

Faculté de Médecine
Université Ferhat Abbas, Sétif 1

Module d'Endocrinologie-Diabétologie
Cours à l'intention des étudiants de 4^{ème} Année de Médecine

TRAITEMENT DU DIABETE SUCRE

Dr. A. BOUKRI

Année 2021-2022

Objectifs pédagogiques :

- Connaître les moyens thérapeutiques du diabète
- Connaître leurs mécanismes d'action
- Connaître leurs contre-indications
- Apprendre à prescrire un traitement antidiabétique
- Savoir évaluer l'efficacité thérapeutique
- Connaître l'escalade thérapeutique du diabète sucré type 2

Plan :

- I. INTRODUCTION
- II. ANTIDIABETIQUES NON INSULINIQUES
- III. INSULINES
- IV. TRANSPLANTATION
- V. SURVEILLANCE
- VI. ESCALADE THERAPEUTIQUE CHEZ LE PATIENT DT2
- VII. CONCLUSION
- VIII. BIBLIOGRAPHIE

I. INTRODUCTION

- Le diabète sucré est une pathologie métabolique dont l'origine est un défaut de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline et dont la conséquence est une hyperglycémie chronique
- Le traitement du diabète sucré comporte 3 volets : les mesures diététiques, l'activité physique et le traitement médical.
- Le traitement vise à atteindre un équilibre glycémique aussi proche que possible de la normale avec comme objectifs :
 - A court terme : faire disparaître les symptômes cliniques du diabète, prévenir les décompensations aiguës et améliorer sa qualité de vie.
 - A long terme : prévenir ou à défaut de retarder l'apparition des complications dégénératives diabétiques

II. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT DU DIABETE

- Au moment du diagnostic, le diabète de type 2 (90 % des cas) est lié à une carence insulinaire relative et à une résistance des tissus à l'action métabolique de l'insuline. Au fil des années, l'histoire naturelle de la maladie est marquée par un épuisement des réserves insulinaire et le DT2 devient insulino-requérant.
- Le diabète de type 1 (10 % des cas) résulte d'une carence absolue en insuline par destruction des cellules β des îlots pancréatiques de Langerhans.
- L'hyperglycémie chronique au cours du diabète sucré est la résultante de deux éléments :
 - L'hyperglycémie à jeun : résulte d'une augmentation de la production hépatique du glucose par une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et qui est directement liée à l'insulinocarence.
 - L'hyperglycémie postprandiale : la conséquence d'une diminution de la captation du glucose par les muscles du fait de l'insulinorésistance et à un degré moindre d'une réponse insulinaire insuffisante.
- Les différents traitements du diabète vont ainsi agir à différents niveaux :
 - Substitution de la carence en insuline
 - Amélioration de la sécrétion d'insuline par des sécrétagogues : sulfamides hypoglycémiantes, glinides, analogues du GLP-1, inhibiteurs du DPP-4
 - Réduction de l'insulinorésistance par les biguanides et les dérivés des glitazones
 - Limitation de l'absorption intestinale des sucres : les inhibiteurs des alpha glucosidases.
 - Limitation de la réabsorption du glucose au niveau rénal : les inhibiteurs SGLT2

III. ANTIDIABETIQUES NON INSULINIQUES

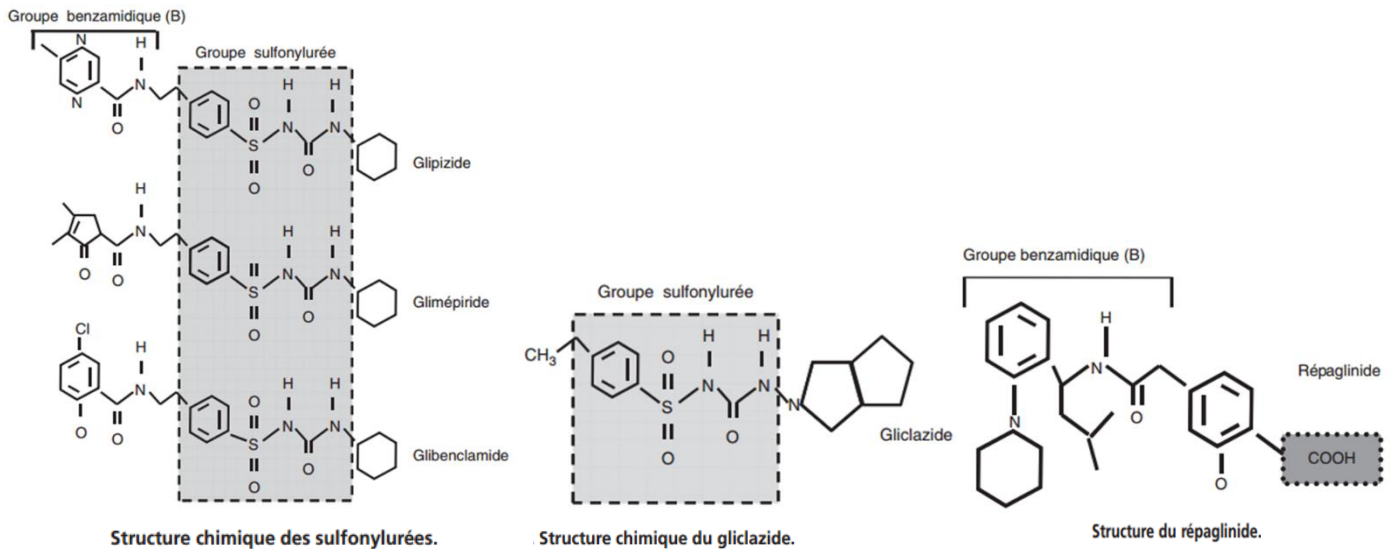
A. Insulino-sécrétagogues

1. Non agissants par la voie des incrétines

a. Les sulfonylurés ou sulfamides hypoglycémiantes

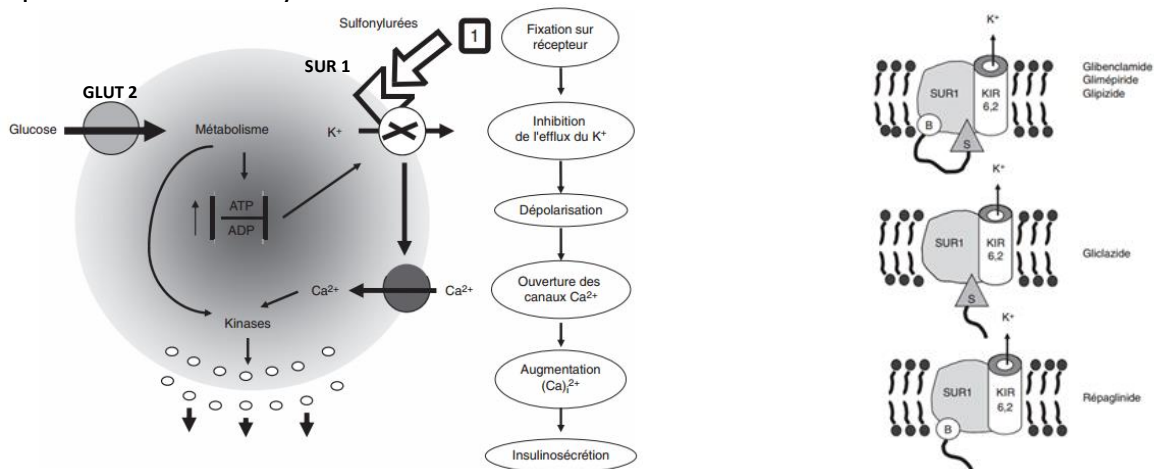
✦ Structure chimique

- Découvertes au cours de la 2ème guerre mondiale par Janbon et Loubatières, où des propriétés hypoglycémiantes du sulfamide antibactérien, ont été constatées.
- Elles tirent leur dénomination du fait qu'elles possèdent toutes un groupement moléculaire commun : le « groupe sulfonylurée ». C'est ce groupement qui confère à ces substances une plus grande partie de leur effet hypoglycémiant.
- Les molécules disponibles actuellement sont des SH de deuxième génération.



