH) 	Trouble 	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	Début : 1 à 3 heures Pic : 5 à 8 heures Durée : jusqu'à 18 heures
À action prolongée <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glargine (Lantus) ▪ Detemir (Levemir) 	Clair 	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	Début : 90 min. Pic : aucun Durée : jusqu'à 24 heures

En pratique comment utiliser l'insuline

- ▶ La conservation?
- ▶ En voyage?
- ▶ Et lorsqu'on change les insulines sont elles toutes équivalentes dans leur catégorie respective?



La conservation



- ▶ Les réserves d'insuline, c'est à dire les flacons, cartouches, ou stylo préremplis non entamés, doivent se garder dans le réfrigérateur entre 4 et 8 °C.
- ▶ Il ne faut surtout pas les congeler
- ▶ L'insuline entamée doit se conserver à température ambiante.
- ▶ Dans la limite d'un mois, il n' y a pas d'effet sur l'efficacité.
- ▶ Si vous sortez votre insuline du réfrigérateur, il faut attendre environ une heure avant qu'elle retrouve sa pleine efficacité.



En voyage

- ▶ Certificat médical pour transporter l'insuline en stylo avec aiguille et lecteur de glycémie avec lancettes
- ▶ Avoir une pochette isotherme pour mettre son insuline



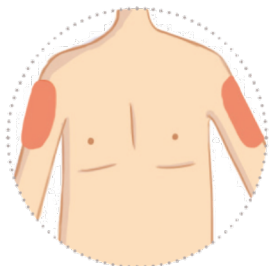
Les insulines de différents labo sont elles toutes équivalentes

- Document ci-joint version papier



L' INJECTION SC

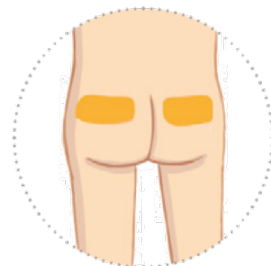
Jamais au même endroit



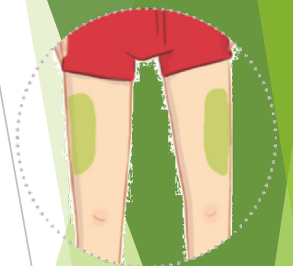
Bras



Ventre

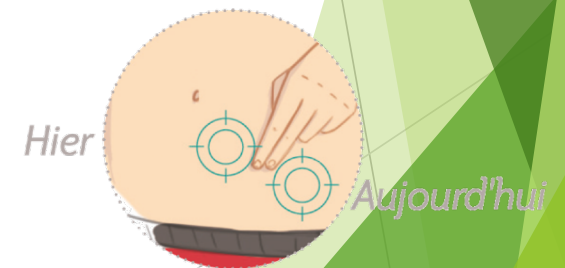


Fesses

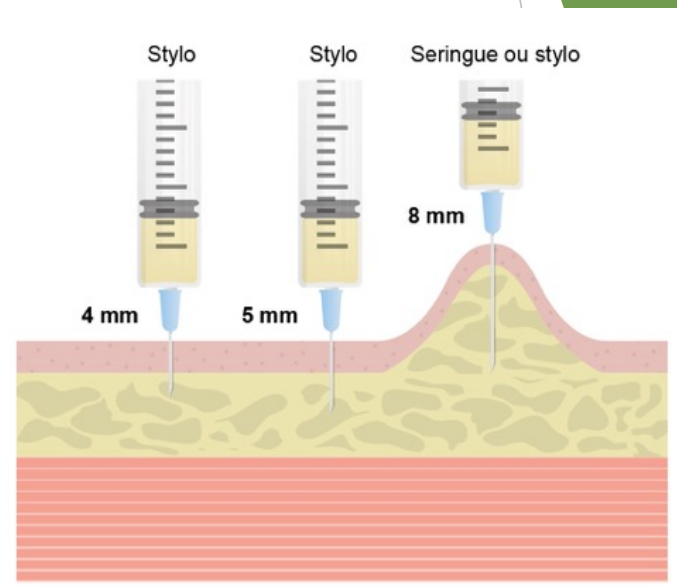


Cuisses

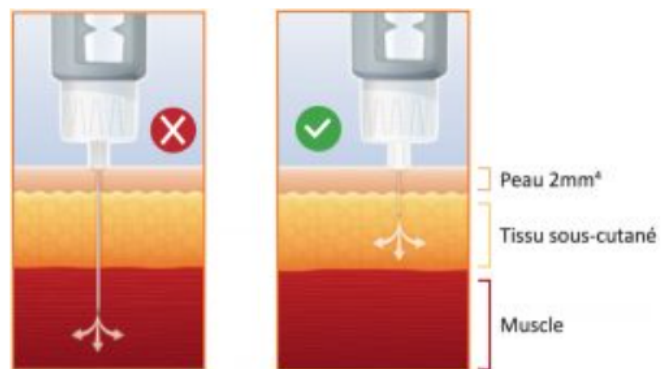
Rotation dans une même zone : il est conseillé de déplacer le site d'injection de la largeur de deux doigts dans le sens des aiguilles d'une montre.



- 4/5 mm : injection perpendiculaire
- Pli cutané si aiguille 8 mm
- Repérage des lipodystrophies
- Changer d'aiguilles
- Purger pour éviter les bulles
- Pas d'ID ni d'IM
- Pas de site différent pour la rapidité d'action
- Attendre 5-10 sec à la fin de l'injection



- Une injection trop profonde, au-delà du tissu sous-cutané, dans le muscle, où la résorption de l'insuline est naturellement différente et plus rapide en fonction de la richesse de la vascularisation induit une augmentation de la concentration de l'insuline dans le sang, ce qui peut entraîner une hypoglycémie chez le patient [3].



Frid A, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D and al. New insulin delivery recommendations. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1231-1255

- ▶ Les bénéfices liés aux bonnes pratiques d'injection
- ▶ **En appliquant les bonnes pratiques** (éducation à la technique d'injection, prévention et traitement des lipodystrophies, non réutilisation de l'aiguille, utilisation d'aiguille de 4 mm BD), **l'équilibre glycémique est amélioré, dès 3 mois**, avec une réduction de l'hémoglobine glyquée de 0,58 %, de la glycémie à jeun, de la dose quotidienne d'insuline de 2 unités et de l'IMC (indice de masse corporelle) de 0,5 kg/m

Grassi G, Scuntero P, et al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control.

Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2014. 1: p145-150. Evaluation de l'impact d'une intervention multifactorielle sur la technique d'injection (éducation personnalisée, optimisation de la rotation des sites d'injection, non-réutilisation des aiguilles, aiguille BD MicroFine Ultra 4mm) sur le contrôle glycémique (HbA1c, glycémie à jeun) et la consommation journalière d'insuline.

Etude observationnelle, prospective, suivi 3 mois, réalisée en Italie sur 18 centres de soins ambulatoires. 346 patients diabétiques de type 1 et type 2 traités par insuline depuis plus de 4 ans.

Les différentes formes:

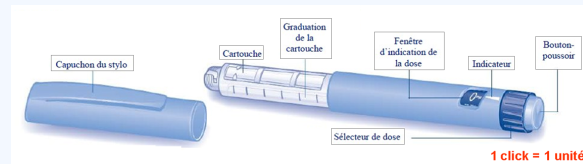
Le stylo la plus fréquente

Stylo à insuline jetable :

Les stylos-injecteurs jetables sont disponibles déjà remplis d'insuline et sont jetés lorsqu'ils sont vides.

Les **stylos-injecteurs jetables sont plus pratiques** car la cartouche d'insuline n'est pas à insérer.

Toutefois, leur coût est plus élevé.

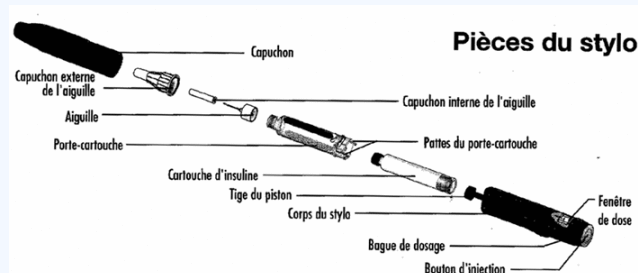


Stylo à insuline rechargeable (réutilisable) :

Avant d'utiliser un stylo-injecteur réutilisable, il faut insérer la cartouche contenant l'insuline (vendue séparément).

Lorsque la cartouche est vide, jetez-la et insérez-en une nouvelle.

Avec les précautions nécessaires, un stylo-injecteur peut être utilisé durant plusieurs années.



Le conditionnement FLACON OU CARTOUCHE

- Flacons de 10 ml, contenant 100 U/ml, soit 1.000 U au total, pour la plupart des insulines.
- Cartouches de 1,5 ou 3 ml, contenant 100 unités U/ml, Ces cartouches sont conditionnées en boîtes de 5.



Les pompes à insuline

Système de diffusion continue en sous cutané

Indications dans le diabète de type 2 (cf cours suivant)

Parfois couplée à la lecture de glycémie continue

Avec depuis cette année la boucle fermée permettant des arrêts de pompe lors du risque d'hypoglycémie
Ou au contraire augmentation lors de l'hyperglycémie: pancréas artificiel

- Pompe externe associée à un système de mesure de la glycémie en continu



Et l'insuline inhalée?

Voie inhalée : Exubéra (retirée du marché)

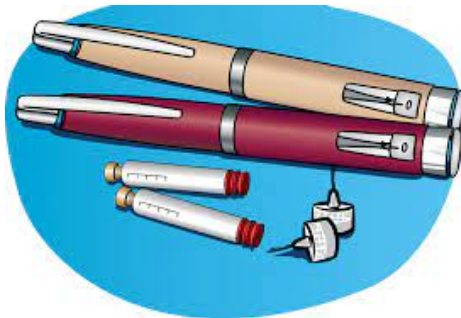
- Première insulinothérapie non injectable
- Exubera est une insuline en poudre d'action rapide à inhaler (par inspiration).
- utilisée pour le traitement du diabète de type 2 ou de type 1.