♣ Mode d'action

- La sécrétion insulinaire de la cellule bêta est normalement régulée par la concentration du glucose extracellulaire qui pénètre à l'intérieur de la cellule bêta en étant véhiculé par des transporteurs spécifiques: les GLUT2. Le glucose active la glucokinase intracellulaire pour entraîner une augmentation du rapport ATP/ADP. Cette augmentation s'accompagne d'une fermeture des canaux potassiques avec diminution de l'efflux de K^+ hors de la cellule ; dépoliarisation de la membrane cellulaire ; augmentation de l'influx de Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule par ouverture des canaux calciques ; et in fine libération d'insuline par exocytose.
- La même cascade métabolique, à partir des canaux potassiques ATP-dépendants, peut être activée par la fixation des sulfonyles sur un récepteur membranaire de la cellule bêta : le SUR1 situé sur la membrane cytoplasmique des cellules bêta.
- Les SH stimulent la libération de l'insuline par le pancréas et sont inefficaces en cas d'épuisement important de l'insulinosécrétion.
- Ce récepteur est capable de reconnaître à la fois le groupement benzamidique et le groupement sulfonyle. Le gliclazide qui n'a pas de groupement benzamidique a une affinité pour le récepteur plus faible que les autres sulfonyles.



♣ Pharmacocinétiques

- Résorption digestive rapide et complète
- Forte liaison aux protéines plasmatiques.
- Traversent la barrière fœto-placentaire.
- Baisse l'HbA1C de - 1.5%

♣ Présentation

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Élimination
Glibenclamide	Daonil ®	Cp 2.5 - 5 mg	2,5 - 15 mg / J	Biliaire 60 %
Glimepiride	Amarel ®	Cp 1 – 2 – 3 – 4 mg	1 – 6 mg / J en mono prise	Biliaire et rénale
Glipizide	Ozidia ®	Cp 5 mg	5 – 20 mg/j en mono prise	Rénale
Gliclazide	Diaphag ®	Cp 80 mg	80 – 240 mg /j	Rénale
	Diamécron LM ®	Cp 30 mg	30 – 120 mg /j en mono prise	
Gliquidone	Glurénor ®	Cp 30 mg	15 mg – 90 mg /j	Biliaire

♣ Règles de prescription

- Commencer par de faibles doses et augmenter par paliers d'1 – 2 semaines.
- Ne jamais prescrire 02 SH.
- Informer les malades des effets secondaires possibles et surtout des moyens de prévenir l'hypoglycémie
- Vérifier les contre-indications et les interactions médicamenteuses
- Association possible : biguanides et inhibiteur de l'absorption du glucose.
- Surveillance régulière par un hémogramme, un bilan hépatique (transaminases) et un bilan rénal (créatinémie).

♣ Effets indésirables

- * Hypoglycémies : C'est l'effet secondaire le plus grave qui peut être mortel, favorisé par :
 - L'insuffisance hépatique : le SH n'est pas dégradé en métabolites inactifs.
 - L'insuffisance rénale ce qui augmente la demi-vie des SH
 - Les erreurs diététiques : jeûne, insuffisance ou irrégularité alimentaire
 - La prise concomitante d'alcool ou de médicaments potentialisant l'action des SH.
 - Un exercice physique inhabituel
 - Le non-respect des règles d'utilisation : SH trop puissant, augmentation de la posologie trop rapide.
 - L'âge avancé : nombreux facteurs de risque : la malnutrition, les polymédications,...
- * Réactions allergiques : prurit, éruptions cutanées variées.
- * Hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie
- * Hépatiques : élévation des transaminases et parfois ictère
- * Digestifs : trouble gastro-intestinal moins fréquent qu'avec les biguanides.

♣ Interactions médicamenteuses

Médicaments renforçant l'effet hypoglycémiant	Médicaments entravant l'action hypoglycémiant
<ul style="list-style-type: none"> - Même mécanisme d'action : Sulfamides antibactériens (Bactrim®) - Modification de leurs métabolismes (inhibition enzymatique) : miconazole, fluconazole - Diminution de leur liaison aux protéines plasmatiques : AINS, Aspégic, phénylbutazone, dextropropoxyphène (Diantalvic®) - Diminution de leur élimination : médicaments entraînant une insuffisance rénale - Amélioration de la tolérance au glucose : IEC, ARA2 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques thiazidiques - Furosémide - Corticoïdes - Œstroprogestatifs - Psychotropes - Rifampicine

♣ Contre-indications

- Diabète de type 1 et Diabète de type 2 insulino-requérant
- Pré coma diabétique
- Insuffisance rénale avancée (préférer les SH à élimination biliaire)
- Insuffisance Hépatique et alcoolisme
- Allergie aux sulfamides
- Grossesse et allaitement

b. Glinides

♣ Structure chimique

- Voir le schéma en haut
- Ils ne possèdent que le groupement benzamidique avec une fixation plus courte et plus faible sur le récepteur SUR 1 et donc une action hypoglycémiant moins intense et moins longue que celle des sulfonylurées.

♣ Mode d'action

- Il est identique à celui des sulfonylurées,
- Ils ont un pouvoir hypoglycémiant plus faible et une action plus courte et donc réservés aux hyperglycémies postprandiales.

♣ Pharmacocinétiques

- L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rapide, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'une 1 heure.
- La biodisponibilité est proche de 60%.
- La demi-vie est courte (1 heure): action rapide et brève (risque hypoglycémie moindre).
- La liaison aux protéines plasmatiques est forte.
- Aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant.
- Baisse l'HBA1C de - 1 à - 1.5%

♣ Présentation

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Elimination
Répaglinide	Novonorm ®	Cp 0.5 – 1 - 2 mg	0.5 - 16 mg / J	Principalement biliaire

♣ Règles de prescription

- La dose initiale est de 0,5 mg: 15 mn avant chaque repas.
- Réadaptation de la posologie : 1 à 2 semaines du début du traitement
- Les associations thérapeutiques glinides - sulfonylurées n'ont aucun intérêt

♣ Effets indésirables

- Hypoglycémies : par omission d'un repas, moins fréquentes et moins sévères qu'avec les SH car l'action est plus courte et moins intense
- Prise de poids mais moins qu'avec les SH

♣ Interactions médicamenteuses

Médicaments renforçant l'effet hypoglycémiant	Médicaments entravant l'action hypoglycémiant
<ul style="list-style-type: none"> - Gemfibrozil - Clarithromycine, Triméthoprine - Kétoconazole, Itraconazole - Ciclosporine - Clopidogrel - Autres anti-diabétiques - Béta bloquants non sélectifs - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion - Inhibiteurs de la mono amino oxydase - AINS - Octréotides - Stéroïdes anabolisants 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraceptifs oraux - Rifampicine - Barbituriques - Carbamazépine - Thiazidiques - Corticoïdes - Hormones thyroïdiennes - Sympathomimétiques - Danazol