Inconvénients

- Contre indications : fumeurs, en cas de maladies respiratoires chroniques (asthme, BPCO, emphysème).
- Méconnaissance de la toxicité pulmonaire à long terme
- Encombrement du dispositif d'inhalation

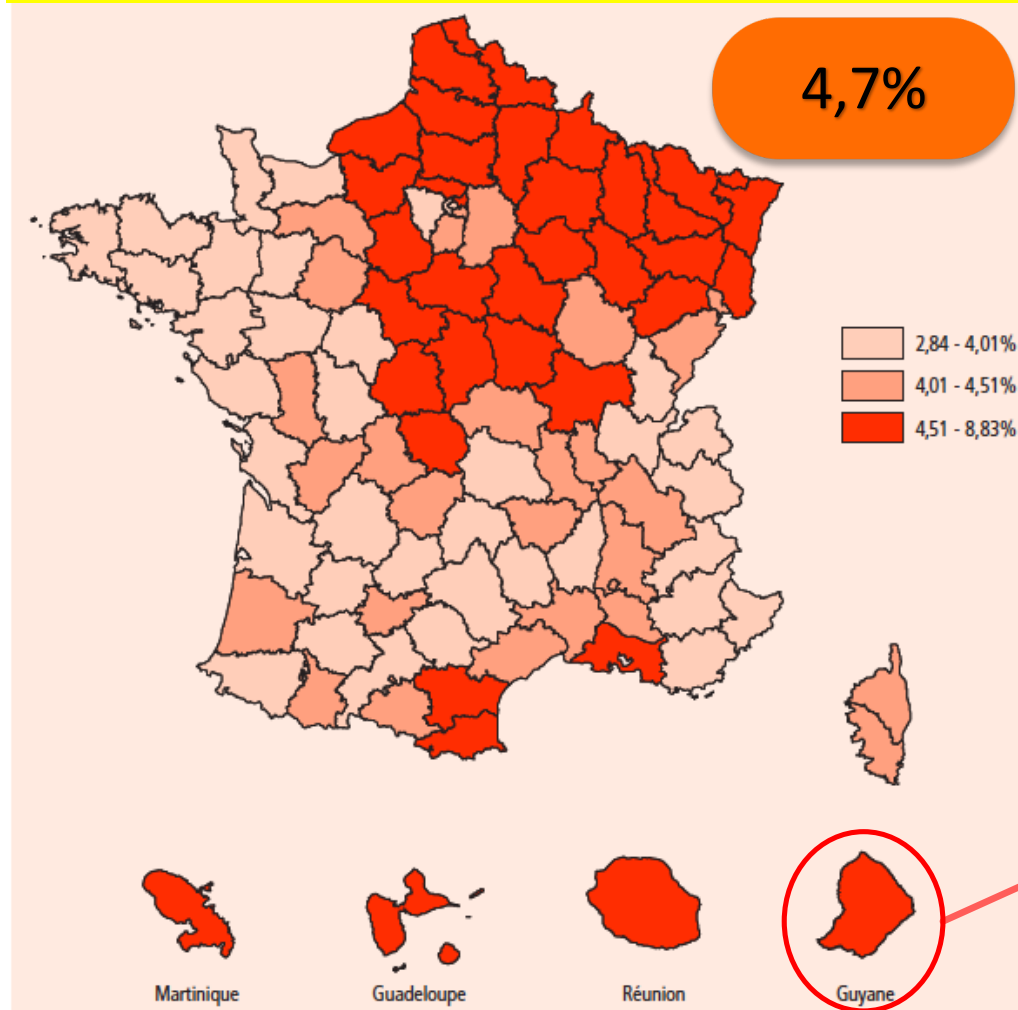


L'insulinothérapie dans le diabète de type deux



Prévalence du diabète traité
pharmacologiquement par
département et région en 2013,
France (hors Mayotte)

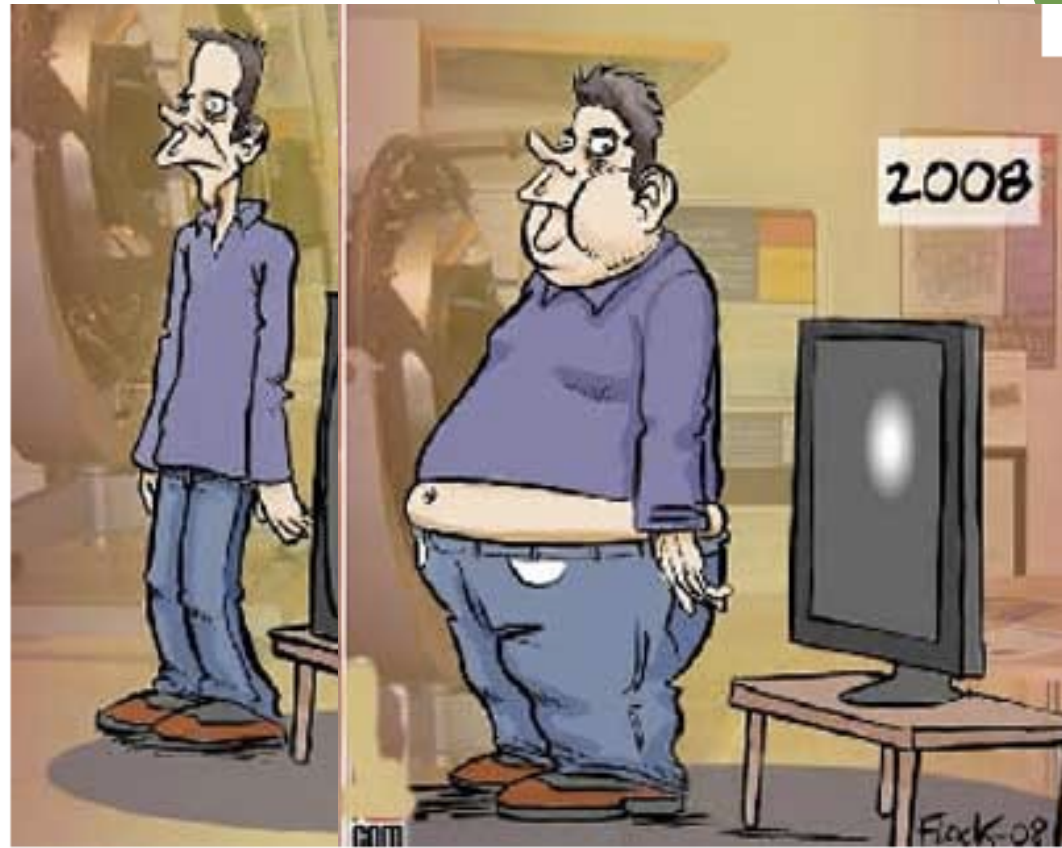
DONNÉES ENTRED



9.3%

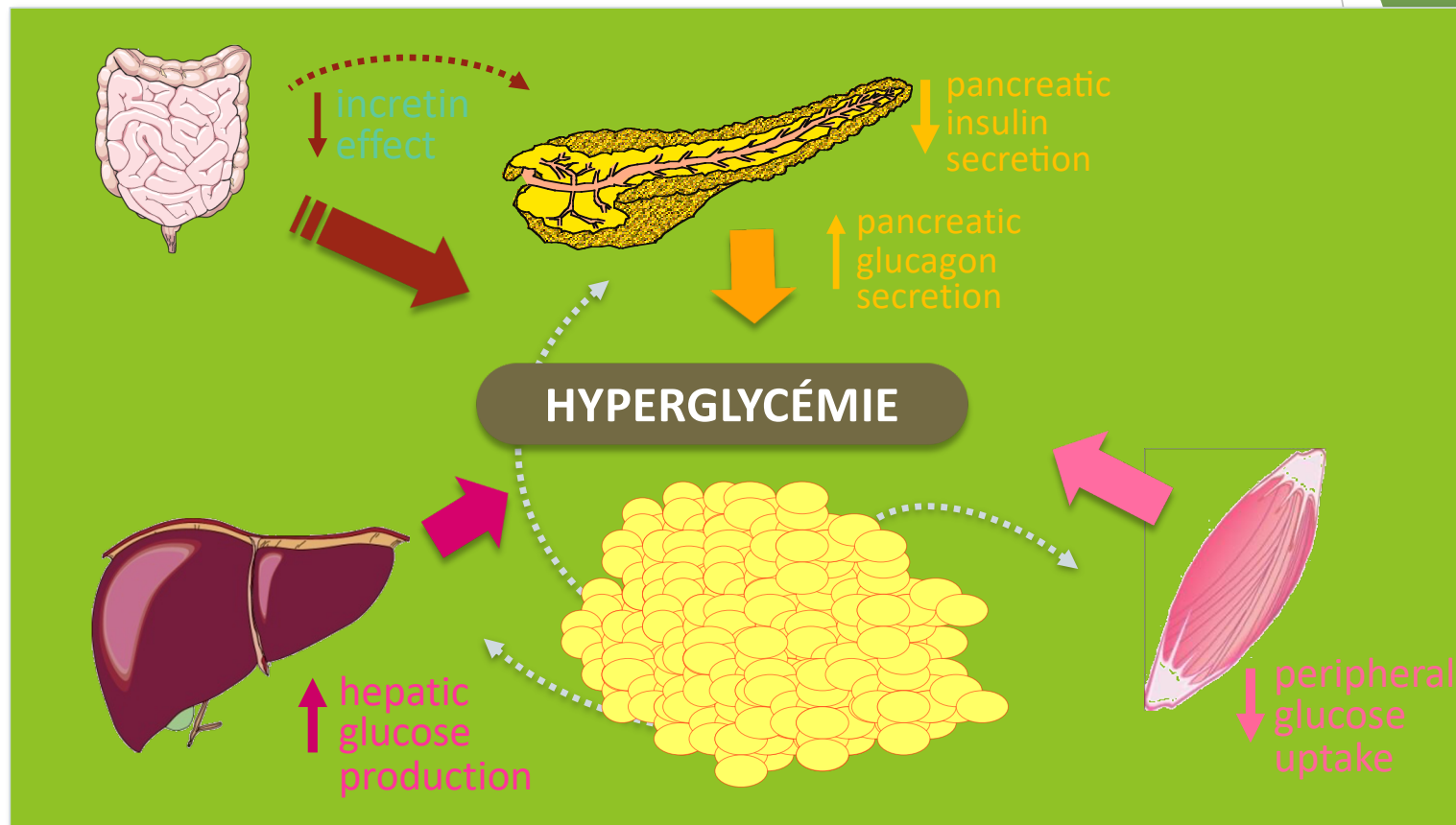
PLUS NOMBREUX PLUS DE FEMMES PLUS JEUNES

LE DIABÈTE DE TYPE 2. CONTEXTE.



LE DIABÈTE DE TYPE 2. CONTEXTE.

Survol de la pathogénie



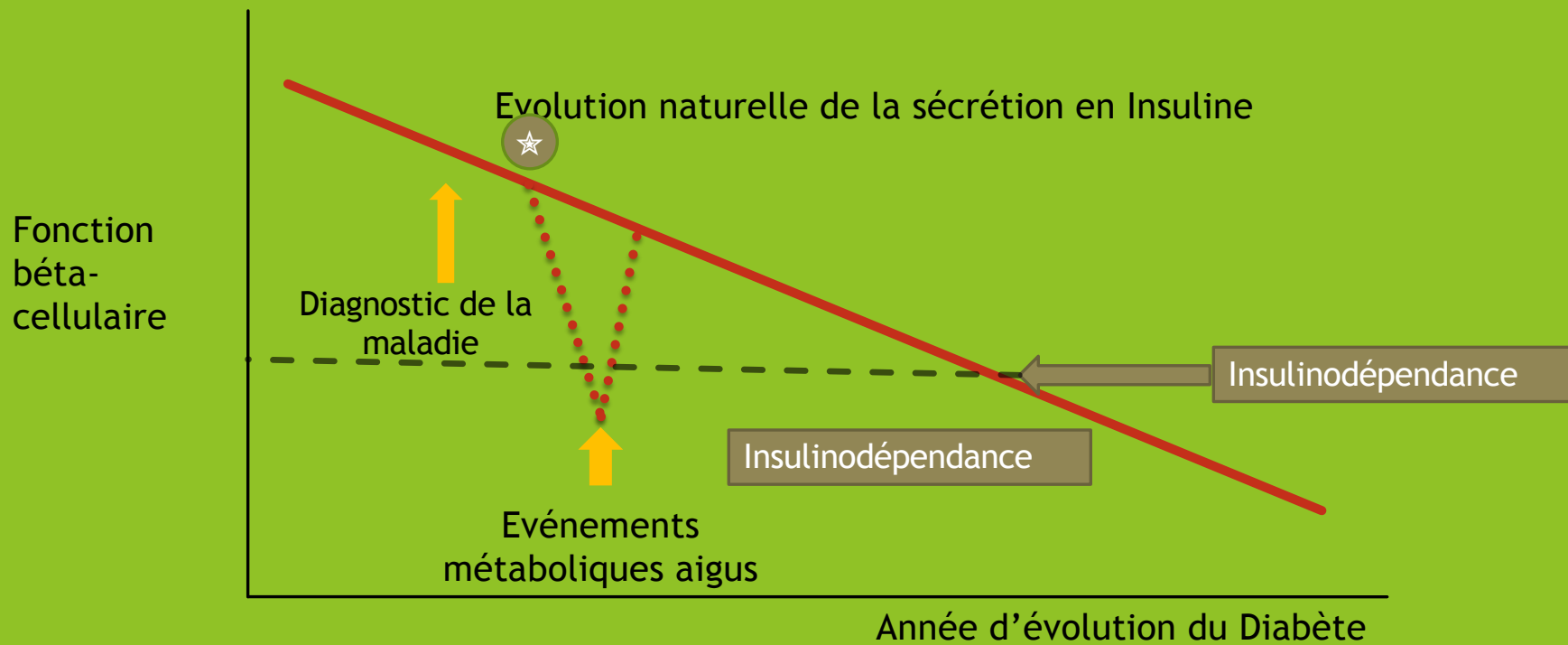
Levy et al. Clin. Diabetes 2011

LE DIABÈTE DE TYPE 2. CONTEXTE

- ▶ **Théorie « lipidique » du diabète de type 2**
- ▶ Masse adipeuse excessive
- ▶ Lipolyse accrue
- ▶ Taux circulants d'acides gras libres (FFA) élevés
- ▶ Accumulation intracellulaire d'acides gras :
 - intramyocytaires
 - intra hépatique
 - **intra pancréatique (lipo toxicité cellule β)**



LE DIABÈTE DE TYPE 2. CONTEXTE



U.K.P.D.S 16. Diabetes 1995;44:1249-1258

LE DIABÈTE DE TYPE 2. CONTEXTE

Maladie évolutive.

Détérioration de l'insulinosécrétion (fonction de la cellule β) au fil du temps.

Dégradation de l'équilibre métabolique.

Escalade thérapeutique.

Insulinoréquérance.

Se Rapprocher d'un équilibre glycémique optimal.

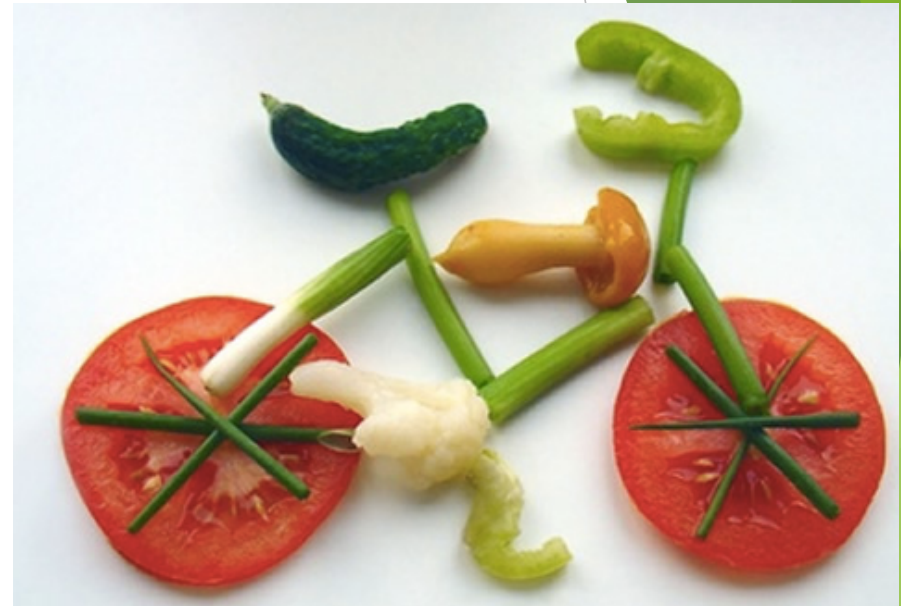
► DIÉTÉTIQUE

- Lipides
- Poly-insaturés
- Perte de poids ensuite - 5%

+

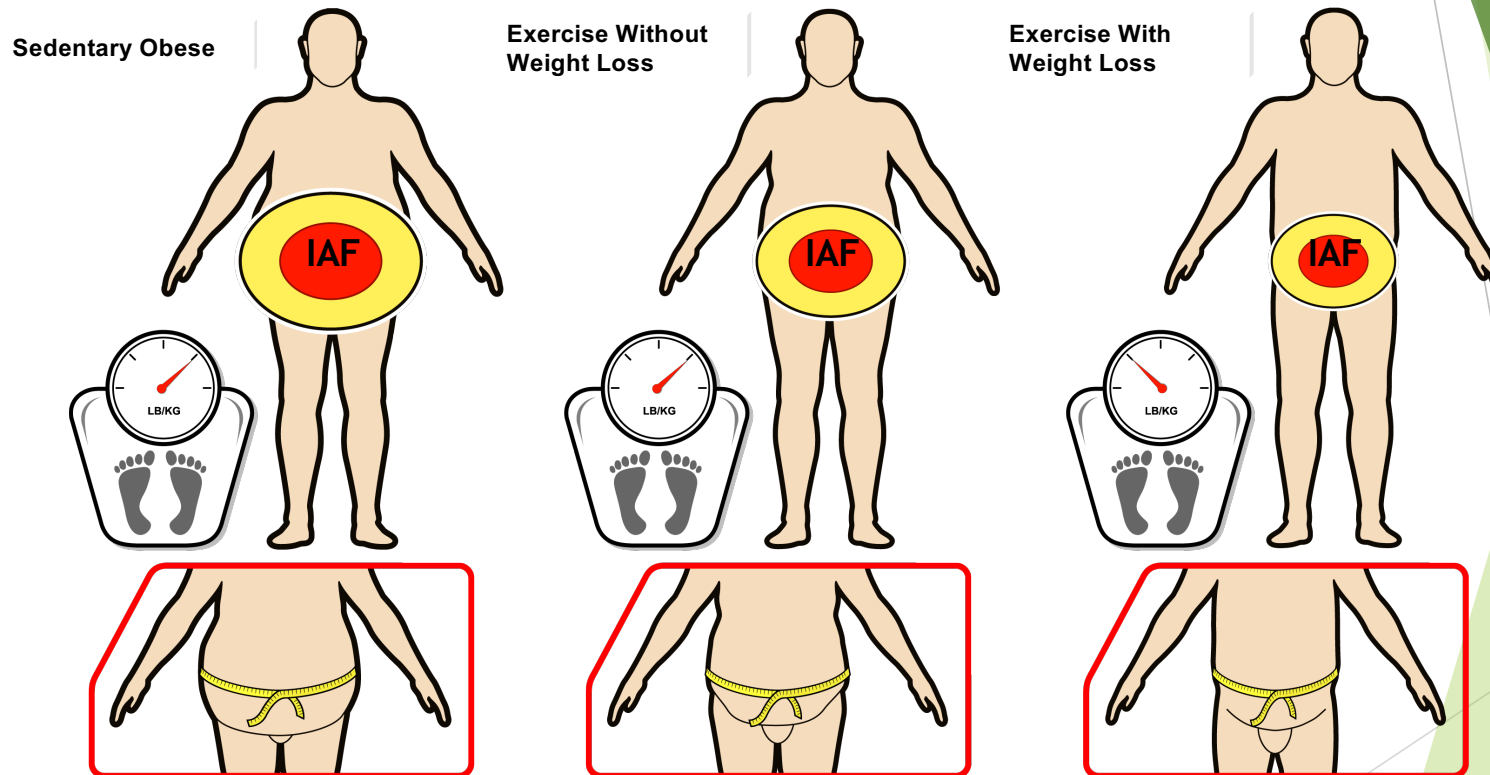
ACTIVITÉ PHYSIQUE

- 30mn à 45mn / j
- Pas plus de 7h sans bouger
- En endurance et en résistance



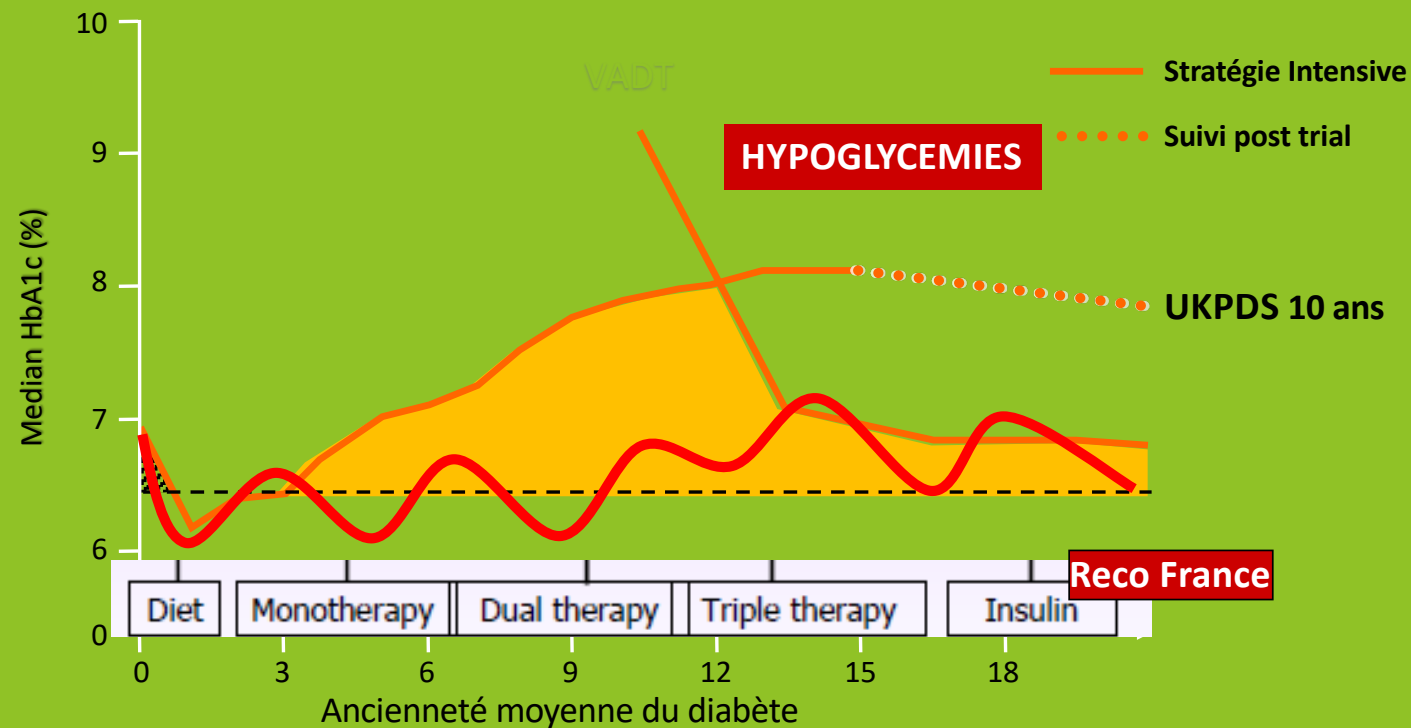
Moyens du traitement

TRAITEMENT DE L'HYPERGLYCÉMIE DU DT2



Exercise without weight loss is associated with reduction in intra-abdominal fat (10-20%) and a consequent reduction in waist circumference. However, exercise-induced weight loss leads to greater reductions in both intra-abdominal fat (30%) and waist circumference.