♣ Contre-indications

- Allergie à la molécule
- DT 1

- Acido-cétose diabétique
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse et allaitement

2. Agissants par voie des incrétones

- La réponse insulémique est nettement plus importante lorsque le glucose est administré par voie orale comparativement à la voie intraveineuse.
- Cet effet fut attribué à la stimulation par le bol alimentaire d'hormones intestinales désignées sous le nom d'incrétines dont principalement :
 - Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) sécrétée par les cellules L dans le tube digestif distal (iléon et colon)
 - Le glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide (GIP) sécrétée par les cellules K du tube digestif proximal (duodénum).
- Le GLP-1 est libérée au niveau du tube digestif dans les minutes qui suivent l'ingestion d'un repas. Elle est considérée comme une hormone insulino-trope glucodépendante qui ne stimule l'insulinosécrétion qu'en présence de glucose intestinal.
- Son action est courte car elle est rapidement dégradée par une enzyme spécifique le Di Peptidyl Peptidase DPP - 4.
- L'effet incréto est altéré chez le DT2.
- Les incréto-mimétiques et les incréto-modulateurs baissent l'HbA1c de - 0,5 à 0.9 %
- Elles agissent principalement sur la glycémie post prandiale

a. Incréto-mimétiques : Analogues Glucagon like peptide – 1 (GLP-1)

♣ Mode d'action

- Les incréto-mimétiques sont des analogues du GLP-1, non dégradables par la DPP4.
- Réduction des taux circulants de glucagon
- Diminution des prises alimentaires
- Ralentissement de la vidange gastrique
- Préservation des cellules β pancréatiques
- Augmentation de la synthèse de l'insuline
- Stimulation de la sécrétion de l'insuline de façon dépendante de la glycémie (pas d'effet si glycémie est basse)
- Réduction de la masse grasse et du poids corporel

♣ Présentation

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Exénatide	Byetta ®	5 – 10 μ g sol inj / Stylo pré rempli	5 – 10 μ g *2/j en s/c
Liraglutide	Victoza ®	6 mg/ml sol inj / Stylo pré rempli	0.6 – 1.2 mg/j en s/c
Simaglutide	Ozempic ®	0.25 - 0.5 – 1 mg sol inj / Stylo pré rempli	0.25 – 1 mg/sem en s/c
	Rybelsus ®	Cp 3 -7 - 14 mg	3 – 14 mg /j

♣ Règles de prescription

- Commencer par la plus faible dose puis augmentation par palier de 1 – 4 semaines selon la molécule
- Fractionner les repas et éviter les repas gras pour minimiser les effets secondaires aux début du traitement

♣ Effets indésirables

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, reflux gastro-œsophagien
- Hypoglycémie en cas d'utilisation d'insuline ou de SH
- Risque de pancréatite
- Complications locales de l'injection

♣ Contre-indications

- Allergie à la molécule
- DT 1
- Grossesse et allaitement

b. Incrétino-modulateurs : Inhibiteur du Di Peptidyl Peptidase – 4 (DPP -4) : Gliptines

♣ Mode d'action

- Les incréto-modulateurs sont des inhibiteurs de l'activité de la DPP-4 qui se traduit par une augmentation prolongée des taux de GLP-1.

♣ Pharmacocinétiques

- Biodisponibilité 87%.
 - Liaison faible aux protéines.
 - Elimination urinaire sous forme inchangée.

♣ Présentation

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Sitagliptine	Januvia®	Cp 100 mg	100 mg/j
	Janimet ® (+ metformine)	Cp 50/1000 mg	1 cp*2/j
Vildagliptine	Galvus ®	Cp 50 mg	50 mg*2/j
	Eucreas® (+ metformine)	Cp 50/1000 mg	1 cp*2/j
Allogliptine	Vipidia ®	Cp 12.5 – 25 mg	25 mg/j
Saxagliptine	Onglyza ®	Cp 5 mg	5 mg/j
	Komboglyse® (+ metformine)	Cp 2.5/1000 mg	1 cp*2/j

♣ Règles de prescription

- Pas d'ajustement thérapeutique en association avec la metformine ou les glitazones
 - Réduction de la dose des insulines et des SH en association

♣ Effets indésirables :

- Troubles digestifs,
 - Risque de pancréatite
 - Hypoglycémie en cas d'association avec les SH
 - Infections des voies aériennes supérieures
 - Troubles musculo-squelettiques,
 - Réactions allergiques

♣ Contre-indications

- Allergie à la molécule

B. Insulino-sensibilisateurs

1. Biguanides

- Utilisés depuis 1956, les biguanides ne sont représentés à l'heure actuelle que par un seul produit : la metformine.
 - Les biguanides sont les médicaments de l'insulinorésistance : ce ne sont pas des hypoglycémisants, sans action sur la glycémie chez les sujets normaux et ne donnent pas d'hypoglycémies s'ils sont utilisés seuls.

♣ Mode d'action

- Action sur la glycémie :

- Elle stimule la glycogène synthétase et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT)
- Glycémie à jeun
 - Le foie : Diminution de la production hépatique du glucose par inhibition de la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique
- Glycémies postprandiales
 - Muscle et tissu adipeux : Augmente la sensibilité à l'insuline par augmentation de la captation périphérique du glucose
 - L'Intestin : Ralentissement de l'absorption intestinale du glucose.

- Action sur les facteurs de risque cardiovasculaires et l'hémostasie :

- Protecteurs vasculaires par son action sur l'hyperinsulinisme
 - Lipides : Inhibe la lipolyse, réduction des acides gras libres, des TG et LDL
 - Réduction de la pression artérielle
 - Réduction de l'agrégabilité et l'adhésion plaquettaires
- Effets sur l'appétit et le poids : effet anorexigène et favoriseraient la perte du poids

♣ Pharmacocinétiques

- Absorption : intestinale.
- Pas de liaison protéines = pas d'interférences médicamenteuses
- Pas de métabolisme hépatique
- Elimination : 80 % reins et 20 % bile sous forme active
- Demi vie plasmatique = 2 à 5h avec un pic plasmatique en 1 à 3h.
- Les biguanides ne traversent pas la barrière placentaire
- Ils baissent l'HbA1c de - 1,5 %

♣ Présentation

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie
Chlorhydrate de métformine	Glucophage ®	500 – 850 - 1000	500 - 3000
Embonate de métformine	Stagid ®	700 mg	700 - 2800

♣ Règles de prescription

- Introduction progressive : 500 mg puis ajustement par palier d'une semaine.
- Au moment des repas au milieu ou en fin de repas.
- Les troubles digestifs fréquents au début du traitement régressent en quelques jours.
- Interrompre 48 h avant une anesthésie générale ou examens radiologiques utilisant les produits de contraste et reprise 48 à 72 h après.