TRAITEMENT DE L'HYPERGLYCÉMIE DU DT2



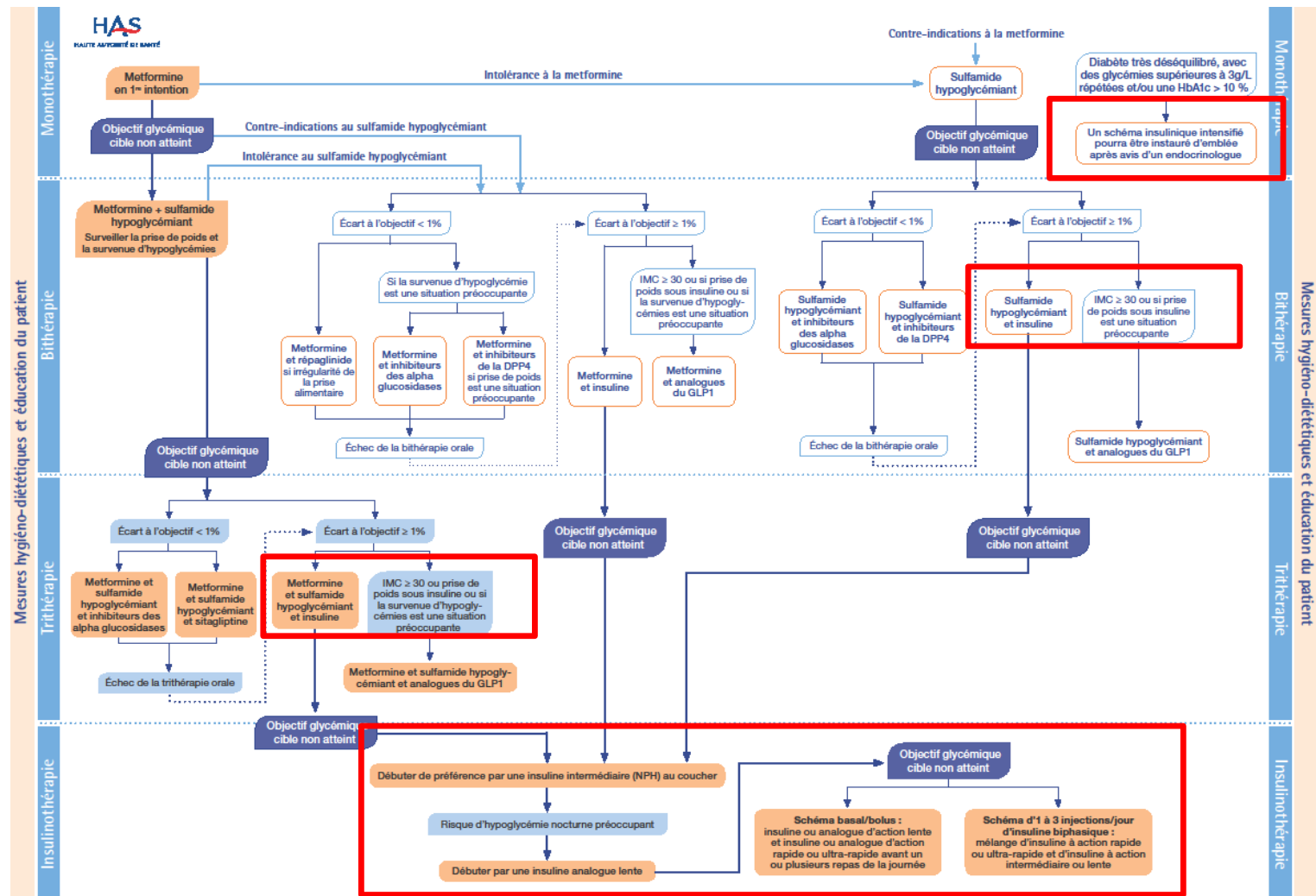
VADT *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39

UKPDS Adapted from: *Lancet* 1998;352:837-53 - UKPDS 10 ans R.Holman and al *NEJM* 2008; 359 : 1577-1589 – Tiré Topos Reunion/ Pr S HALIMI

TRAITEMENT DE L'HYPERGLYCÉMIE DU DT2

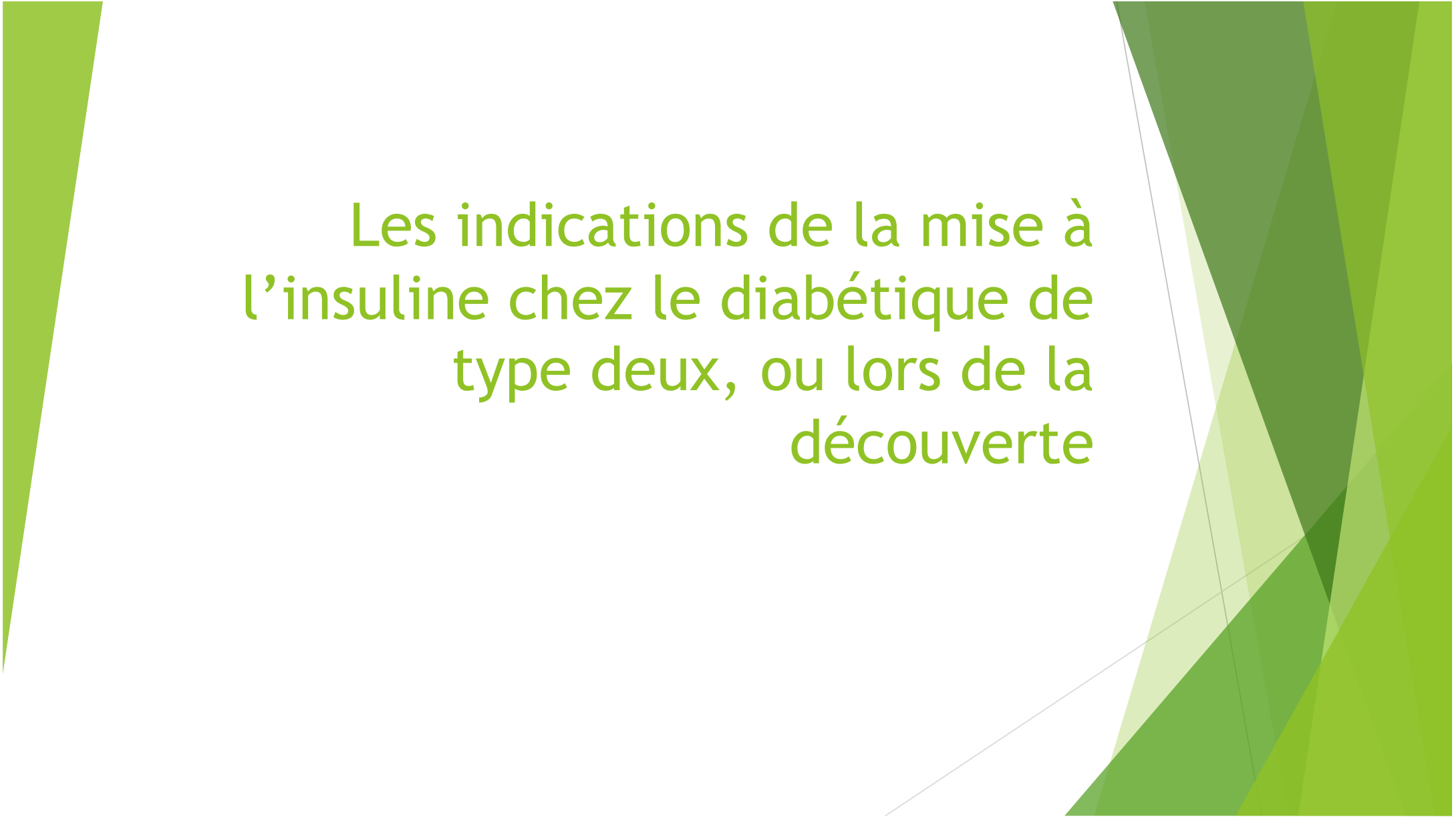
STRATEGIES

- Thérapie Initiale
- Puis bi Thérapie
- Puis triple Thérapie
- Transition vers et titration de l'insuline



L'insulinothérapie dans le Diabète de type 2.

- ▶ Insulinothérapie « BASALE ».
- ▶ Insulinothérapie « PREMIX » de 1 à 3 injections.
- ▶ Insulinothérapie « BASALE-Plus ».
- ▶ Insulinothérapie « OPTIMISEE ». Insuline Basale + Insuline rapide aux repas ou
INSULINOTHERAPIE à la POMPE EXTERNE.
 - ▶ Dans tous les cas, savoir se coller au profil glycémique des patients et au stade de la maladie.
 - ▶ Toujours en association avec l'équilibre alimentaire, l'activité physique et certains antidiabétiques oraux.

The slide features abstract green geometric shapes. On the left, a solid green triangle points downwards. On the right, a complex composition of overlapping translucent green triangles and polygons in various shades of green is visible. A thin, light grey line extends from the bottom left towards the right side of the slide.

Les indications de la mise à
l'insuline chez le diabétique de
type deux, ou lors de la
découverte

Quand doit on insuliner le patient diabétique de type deux

- En cas de complications aiguës: cétose; coma hyperosmolaire; atteinte coronarienne ou AVC
- En phase aiguë d'une infection aiguë
- En cas de pathologies intercurrentes sévères responsables d'une défaillance d'organe
- En cas de déséquilibre important
- En cas de non atteinte des objectifs sous anti diabétiques oraux (cf plus loin)

Devant un déséquilibre glycémique, il faut rechercher une acétonurie et des facteurs favorisants comme la survenue d'une infection, d'un cancer...

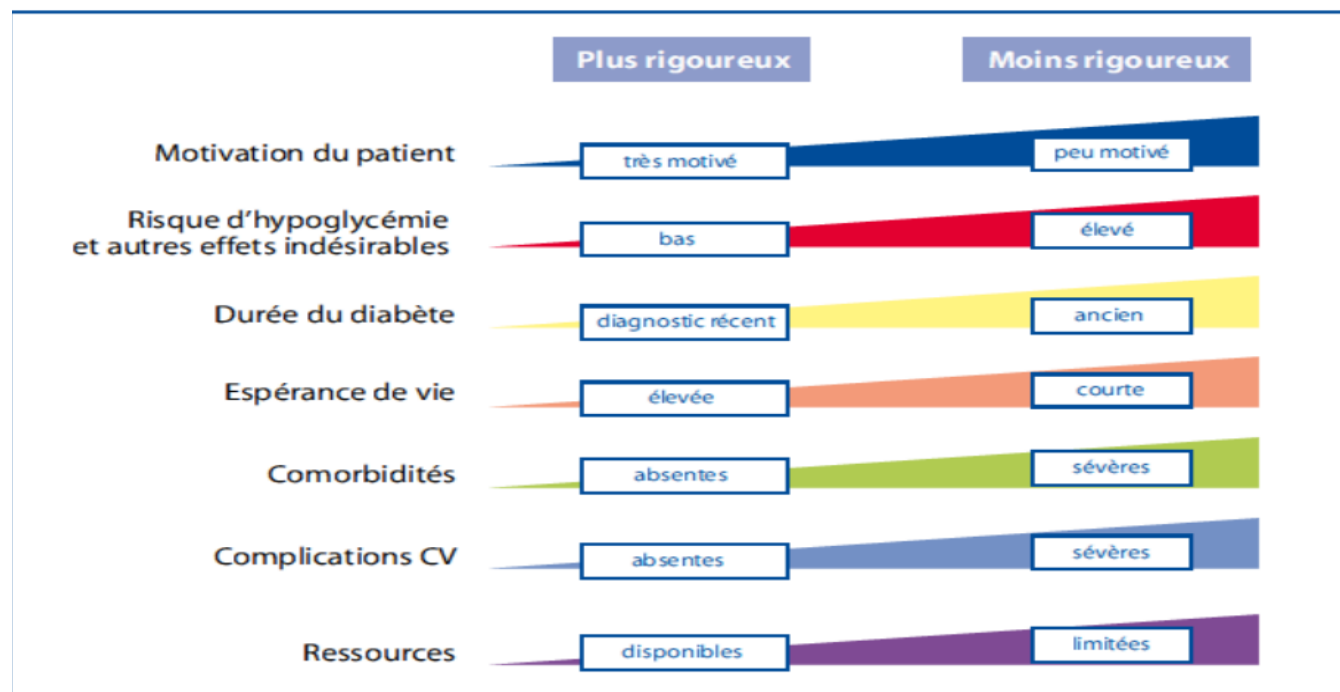


AVIS SPECIALISE



En cas de non atteinte des objectifs

RECOMMANDATION : OBJECTIF PERSONNALISÉ



EASD, Diabetologia 2012;55:1577-96, SFD, 2012

Les indications de la mise à l'insuline chez le diabétique de type deux, ou lors de la découverte

- ▶ La mise à l'insuline est souvent une période compliquée dans la vie du patient diabétique de type deux
- ▶ Elle est souvent mal vécue, car assimilée à un diabète « plus grave », une détérioration de la qualité de vie, l'injection est souvent difficile à accepter..
- ▶ Il est important de bien préparer le patient dès la découverte et ne pas hésiter à lui expliquer l'évolution possible de son diabète et les possibilités tout au cours de sa vie de la mise à l'insuline
- ▶ Le patient qui a été informé et prévenu de la possibilité de la mise à l'insuline et des indications de cette introduction sera souvent plus dans l'acceptation et la non culpabilité

La mise sus insuline chez le patient diabétique de type 2 n'est pas un évènement rare

Sous insuline, quel que soit le schéma

> 550 000 patients diabétiques de type 2
(17- 20% des patients DT2)

Environ 100 000 patients avec un DT2
démarrent un traitement par insuline
chaque année en France

Mise en place parfois difficile

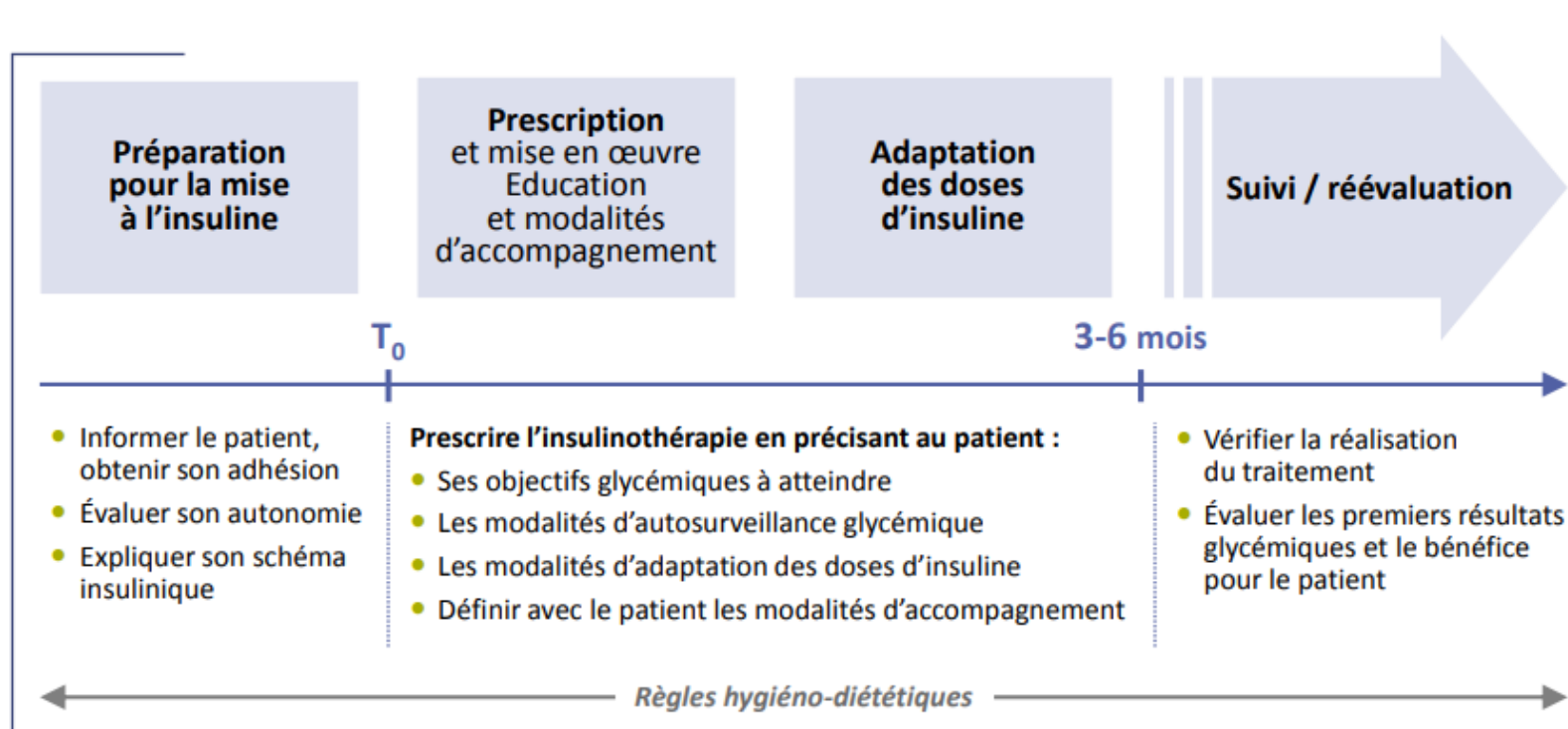
Patients DT2 sous insuline basale

Taux d'HbA_{1c} à l'initiation et à distance de l'initiation
Très souvent > ou proche de 9% !

Initiation tardive

Inertie de la titration

Les étapes de la mise à l'insuline



Réussir le passage à l'insuline

ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT

Informer sur le risque de prise de poids
Continuer la lutte contre la sédentarité
Planification alimentaire

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Présentation de la logique du traitement
Explication du mode d'administration
Nécessité des autocontrôles rigoureux
Conseils pour l'ajustement des doses

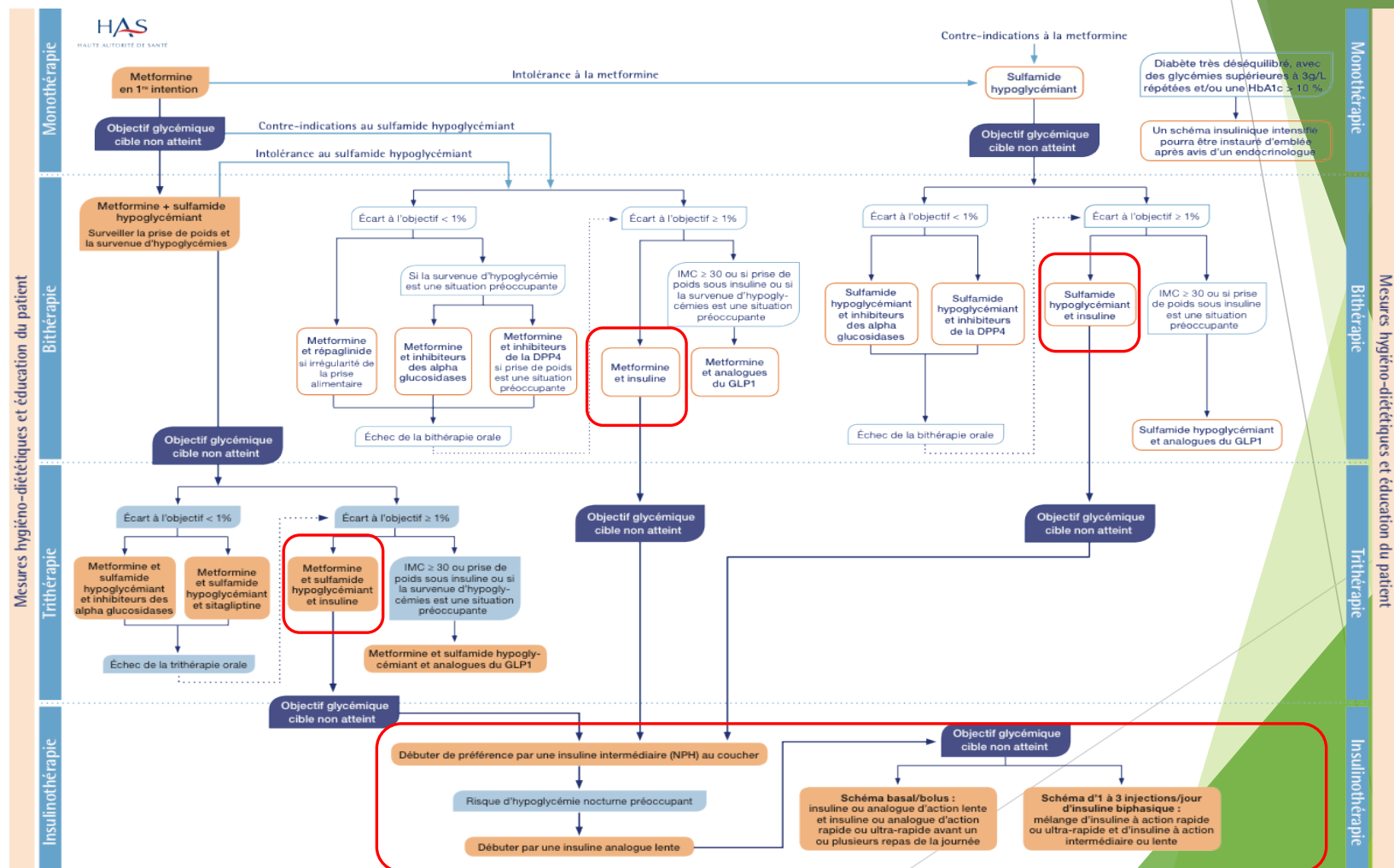
SOUTIENS POUR L'INSTAURATION

Services de diabétologie
Infirmière et Infirmière de pratique avancée
(hôpital + ville)
Diététicienne
Médecin généraliste
Associations de patients
Réseaux ville-hôpital
Maisons du diabète

Madiou JP. Place de l'insulinothérapie intensifiée : l'avis d'experts sur les pratiques.
Métabolisme Hormones Diabètes et Nutrition n°6, novembre-décembre 2008

Prise en charge

* Stratégie médicamenteuse chez le DT2 ¹ (d'après les recommandations HAS 2013)



Stratégie à la découverte cf séquence 1 2^e partie)

- si HBA1C > 9 % une bithérapie pourra être introduite
- une insulinothérapie pourra être utilisée d'emblée si HBA1C > 10 % et/ou hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité ou corps cétonique et surtout s'il y a des symptômes évocateurs tels que le syndrome polyuro polydipsique

The slide features two large, abstract green geometric shapes. On the left, a solid green triangle points downwards. On the right, a complex shape is composed of several overlapping translucent green triangles in various shades, creating a layered effect. The text is centered between these two shapes.