♣ Effets indésirables

- Troubles digestifs : pesanteur épigastrique, ballonnement abdominal, nausées, vomissements, diarrhée, et inappétence.
- Réactions allergiques
- Inhibe l'absorption intestinale de certains acides aminés, de la vitamine B12, de l'acide folique et du cholestérol.
- Acidose lactique

♣ Contre-indications

- Hypersensibilité
- Acidocétose diabétique, pré coma diabétique
- Tout état d'hypoxie ou d'anoxie : insuffisance respiratoire, hépatique ou cardiaque
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale
 - Déshydratation
 - Infection grave
 - Etat de choc
 - Administration intravasculaire de produits de contraste iodés
 - Maladie aiguë ou chronique

2. Thiazolinidiones : glitazones (TZD)

♣ Mode d'action

- Ils agissent en se liant à un récepteur nucléaire, le PPAR γ (Peroxyzome Proliferator Activated Receptors) retrouvé surtout au niveau des cellules adipeuses.
- Ils favorisent l'apoptose des gros adipocytes et leur remplacement par des petits adipocytes libérant moins de cytokines et moins d'acides gras libres qui interviennent dans les phénomènes d'insulinorésistance au niveau des tissus périphériques (muscles) et du foie.

- Les glitazones sont donc des stimulateurs de l'utilisation périphérique du glucose plus que des freinateurs de la PHG contrairement à la metformine (qui agit plus comme un inhibiteur de la PHG que comme un stimulateur de l'utilisation périphérique).
- Les glitazones et la metformine ont donc des effets complémentaires qui se potentialisent. Elles peuvent être associées chez le même patient pour exercer des effets additifs sur l'insulinosensibilité.
- Effets sur les lipides : réduction de 20 à 40 % des acides gras libres plasmatiques avec abaissement des triglycérides. L'action sur le cholestérol est variable.

♣ Pharmacocinétiques

- Pic de concentration dans les 2 h suivant la prise
- Forte liaison aux protéines plasmatiques
- Elimination principalement biliaire
- Baisse l'HbA1c de - 1,0 à 1,5 %

♣ Présentation

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie	Elimination
Pioglitazone	Actos ®	Cp 15 – 30 mg	15 – 45 mg/j mono prise	Principalement biliaire

♣ Règles de prescription

- Une fois par jour avec ou en dehors des repas
- Ajustement progressif de la dose

♣ Effets indésirables

- Œdèmes des membres inférieurs : leur fréquence est augmentée en cas d'association avec l'insuline, dû à la rétention hydrosodée.
- Prise de poids : de 2 à 4 kg surtout les 06 premiers mois de traitement (rétention hydrosodée, redistribution des graisses).
- L'hypoglycémie en cas d'association avec les sulfamides, rare ou nulle si monothérapie ou association avec la metformine.
- Toxicité hépatique avec la troglitazone (retirée du marché) ; surveillance du bilan hépatique avant et pendant le traitement.
- Un effet carcinogène non confirmé lié à la richesse des cellules pariétales coliques en récepteurs nucléaires PPAR (par précaution les TZD ne sont pas prescrits chez les patients ayant une polypose colique).

♣ Interactions médicamenteuses

- Gemfibrozil
- Rifampicine

♣ Contre-indications

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA stades 1 à 4)
- Insuffisance hépatique
- Acidocétose diabétique pour la pioglitazone
- Insuffisance rénale au stade de dialyse
- Grossesse et allaitement
- Polypose colique (par précaution)

C. Inhibiteurs de l'absorption du glucose : inhibiteurs de l'alpha – glucosidases

1. Mode d'action

- Les alpha glucosidases sont des enzymes présentes à la surface de la bordure en brosse des entérocytes et dont le rôle est d'hydrolyser les sucres complexes comme l'amidon, les dextrines et les saccharoses en monosaccharides assimilables.
- Les inhibiteurs des alpha glucosidases bloquent l'action de ces enzymes par inhibition compétitive, ralentissant ainsi la digestion et l'absorption des polysaccharides.

2. Pharmacocinétiques

- Dégradation au niveau intestinal par les enzymes bactériennes et de la muqueuse digestive en un métabolite.
- L'acarbose et son métabolite sont très peu absorbés donc peu fixé aux protéines plasmatiques.
- La demi-vie d'élimination est de 6-8 h.
- Les métabolites intestinaux inactifs sont excrétés par voie urinaire (35% de la dose administrée) et dans les fèces (51% de la dose administrée).
- Il redui l'HbA1c de - 0,5 à 0,8 %

3. Présentation

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie
Acarbose	Glucobay ®	Cp 50 – 100 mg	150 - 600

4. Règles de prescription

- Introduction progressive de faibles doses (3 X 50 mg) puis augmenter progressivement à 200 mg *3 /j selon la tolérance digestive

5. Effets indésirables

- Troubles digestifs : flatulence, météorisme et diarrhée, liés à des phénomènes de fermentation colique
- Perturbation du bilan hépatique à forte dose

6. Contre-indications

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale sévère
- Maladie inflammatoire des intestins, ulcération du colon, occlusion intestinale partielle
- Maladie intestinale chronique associant de troubles de digestion et d'absorption ou sirsique d'hernie intestinale majeur.

D. Inhibiteurs de la réabsorption du glucose : inhibiteurs du Co transporteur Sodium - Glucose - 2 (SGLT 2) : Gliflozines

1. Mode d'action

- Inhibition d'un co-transporteur de réabsorption du glucose et Na⁺ dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2.
- Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire.
- Ils entraînent donc une glycosurie qui constitue donc une perte énergétique et aboutit in fine à une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 Kg.
- Cette classe améliore l'HbA1c environ de 0,7 %.
- Réduction de la mortalité cardiovasculaire (étude empa-reg)

2. Pharmacocinétiques

- Ils réduisent l'HbA1c de – 0.5 à 0.8 %

3. Présentation

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie
Canagliflozine	Invokana®	Cp 100 - 300 mg	100 à 300 mg une fois par jour
Dapagliflozine	Forxiga®	Cp 5 - 10 mg	5 à 10 mg une fois par jour
Empagliflozine	Jardiance®	Cp 10 - 25 mg	10 à 25 mg une fois par jour

4. Règles de prescription

- On commence par la plus faible dose puis on passe à la dose pleine en fonction de la tolérance et de l'efficacité.
- La prise se fait au moment ou en dehors des repas

5. Effets indésirables

- Risque d'hypoglycémie en cas d'association à un hypoglycémiant
- Polyurie modérée, une baisse de pression artérielle systolique de l'ordre de 4 mm Hg, une déplétion volumique, et une hypotension orthostatique
- Troubles digestifs ; nausées, vomissements, diarrhées, constipation
- Syndrome grippal
- Augmentation de risque d'infections urogénitales (infections urinaires basses, balanites et vulvovaginite)
- Ils sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/mn)

6. Contre-indications

- Hypersensibilité à la molécule
- DT 1
- Coma acido-cétosique
- Insuffisance rénale sévère ou sous dialyse
- Insuffisance hépatique
- Grossesse et allaitement

E. Analogue de l'Amyline

1. Mode d'action

- L'Amyline, une hormone sécrétée par la cellule bêta pancréatique humaine avec l'insuline en réponse aux repas afin de contrôler l'hyperglycémie postprandiale
- Elle inhibe la sécrétion de glucagon, ce qui réduit la production de glucose hépatique
- Elle ralentit la vidange gastrique, retardant ainsi l'absorption du glucose et l'élévation postprandiale de la glycémie
- Elle jouerait un rôle dans la régulation de la prise de nourriture
- Traitement d'appoint dans le DT1 ou DT2 non contrôlés malgré une insulinothérapie optimale