Les objectifs glycémiques un point
important de la prise en charge

Une stratégie centrée sur le patient et une
stratégie de réduction de risque
multifactorielle



Les objectifs et les thérapeutiques doivent se définir en fonction

De l'âge et de

Du poids

Du mode de vi

Du choix du p



"I'M SORRY DOCTOR, BUT AGAIN I HAVE TO DISAGREE."

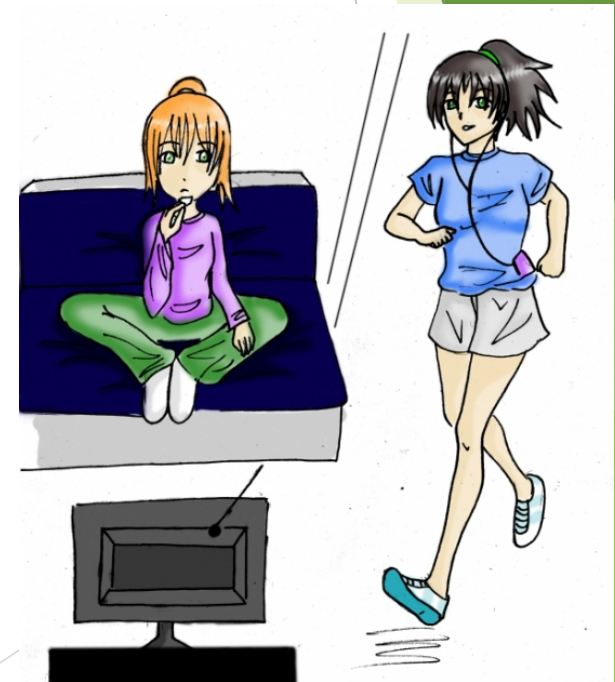
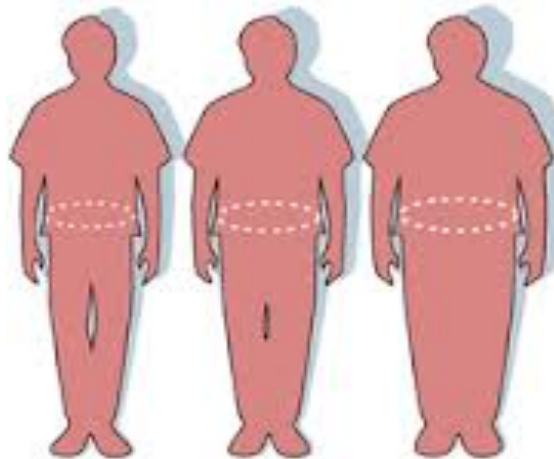
Les objectifs et les thérapeutiques doivent se définir en fonction

De l'âge et des facteurs de morbidités associés

Du poids

Du mode de vie

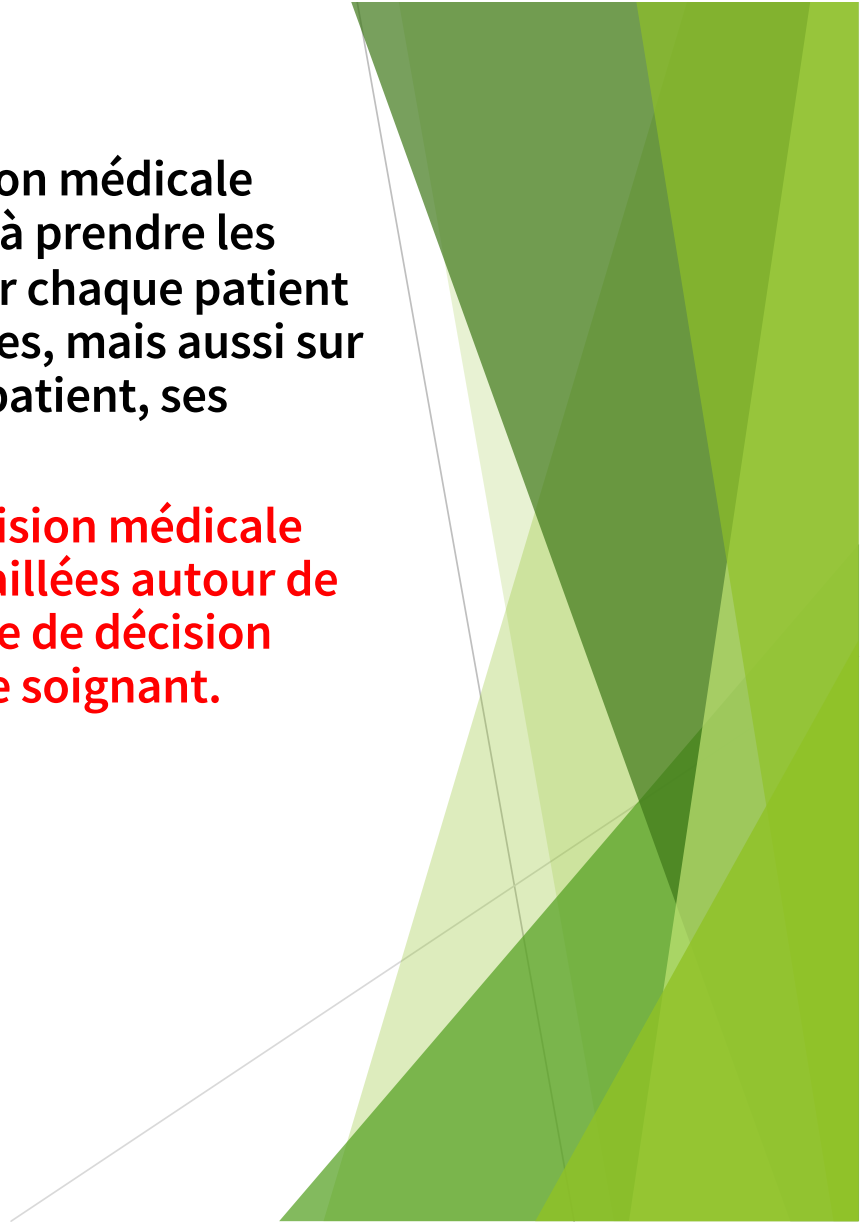
Du choix du patient



Avis n°2 - Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée –La médecine fondée sur les preuves vise à prendre les meilleures décisions médicales personnalisées pour chaque patient et repose sur les connaissances scientifiques établies, mais aussi sur l'expertise et l'expérience du clinicien, le profil du patient, ses préférences et ses choix. –

L'approche centrée sur le patient implique une décision médicale partagée, fondée sur l'échange d'informations détaillées autour de toutes les options possibles et conclue par une prise de décision éclairée, acceptée mutuellement par le patient et le soignant.

encore plus vrai en milieu tropical!



Adapter la prise en charge des diabétiques



Le sujet qui a bien vieilli



Le malade fragile



Le malade dépendant



OBJECTIFS HBA1C EN FONCTION DU PATIENT

PERSONNES DE PLUS DE 75 ANS :

NECESSITE DE PRENDRE EN COMPTE LE RISQUE D HYPOGLYCEMIE

- FONCTION RENALE
- FACTEURS DE COMORBIDITES
- LA POLYMEDICATION
- ESPERANCE DE VIE

1. PERSONNES AUTONOMES ET ESPERANCE DE VIE >15ANS

HBA1C<7%

2. PERSONNES AYANT DES FACTEURS DE MORBIDITES ASSOCIES

HBA1C<8%

3. PERSONNES GRABATAIRES

HBA1C<9% EVITER LES HYPOGLYCEMIES

OBJECTIFS HBA1C EN FONCTION DU PATIENT

En fonction du risque cardio-vasculaire et des facteurs de morbidités associés

Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont :

- infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ;
- atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ;
- atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;
- accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

OBJECTIF HBA1C < 8%


OBJECTIFS HbA1c EN FONCTION DU PATIENT

En fonction de la fonction rénale

Pour les patients avec une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (stades 4 et 5), une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée

Au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² ; stades 4 et 5),
les seules classes thérapeutiques autorisées (AMM) sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucosidases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée

Concernant la metformine utilisation possible lorsque clairance entre 30 et 60 ml/min en surveillant étroitement le patient (contrôle creat et clairance / 3mois)



En Guyane ou en milieu tropical isolé, difficultés de suivre le patients
Isolement géographique, inobservance car non compréhension ou
précarité avec des priorités non centrées sur l'état de santé

Toujours penser à la gestion du diabète par le patient lors de
l'introduction d'un traitement anti diabétique. Même si parfois un
traitement est recommandé et semble adapté ne pas le mettre en
place si en aval pas de possibilité de suivre le patient et/ou si risque
d'effet secondaire qui ne seront pas dépistés suffisamment tôt

Réévaluation du traitement et règles d'arrêt du traitement



ON ARRÊTE LES ADO SAUF LA METFORMINE

Avis de la SFD

Lors de l'instauration de l'insulinothérapie on arrête les anti diabétiques sauf la metformine

-concernant les sulfamides : arrêt ou réduction de doses progressivement à la titration de l'insulinothérapie, si l'on souhaite la réintroduire le faire en réduisant les doses et en surveillant le risque d'hypoglycémie

-concernant iDDPPIV l'arreter ou le diminuer avec la titration quitte à le réintroduire ensuite

- arreter le GLP1 sauf s'il y a eu une perte de poids significative ou dans le cas du liraglutide si le patient en prévention cardio vasculaire

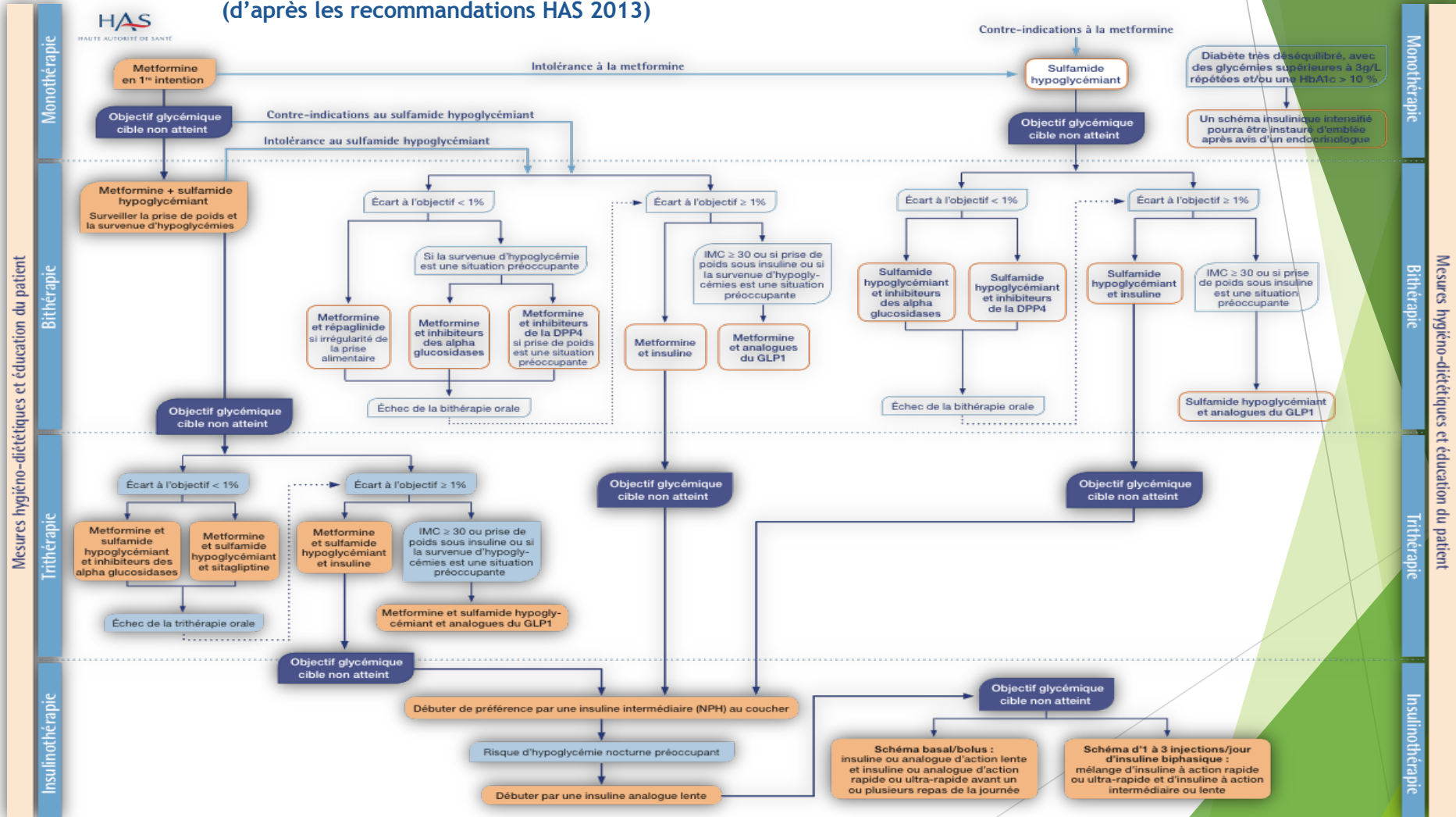
APPEL DE L'ENDOCRINOLOGUE SI DIFFICULTES

Stratégie à la découverte

- si HBA1C > 9 % une bithérapie pourra être introduite
- une insulinothérapie pourra être utilisée d'emblée si HBA1C > 10 % et/ou hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité ou corps cétonique et surtout s'il y a des symptômes évocateurs tels que le syndrome polyuro polydipsique

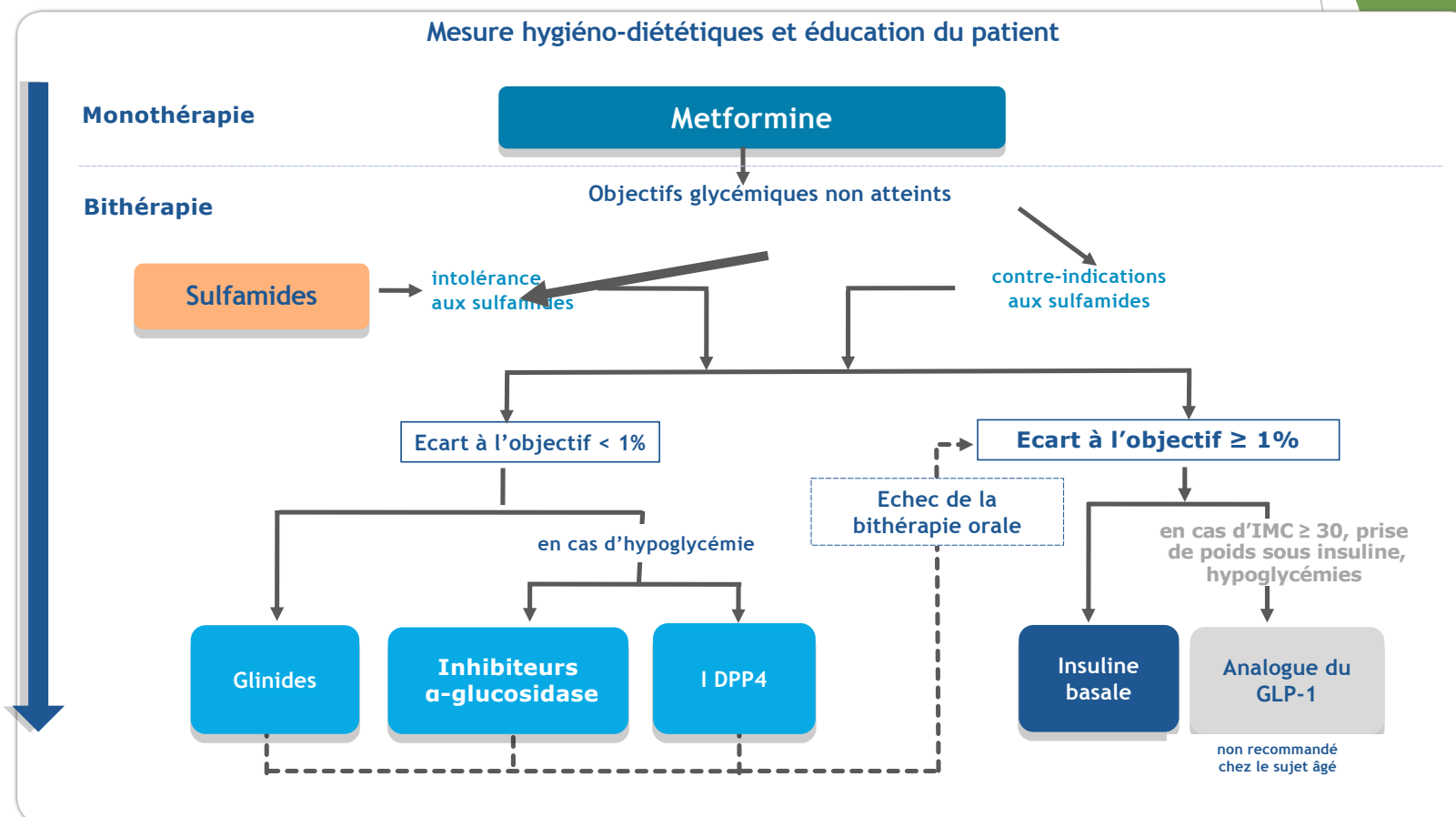
Prise en charge

* Stratégie médicamenteuse chez le DT2¹ (d'après les recommandations HAS 2013)



Prise en charge

* Stratégie médicamenteuse chez le DT2 ¹ (d'après les recommandations HAS 2013)



1. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, Janvier 2013

Etudes accord, advance, vadt, et
ukpds



ACCORD

GLUCOSE ARM

10251 Type 2 Diabetic patients

Standard Glycemic control
Target : HbA1c: 7 – 7.9%

Intensive Glycemic control
Target : HbA1c < 6% (normal)

Primary endpoint de

- Myocardial infarction,
- Stroke,
- CVD Death

Inclusion Criteria

- DT2 with HbA1C $\geq 7.5\%$
- Age 40-79 years with CVD event
- Age 55-79 years with anatomical CVD, albuminuria, left ventricular hypertrophy, or at least two other CVD risk factors

POPULATION

Variable	Intensive Therapy (N=5128)
Age (yr)	48.5±18.7
Female sex (%)	44.4
Median duration of diabetes (yr)	41.3
Previous cardiovascular event (%)	93.5±18.7
Previous congestive heart failure (%)	32.2±5.5
Race or ethnic group (%)†	106.8±14.3
White	136.2±17.0
Black	74.8±10.6
Hispanic	183.3±42.1
Education (%)	104.9±34.0
Less than high school	47.2±13.0
High-school graduate	38.4±9.5
Some college	156
College degree or higher	154

NEJM, 358 (24), 2008

DRUGS

Drug Class and Name	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5123)	
	no. of patients (%)	person-years	no. of patients (%)	person-years
Single class				
Metformin	4856 (94.7)	14,444	4452 (86.9)	12,693
Secretagogue†	4443 (86.6)	12,021	3779 (73.8)	10,059
Glimepiride	4010 (78.2)	9,142	3465 (67.6)	8,955
Repaglinide	2574 (50.2)	4,447	908 (17.7)	1,293
Thiazolidinedione‡	4702 (91.7)	12,844	2986 (58.3)	6,719
Rosiglitazone	4677 (91.2)	12,639	2946 (57.5)	6,563
α-Glucosidase inhibitor§	1191 (23.2)	941	263 (5.1)	200
Incretin¶	911 (17.8)	566	251 (4.9)	175
Exenatide	622 (12.1)	415	204 (4.0)	155
Any insulin	3965 (77.3)	11,902	2837 (55.4)	7,842
Any bolus insulin	2834 (55.3)	6,806	1794 (35.0)	4,336

Cardiovascular risks

	Intensive Therapy (N=5128)	Standard Therapy (N=5123)
Major cardiovascular events	14.3	13.7
Myocardial infarction	44.4	44.0
Stroke	41.3	42.3
Heart failure	93.5±18.7	93.6±18.7
Revascularization	32.2±5.5	32.2±5.5
Death	106.8±14.3	106.8±13.8
All-cause	136.2±17.0	136.5±17.2
Cardiovascular	74.8±10.6	75.0±10.7
Cancer	183.3±42.1	183.3±41.6
Unknown	104.9±34.0	104.9±33.8
Cause-specific	47.2±13.0	46.9±12.2
Myocardial infarction	38.4±9.5	38.8±9.8
Stroke	156	154

ARRET PREMATURE DE L'ETUDE DEVANT UNE AUGMENTATION DE LA MORTALITE DANS LE BRAS INTENSIF

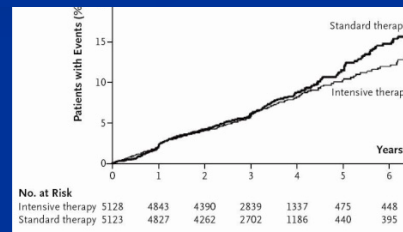
MORTALITE MULTIFACETTEE
PLUSIEURS DROGUES

DIMINUTION DE L'IMPACT
SIGNIFICATIVE AU

Causes of death

Table 4. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5123)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	% per yr	no. of patients (%)	% per yr		
Primary outcome	352 (6.9)	2.11	371 (7.2)	2.29	0.90 (0.78–1.04)	0.16
Secondary outcome						
Death						
Any cause	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Cardiovascular causes	135 (2.6)	0.79	94 (1.8)	0.56	1.35 (1.04–1.76)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	186 (3.6)	1.11	235 (4.6)	1.45	0.76 (0.62–0.92)	0.004
Nonfatal stroke	67 (1.3)	0.39	61 (1.2)	0.37	1.06 (0.75–1.50)	0.74
Fatal or nonfatal congestive heart failure	152 (3.0)	0.90	124 (2.4)	0.75	1.18 (0.93–1.49)	0.17
Causes of death						
Any	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04