2. Pharmacocinétiques

- Biodisponibilité de 40 %
- Liaison protéique de 60 %
- Métabolisme rénale
- Demi vie de 48 mn

3. Présentation

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie
Pramlintide	Symlin ®	Symlin Pen (1000 µg/ml) : 60 (1.5 ml) et 120 (2.7 ml)	15 – 120 µg *3 /j en inj s/c

4. Règles de prescription

- Utiliser uniquement chez les malades capables de comprendre et d'adhérer à l'ajustement de l'insuline et le control glycémique.
- Intensifier la mesure glycémique à l'initiation et à l'ajustement de la dose du traitement
- En cas d'interruption du traitement pour n'importe quelle raison, le même protocole d'initiation doit être suivi
- Les injections de l'insuline et de l'amyline doivent être faites dans des sites différents
- DT2 :
 - Réduction des bolus prandiaux de l'insuline de 50 %
 - Commencer par une injection s/c de 60 µg avant chaque repas principal
 - Passer à 120 µg avant chaque repas principal après 3 jours et si pas de nausées
 - Revenir à 60 µg si persistance de nausées avec 120 µg
- DT1
 - Réduction des bolus prandiaux de l'insuline de 50 %
 - Commencer par une injection s/c de 15 µg avant chaque repas principal

Types d'insulines	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insuline humaine recombinantes (Rapide ou ordinaires) Actrapid, Insuman rapide, Insudal rapide	30-60min	2-3h	5-8h
Analogues rapides Lispro (Humalog), Aspart (Novorapid), Glulisine (Apidra)	5-10min	30-90min	4-6h
Insulines intermédiaires Insulatard, Humuline (NPH), Insuman (basal), Insudal (basal)	2-4h	4-10h	10-16h
Analogues lentes Glargine U 100(lantus), Detemir (Levemir), Abasaglar, Basalog one	2-4h	Pas de pic (Glargine) 6-8h (Detemir)	20-24h (Glargine) 12-20h (Detemir)
Insuline ultra lentes Glargine U300 (Toujeo), Degludec (Tressiba)			30 à 48h
Mélanges rapides et intermédiaires Mixtard 30, Insudal Comb 25	30-60min	2-3h	10-16h
Mélanges analogues rapides et intermédiaires Novomix 30, Humalog Mix 25, 50	5-10min	1-4h	jusqu'à 24h

C. Types des insulines

1. Selon la rapidité d'action

a. Insulines régulières / ordinaires

- L'insuline humaine dans sa forme normale, a tendance à l'agrégation, et forme un complexe hexamérique, ceci explique que son action ne soit pas immédiate (le temps de se dissocier).

b. Analogues rapides

- Les analogues rapides se présentent sous forme monomérique (par modification des AA)

- ♣ Insuline lispro (Humalog®)/ Lilly
- ♣ Insuline Aspart (NovoRapid®)/ Novo Nordisk
- ♣ Insuline Glulisine (Apidra®)/ Sanofi

c. Analogues ultra-rapides de l'insuline

- L'objectif de ce type d'insuline est de présenter des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques aussi proches que possible des incréments glycémiques normalement observés après un repas glucidique.

- Pour cette raison, il faut théoriquement développer des insulines plus rapides que les rapides avec un maximum d'activité aux alentours de la 30^{ème} minute ou même légèrement avant et avec une durée d'action qui ne dépasse pas 2 heures. Ces molécules sont en cours de développement.

d. Insulines intermédiaires / semi lentes

- Insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) : le principe consiste à introduire dans la préparation d'insuline une protéine, la protamine, qui, en se combinant avec l'insuline, forme un complexe insuline-protamine.

-La dissociation de ce complexe dans le tissu cellulaire sous-cutané nécessite un délai qui confère à ces préparations une durée de vie de l'ordre de 12 heures.

e. Mélanges d'insuline (Premix)

- Préparations insuliniques dans lesquelles sont pré-mélangés, dans un rapport fixe, deux composants insuliniques. Le premier est un analogue rapide (lispro ou asparte), le deuxième est l'insuline NPH. Ces préparations sont commercialisées sous différentes dénominations, dans chaque cas, le chiffre indiqué représente le pourcentage d'analogue rapide.

- ♣ Humalog Mix 25®, Humalog Mix 50® / Lilly
- ♣ Novo Mix 30®, 50® et 70® / Novo Nordisk

f. Insulines Lentes/Analogues prolongées

♣ Insuline Detemir (Levemir®)

- Obtenue par le branchement sur la chaîne B de l'insuline d'une séquence carbonée sous forme d'un acide gras de 14 atomes de carbone (Acylation) ce qui confère à l'insuline la propriété de se fixer sur l'albumine humaine (bobinage). En plus, le phénomène de protraction de l'insuline (auto-association des unités

insuliniques), qui passe d'une forme hexamérique à une configuration multihexamérique après injection sous-cutanée. L'ensemble confère à cette molécule son effet retard.

❖ **Insuline Glargine (Lantus®)**

- L'effet retard est obtenu par modification du point isoélectrique de l'insuline (la valeur du pH pour laquelle sa solubilité est minimale) à une valeur voisine du pH sous-cutané par branchement en B31 et B32 des deux résidus arginine sur l'extrémité carboxyle de la chaîne B de l'insuline ce qui entraîne une précipitation de l'insuline Glargine après son injection dans le tissu cellulaire sous-cutané et sa redissolution.
- Pour faciliter la recristallisation de l'insuline et pour accroître son effet retard, une quantité de zinc est également rajoutée dans la préparation.

❖ **Insulines lentes bio similaires de la glargine** : Abasglar® /Lilly, Basalog One ®/AIRP

g. Insulines ultra lentes

❖ **Degludec (Tréséba ®)**

- « flat insulin », c'est-à-dire d'insuline dont le profil d'action est étalé et stable au cours du temps.
- Sa structure est voisine du Détemir mais diffère d'elle par la longueur de la chaîne carbonée (16 atomes de carbone) et par l'insertion d'un acide aminé entre la lysine en B29 et la chaîne carbonée (spacer).
- La protraction de la Détemir s'arrête au stade de dihexamères dans la préparation commerciale alors que pour la dégludec la protraction se poursuit dans le dépôt sous-cutané pour atteindre des stades beaucoup plus avancés avec la présence de multihexamères grâce à l'effet du zinc et du phénol ce qui confère à cette molécule son effet plus prolongé.

❖ **Glargine hyperconcentrée (300 unités/mL, Toujéo®)**

- Le principe est fondé sur le fait que l'absorption d'une insuline et son passage dans la circulation générale subissent un ralentissement lorsque la concentration de l'insuline dans les flacons ou les cartouches (et donc dans le dépôt sous-cutané) augmente.

2. Selon la présentation

- ❖ La concentration de l'insuline : * 100 U/ml
* 300 U/ml (sauf pour la Glargine U300)

- ❖ Il existe : * Des flacons de 10 ml
* Des cartouches pour les stylos rechargeables de 3 ml
* Des Stylos pré remplis jetables de 3 ml
* Forme inhalée : particules de poudre d'insuline humaine en blisters, inhalés grâce à un dispositif mécanique mais les résultats semblent décevants :

- Exubera® Inhaled Human Insulin: Retirée du marché en 2008 (cancers du poumon)
- Afrezza® Inhaled Human Insulin: FDA approved June 2014. Retirée du marché en 2016.