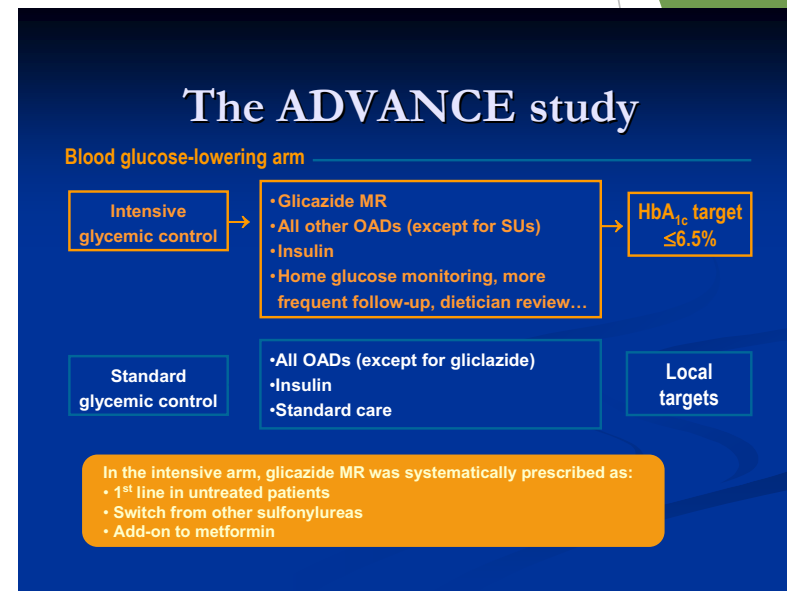
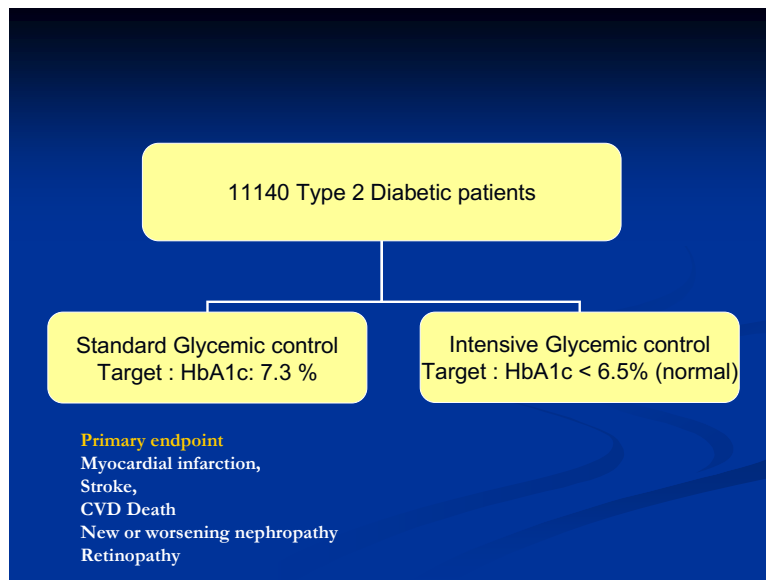


Differences in mortality emerged 1 year to 2 years after randomization. It is noticeable that after about 3 years, a nonsignificant decrease in the rate of the primary outcome emerged in the intensive-therapy group

COMBINAISON DE

INTENSIF MAIS NON

ADVANCE



Differences between the ACCORD and ADVANCE Studies.		
	ACCORD	ADVANCE
Baseline data		
No. of participants	10,251	11,140
Mean age (yr)	62	66
Duration of diabetes (yr)	10	8
Median glycated hemoglobin at baseline (%)	8.1	7.2
History of macrovascular disease (%)	35	32
Intervention		
Target glycated hemoglobin value (%)	<6.0	≤6.5
Median duration (yr)	3.4	5.0

Conclusions

- The intensive glycemic control reduced the primary end point due to a significant reduction in the microvascular outcome
- There was no increase in overall or cardiovascular mortality in the intensive glycemic control group compare to standard group

VADT

Veterans Administration Diabetes Trials : VADT

Does intensive control on type 2 diabetes patients have an effect on cardio vascular events?

PRIMARY OUTCOME : cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, new or worsening congestive heart failure, surgical intervention for cardiac, cerebrovascular, or peripheral vascular disease, inoperable coronary artery disease, and amputation for ischemic gangrene.

1791 (80.0%) Type 2 Diabetic patients

899 Standard Glycemic control
Target : HbA1c: 7 – 7.9%

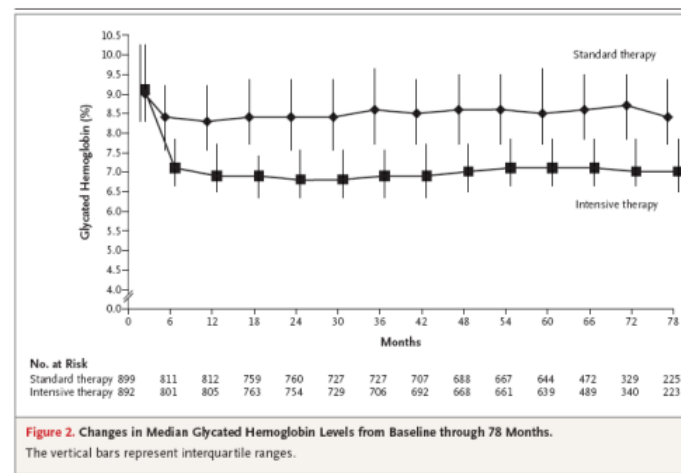
892 Intensive Glycemic control
Target :reduction of 1.5 percentage points

PRIMARY OUTCOMES: cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, congestive heart failure, surgical intervention for cardiac, cerebrovascular, or peripheral vascular disease, inoperable coronary artery disease, and amputation for ischemic gangrene

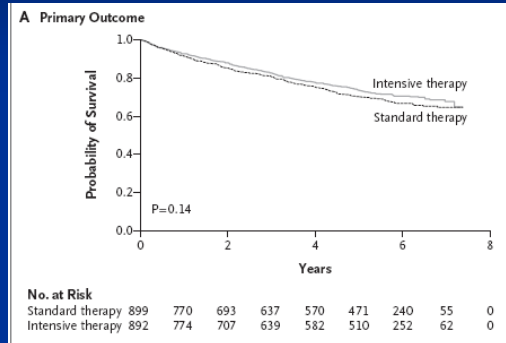
Variable

Baseline
Standard Therapy
(N = 899)
Intensive Therapy
(N = 892)
P Value

according to either insulin status at baseline or The most common adverse event was hypoglycemia.



PRIMARY OUTCOME



Conclusions

- Intensive glycemic control had nonsignificant effect on the rates of major cardiovascular events, death, or microvascular complication
- The majority of the patients were ,at 97%, men and so it would be difficult doing an extrapolation of these results for women

Table 1. Comparison of the Three Trials of Intensive Glycemic Control and CVD Outcomes

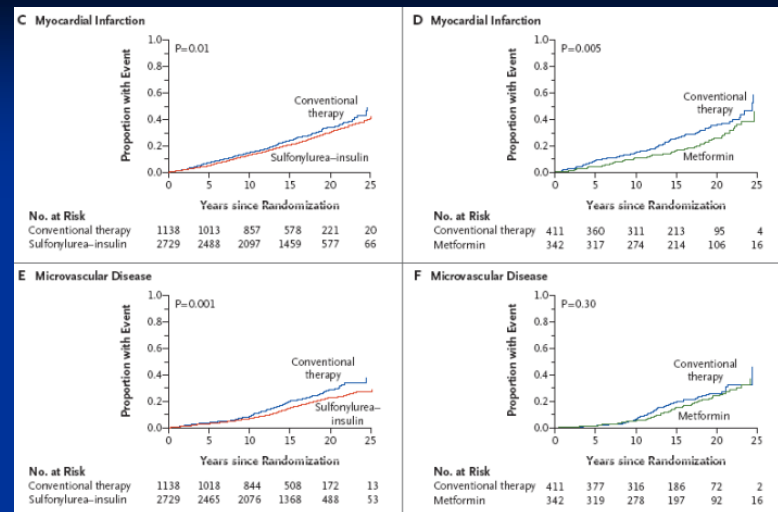
	ACCORD	ADVANCE	VADT
Participant characteristics			
n	10,251	11,140	1,791
Mean age (years)	62	66	60
Duration of diabetes (years)	10	8	11.5
Sex (% male/female)	39/61	42/58	97/3
History of CVD (%)	35	32	40
BMI (kg/m ²)	32	28	31
Median baseline A1C (%)	8.1	7.2	9.4
On insulin at baseline (%)	35	1.5	52
Protocol characteristics			
A1C goals (%) (I vs. S) ^a	<6.0 vs. 7.0–7.9	≤6.5 vs. *based on local guidelines ^a	<6.0 (action if >6.5) vs. planned separations of 1.5
Protocol for glycemic control (I vs. S) ^a	Multiple drugs in both arms	Multiple drugs added to gliclazide vs. multiple drugs with no gliclazide	Multiple drugs in both arms
Management of other risk factors	Embedded blood pressure and lipid trials	Embedded blood pressure trial	Protocol for intensive treatment in both arms
On-study characteristics			
Median duration of follow-up (years)	3.5 (terminated early)	5	5.6
Achieved median A1C (%) (I vs. S) ^a	6.4 vs. 7.5	6.3 vs. 7.0	6.9 vs. 8.5
On insulin at study end (%) (I vs. S) ^a	77 vs. 55*	40 vs. 24	89 vs. 74
On TZD at study end (%) (I vs. S) ^a	91 vs. 58*	17 vs. 11	53 vs. 42
On statin at study end (%) (I vs. S) ^a	88 vs. 88*	46 vs. 48	85 vs. 83
On aspirin at study end (%) (I vs. S) ^a	76 vs. 76*	57 vs. 55	88 vs. 86
Smokers at study end (%)	10	8	8
Mean blood pressure at study end (mm Hg)			
Intensive glycemic control arm	126/67	136/74	127/68
Standard glycemic control arm	127/68	138/74	125/69
Weight changes (kg)			
Intensive glycemic control arm	+3.5	−0.1	+7.8
Standard glycemic control arm	+0.4	−1.0	+3.4
Severe hypoglycemia (participants with one or more episodes during study) (%)			
Intensive glycemic control arm	16.2	2.7	21.2
Standard glycemic control arm	5.1	1.5	9.9
Outcomes			
Definition of primary outcome	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death	Microvascular plus macrovascular (nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death) outcomes	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death, hospitalization for heart failure, revascularization
HR for primary outcome (95% CI)	0.90 (0.78–1.04)	0.9 (0.82–0.98); macrovascular 0.94 (0.84–1.06)	0.88 (0.74–1.05)
HR for mortality findings (95% CI)	1.22 (1.01–1.46)	0.93 (0.83–1.06)	1.07 (0.81–1.42)

^aMedication rates for ACCORD are for any using during the study.
I indicates intensive glycemic control; and S, standard glycemic control.

UKPDS 10 ANS APRES

UKPDS A

- 10 years after UK conducted to determine if control of glycaemia had an effect on macrovascular and microvascular outcomes



Réduction sur le long terme du risque d'infarctus du myocarde dans le groupe Intensif sulfamide/insuline de 15% et de 33% dans le groupe metformine
 Réduction des complications microvasculaires de 24% tous groupes confondus

Pour les patients diabétiques de type 2 :

- dont le diabète est nouvellement diagnostiqué,
- ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans,
- ET sans antécédent cardio-vasculaire,

un objectif inférieur ou égal à 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale

Pour les patients diabétiques de type 2 :

- avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans),
 - OU avec des complications macrovasculaires évoluées,
 - OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères,
- Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée

Motivation du patient

TRES MOTIVE

PEU MOTIVE

Risque d'hypoglycémie
et autres effets indésirables

FAIBLE

ELEVE

Durée du diabète

RECENT

ANCIEN

Espérance de vie

ELEVEE

COURTE

Comorbidités

ABSENTES

SEVERES

Complications CV

ABSENTES

SEVERES

*Société française de Diabétologie: prise en charge de l'hyperglycémie chez le
Diabétique de type 2*

Nouveaux traitements du diabète et probable évolution des recommandations

- ▶ Arrivée des SGLT2 avec un intérêt majeur pour les patients ayant un risque cardio-vasculaire important et ceux qui ont une altération de leur FEVG
- ▶ Insuline hebdomadaire...