D. Indications

1. Diabète type 1

- Instauré dès la découverte
- Définitive et vitale

2. Diabète type 2

a. Transitoire et fonctionnelle si :

- Décompensation métabolique aigüe
- Grossesse
- Pathologies intercurrentes déséquilibrant le diabète sucré
- Neuropathie hyperalgique

b. Définitive et vitale si

- DT2 insulino requérant
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique

E. Règles de prescription

1. Matériel d'administration

a. Les seringues

- De moins en moins utilisée : méthode inconfortable en public, imprécise et parfois douloureuse.
- Non pratique : nécessite du temps pour la préparation
- Mélanger différentes insulines peut poser des problèmes : confusion entre les insulines, ...

b. Les stylos auto –injecteurs (1 UI/clic)

- ♣ **Pré remplis :** * Solostar (Sanofi)
* Flexpen (Novo Nordisk)
* KwikPen (Lilly)
- ♣ **Rechargeables :** * Savio (Lilly) (avec la possibilité de 0.5 UI : utile pour les enfants)
* Novopen (Novo Nordisk) (avec la possibilité de 0.5 UI : utile pour les enfants)

c. Pompe à insuline

- Son principe repose sur la perfusion continue d'insuline, adaptée en fonction des besoins en insuline de l'individu (débit de base + bolus)
- La perfusion se fait en sous cutanée au moyen d'un mini perfuseur portable ou en intra-péritonéale au moyen de perfuseurs implantés/ports implantés auxquels est connectée une pompe portable. Le caractère continu de la perfusion permet d'éviter les limites de durée d'action des injections discontinues d'insuline (ordinaire rapide ou analogue d'action rapide).
- La possibilité de régler le débit de perfusion à la demande ou de façon programmée et l'option de la mesure continue du glucose sur les nouvelles pompes permettent de minimiser les épisodes hyper et hypoglycémiques et limiter le traumatisme des aiguilles (seringues d'insuline et pour auto surveillance).

2. Voies d'administration

a. Voie sous cutanée : la plus utilisée

b. Voie intraveineuses :

- Pour les urgences
- Seulement les insulines rapides et ultra rapides.

c. Voie intra musculaire :

- Pour les urgences (Cétose modérées)
- Seulement les insulines rapides et ultra rapides.

d. Voie intrapéritonéale : pour la pompe à insuline

3. Sites d'injection

- Abdomen > Bras > Fesses > Cuisses
- Abdomen : absorption plus rapide de l'insuline, site des injections des insulines rapides
- Bras, Fesses et Cuisses : absorption plus lente de l'insuline, site des injections des insulines d'action intermédiaire et prolongée
- Bras et Cuisses : risque d'injection intra musculaire accidentelle
- Choix : soit 1 Horaire = 1 Site, soit 1 Type d'insuline = 1 Site
- Faire attention à l'activité musculaire du site d'injection

4. Techniques d'injection

- Homogénéisation (insulines NPH et pré mélangées) : 20 x rolling entre les mains pour leur remise en suspension
- Taille de l'aiguille : 4 - 5 - 6 - 8 - 12 mm
- Sur une peau propre sans désinfection
- Pli cutané nécessaire si la distance entre la peau et le muscle est inférieur à la longueur de l'aiguille.
- Un pli correct se fait avec 2 doigts, soulever la peau sans prendre le muscle et sans engendrer ni douleur, ni pâleur de la peau.
- L'insuline doit être injecté dans le tissu sous cutané : enfonçant de l'aiguille de la seringue perpendiculairement ou en oblique à la base d'un pli.
- Les aiguilles des stylos et les seringues sont à usage unique, enlever l'aiguille après usage

- Laisser perler une goutte avant de déterminer la dose à injecter pour vérifier la perméabilité de l'aiguille
- Compter jusqu'à 10 à la fin de l'injection avant de retirer l'aiguille de la peau
- Injection en température ambiante et sans massage local ni avant ni après l'injection

5. Initiation de l'insulinothérapie

- La mise en route d'une primo insulinothérapie se fait en milieu hospitalier idéalement afin :
 - * Trouver la dose d'équilibre adaptée à chaque malade.
 - * Entreprendre une éducation thérapeutique qui fait partie intégrante du traitement.

6. Délai injection-repas

- Dépendent de la pharmacocinétique de l'insuline à injecter :
 - * Juste avant le repas, au moment ou à la fin du repas pour les analogues rapides de l'insuline et les mélanges d'analogues rapides et intermédiaire (prémix).
 - * 15 à 30 mn avant les repas pour les insulines à action rapide et les insulines bi phasiques utilisant les insulines rapides et intermédiaires.
 - * 45 mn à 1 h avant les repas pour les insulines intermédiaires monophasiques employées seules.
 - * Pour les analogues lents : l'injection est indépendante des repas, mais elle doit être faite à la même heure en général au coucher.

7. Conservation de l'insuline

- L'insuline se conserve plusieurs années au réfrigérateur entre 2 et 8°C, à défaut dans un endroit frais à l'abri de la lumière et de la chaleur.
- Elle doit être retirée au moins 2 heures avant l'utilisation
- Elle se dénature en cas de congélation et de température élevée (> 30°).
- Un flacon entamé peut être laissé au maximum un mois à la température ambiante si elle n'excède pas 25-30°C et à l'abri de la lumière.

F. Schémas d'insulinothérapie

1. Insulinothérapie optimisée

- Indications :
 - Diabète type 1 motivé et éduqué avec une grande espérance de vie.
 - Diabète type 2 : échec aux ADO.
 - Grossesse diabétique.
 - Infections sévères.
 - Complications évolutives.
- Objectifs : Obtenir au long cours une quasi normalisation glucidique
 - Glycémie à jeûne (GAJ) et Glycémie préprandiale : entre 0,7 et 1,10g/l
 - Glycémie postprandiale (GPP) < 1,40 g/l + HbA1C < 6,5 - 7 %
- La posologie initiale d'insuline à injecter est aux alentours de 0,5 UI/Kg/j : 50% d'analogue lent et 50% d'analogue rapide : 1/3 pour chaque repas.

2. Insulinothérapie fonctionnelle

- C'est une insulinothérapie centrée sur le patient, visant à imiter la sécrétion physiologique de l'insuline.
- Elle s'adresse aux diabétiques de type 1.
- Les besoins en insuline sont adaptés selon le poids de l'individu, sa sensibilité à l'insuline, sa façon de manger et son activité physique.
- L'IF se décline selon trois modes complémentaires :
 - L'insuline basale qui assure les besoins vitaux : insuline pour « vivre » ;
 - L'insuline prandiale : insuline pour « manger » ;
 - Le correctif thérapeutique (hyperglycémie, activité physique, repas copieux, maladie, stress, etc.) : insuline pour « soigner ».

3. Insulinothérapie à objectif limité

- Objectifs :
 - Eviter les complications métaboliques aiguës.

- Glycémie a jeun < 1,60 g/l.
 - Glycémie postprandiale : 2 g/l, HbA1c < 9%
- Indications :
- Espérance de vie est courte (<10 ans) = sujets âgés
 - Sujets non motivés, refusant les contraintes de l'insulinothérapie optimisée : diabète type 1 jeune en phase de refus de la maladie.
- Modalités : 2 injections de prémix avant le petit déjeuner et le dîner.

4. Insulinothérapie de survie

- Objectifs : insulinothérapie très simplifiée, destinée à éviter les complications métaboliques aiguës.
- Indications : très limitées :
- Sujets âgés dont l'espérance de vie est courte.
 - Handicapés physiques et psychiques.
 - À titre transitoire, diabète type 1 adolescent refusant la maladie
- Schéma : une seule injection d'une insuline lente.

G. Ajustement des doses

- Augmentation ou diminution des doses d'insuline de 1 à 4 U chaque 1 à 3 jours en fonction de la sévérité des écarts glycémiques et sans viser une correction rapide (en dehors des hypoglycémies). Plusieurs méthodes :

1. Rétrospective :

- Basée sur les résultats glycémiques antérieurs

2. Anticipatoire :

- En prévision d'un événement particulier (sport, repas copieux/fête,...)

3. Compensatoire :

- Pour corriger la glycémie du moment

H. Effets indésirables

1. Hypoglycémie

- Accident le plus fréquent et le plus redouté par les patients et les médecins.
- Rançon presque obligatoire d'un bon équilibre glycémique.
- Prévention par une éducation parfaite (reconnaître causes, signes et traitement).

2. Lipodystrophies

- Lipohypertrophie : les plus fréquents, renflement du tissu adipeux semblable à une tumeur bénigne.
- Lipoatrophie : petits creux au niveau des sites d'injection
- Facile à reconnaître au palper qu'à la vue sauf si anciennes et importantes
- L'injection d'insuline à leur niveau est très erratique et expose aux écarts glycémiques, d'où l'intérêt du changement régulier des sites d'injection

3. Réactions allergiques

- Exceptionnelles avec les insulines humaines.
- Simples réactions locales (point d'injection) : papules, nodule prurigineux dans les 48 h après injection
- Exceptionnellement, une réaction généralisée avec urticaire
- Le traitement consiste à changer l'insuline ou à une désensibilisation

4. Neuropathie insulinique

- Comme l'aggravation de la rétinopathie suite à une normalisation rapide de la glycémie avec l'insuline, on peut avoir une aggravation d'une neuropathie.

V. TRANSPLANTATION

A. Transplantions du pancréas

- La première greffe de pancréas a été réalisée en 1966 à Minneapolis aux États-Unis.

- La technique de transplantation (greffe rein-pancréas) a été développée à partir des années 1980, et représente encore 90 % des indications actuelles de transplantation pancréatique.
- Le développement des transplantations de pancréas seul a commencé dans les années 1990 après la mise sur le marché de drogues immunosuppressives plus puissantes. Les indications de ce type de transplantation sont plus confidentielles et rejoignent souvent celles des greffes d'îlots. Quel que soit le type de transplantation choisie pour le patient, le pancréas provient d'un donneur en mort cérébrale.
- L'organe est alors implanté dans la fosse iliaque droite et connecté à l'artère iliaque. Le drainage veineux s'effectue soit dans la veine iliaque (drainage systémique), soit dans la veine porte (drainage portal) de façon plus physiologique. Les sécrétions exocrines sont drainées en anastomosant le duodénum du greffon sur une anse intestinale du receveur.
- Environ 35 000 transplantations de pancréas ont été réalisées dans le monde à ce jour.

B. Greffe des îlots de Langerhans

- Dès les années 1970, la greffe d'îlots de Langerhans a été considérée comme une alternative à la transplantation de pancréas entier, encore alors à un stade expérimental. Après les années 2000, cette technique a pris réellement son essor.
- L'isolement des îlots se déroule en 2 phases : une phase de digestion enzymatique et mécanique du pancréas dans la chambre dite « de Ricordi », puis une phase de purification qui sépare le tissu exocrine du tissu endocrine.
- Alors que les îlots de Langerhans ne représentent que 2 % de la masse pancréatique totale, le greffon est constitué d'îlots de Langerhans dont la proportion est d'au moins 30 % de la masse du tissu à greffer.
- Cette préparation enrichie en îlots pancréatiques est conditionnée pour la greffe dans des poches de perfusion identiques à celles utilisées pour les transfusions plaquettaires.
- Le site le plus favorable pour l'implantation du greffon d'îlots est le foie. Sous anesthésie locale, le radiologue aborde la veine porte par cathétérisme sous contrôle échographique puis les îlots sont injectés dans le flux porte. Ils sont retenus par leur taille au niveau du parenchyme hépatique, dans les capillaires sinusoides, et acquièrent une revascularisation propre.
- Environ 2 000 patients dans le monde ont pu bénéficier de greffes d'îlots à ce jour.

VI. SURVEILLANCE DE L'ÉQUILIBRE GLYCEMIQUE

A. A court terme

1. Surveillance clinique

- Recherche des signes d'hyperglycémie (signes cardinaux) et d'hypoglycémie (adrénergiques et neuroglucopéniques) par le malade lui-même et son entourage (intérêt de l'éducation thérapeutique) et par le médecin.

2. Automesure glycémique

- Permet d'avoir des renseignements ponctuels sur la glycémie.
- Il faut d'abord obtenir une bonne goutte de sang. Le prélèvement se fait avec une légère piqûre, (habituellement au bout du doigt, mais d'autres endroits de prélèvement sont possibles). Pour faciliter le prélèvement, il existe des « auto piqueurs ». La goutte de sang est ensuite apposée sur une bandelette réactive déjà placée sur le lecteur de glycémie.
- La détermination de la glycémie se fait en lisant le résultat affiché sur l'écran du lecteur de glycémie qui est doté parfois de codes couleur et d'options sonores pour faciliter l'interprétation par le malade et qui nécessite un calibrage correct et un entretien.
- La fréquence des mesures augmente proportionnellement avec la complexité du schéma d'insulinothérapie et de la sévérité du déséquilibre glycémique (1 à 8 ou plus).

3. Mesure glycémique continue (CGM)

- Le système de mesure du glucose en continu (MGC) permet de mesurer environ toutes les 10 secondes la concentration de glucose dans le liquide interstitiel et non le taux de glucose dans le sang (glucose sanguin). Au bout de 5 minutes, le système affiche la moyenne des valeurs.
- Les dispositifs actuels comportent :

- * Un capteur : à placer soi-même sous la peau (abdomen ou bras selon les dispositifs) et à remplacer périodiquement. Il détecte et mesure le glucose interstitiel en émettant un signal électrique dont l'intensité est variable selon la concentration de glucose.
- * Un transmetteur : il communique le signal électrique du capteur au récepteur.
- * Un récepteur : il reçoit le signal via une liaison sans fil à intervalles réguliers et affiche les données. Le récepteur peut être soit une pompe à insuline, un lecteur de glycémie ou un moniteur spécifique (un smartphone, par exemple).

4. Chimie des urines :

- à la recherche de l'acétonurie et prévenir une céto-acidose
- Devant toute glycémie capillaire > 2.5 g/l, voire > 2 g/l chez l'enfant et la femme enceinte

B. A moyen terme

1. Fructosamine

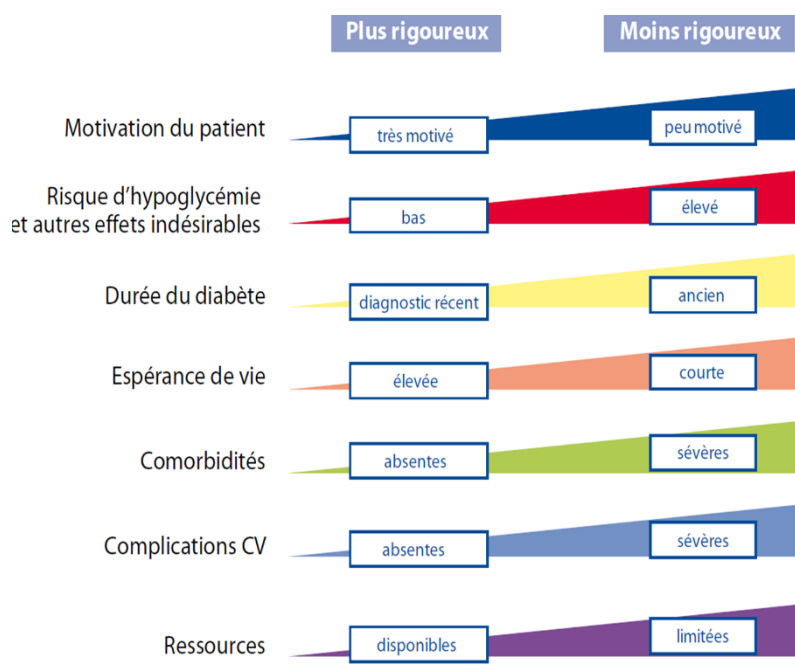
- Elle permet d'apprécier l'équilibre glycémique des 15 derniers jours précédant le prélèvement, en évaluant la glycosylation des protéines.
- Utile au cours de la grossesse

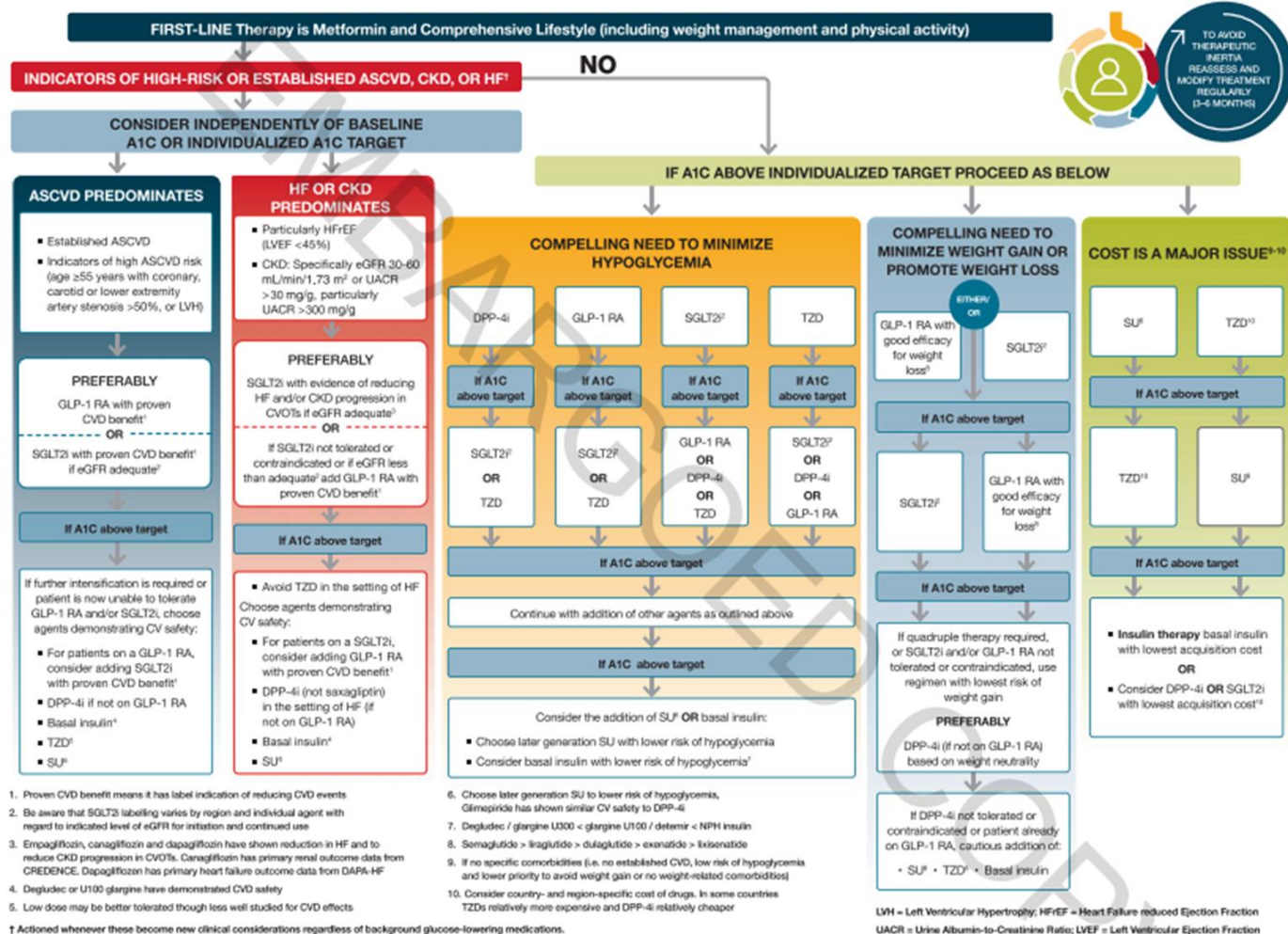
2. HbA1c

- Elle reflète l'équilibre glycémique de 3 mois précédents le prélèvement
- Elle fait appel à la liaison de surcharge du glucose avec la fraction A1c de l'hémoglobine
- Non influencé par la glycémie de la journée du prélèvement mais par certains facteurs liés au malade : anémie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, grossesse, hypoprotidémie, ...

VII. ESCALADE THERAPEUTIQUE CHEZ LE PATIENT DT2

- L'individualisation du traitement est la pierre angulaire du succès
- Il est important d'individualiser les cibles thérapeutiques.
- Définir pour chaque patient le taux d'HbA1c cible
- Meilleur compromis entre bénéfique et risques : prévention des complications vs accidents hypoglycémiques, prise de poids, qualité de vie
- Cette individualisation des cibles thérapeutiques repose sur plusieurs facteurs : motivation du patient, ses ressources, son espérance de vie, le risque d'hypoglycémie et des effets indésirables, la présence de comorbidités et complication cardio-vasculaire et la durée d'évolution du diabète.





VIII. CONCLUSION

- Le caractère multifactoriel de la physiopathologie du diabète et l'évolution de la maladie rendent nécessaire le recours à des associations de moyens thérapeutiques à effets complémentaires.
- L'élargissement de la gamme des antidiabétiques devrait permettre d'améliorer le contrôle glycémique à long terme chez le patient diabétique.
- Le choix thérapeutique doit être individualisé et adapté à chaque patient.
- Le respect des indications, des contre-indications et l'éviction des possibles interactions médicamenteuse chez le patient diabétique généralement poly traité permettent une sécurité et une efficacité thérapeutique.
- Quel que soit l'option thérapeutique choisi, elle doit être entourée d'une éducation thérapeutique, et d'une auto surveillance glycémique.

IX. BIBLIOGRAPHIE

- L. Monnier. Diabétologie. Elsevier Masson Paris. 3ème Edition 2019
- Textbook of Endocrinology Williams 14th edition 2020
- Standards of care ADA 2020