

INSULINES ET INSULINOTHERAPIE

PLAN :

I- Introduction

II- Structure de l'insuline

III- Différentes catégories d'insuline

IV- Modalités pratiques de l'insulinothérapie

V- Indications de l'insulinothérapie

VI- Les schémas d'insulinothérapie

VII- Surveillance de l'insulinothérapie

VIII- Conclusion

Bibliographie

I- Introduction

- L'insulinothérapie, accessible depuis la découverte révolutionnaire de Banting et Best en 1922 (prix Nobel de Médecine en 1923), reste sans doute le traitement hypoglycémiant le plus actif quel que soit le type de diabète. Elle a bouleversé le traitement des diabétiques «insulinoprives » jusque-là condamnés à la dénutrition et à l'acidocétose toujours fatale.
- L'insulinothérapie représente ainsi le traitement principal et vital chez les diabétiques de type 1 (DT1).
- Elle est de plus en plus introduite précocement chez certains diabétiques de type 2 (DT2).

II- Structure de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémiante, de nature polypeptidique, produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas à partir de la proinsuline. Celle-ci est scindée en peptide C composé de 31 acides aminés (AA) et insuline qui est constituée par 2 chaînes polypeptidiques :

- La chaîne A constituée de 21 AA
- La chaîne B constituée de 30 AA

Les deux chaînes sont reliées par 2 ponts disulfures entre les résidus A7-B7 et A20-B19.

- ❖ **À l'état normal**, les deux chaînes s'enroulent l'une sur l'autre. C'est grâce à sa configuration spatiale en 3D que l'insuline a la possibilité de se fixer et d'activer ses récepteurs spécifiques situés au niveau des organes cibles (figure 1).
- ❖ **Dans les préparations commerciales**, l'insuline normale a une tendance à l'auto-agrégation, ce phénomène transforme l'insuline monomérique en complexes hexamériques. La partie de la molécule qui intervient dans l'agrégation se situe au niveau des derniers AA de la chaîne B (résidus B28, B29 et B30). Cela explique que la plupart des modifications, qui conduisent à la fabrication d'analogues rapides n'ayant pas tendance à l'auto-agrégation et se présentant sous forme monomérique, portent sur les derniers AA de la chaîne B.

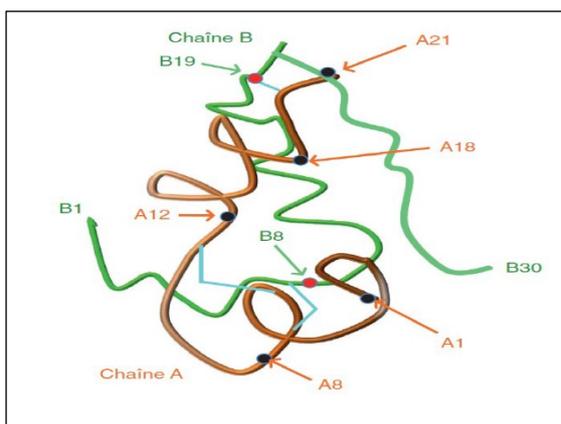


Figure 1 : Structure stéréochimique de l'insuline humaine native (d'après De Meyts P, 2004)

Source MONNIER 2019

III- Différentes catégories d'insuline :

En dehors des situations particulières (état d'urgence, réanimation, intervention chirurgicale, déséquilibres aigus de causes diverses), l'insuline est administrée en injection sous-cutanée. C'est la durée d'action des insulines par voie sous-cutanée qui permet leur classification en (figure 2) :

- analogues rapides de l'insuline, insuline ultrarapide,
- insulines régulières ou ordinaires (insuline à action rapide),

- insulines à action intermédiaire ou semi-lente ou semi-retard (insuline NPH, Neutral Protamine Hagedorn),
- Mélange d'une proportion fixe d'une insuline d'action rapide ou ultrarapide et d'une insuline d'action intermédiaire
- et insulines lentes (analogues prolongés de l'insuline).

➤ **Insulines humaines « régulières » (solubles ; prandiales) :**

Ces insulines ont une structure identique à celle de l'insuline native (51 AA) produite par les cellules B du pancréas. Ces insulines, dans le contexte thérapeutique, ont tendance, dans le flacon, à former des hexamères (complexes de six molécules) qui doivent se dissocier dans le tissu sous-cutané en dimères et monomères avant d'être absorbées dans le lit capillaire (ce qui explique qu'il faut injecter cette insuline au moins 30 minutes avant le repas).

➤ **Insulines humaines « retard » (insulines basales) :**

- L'allongement du délai d'action des insulines solubles ordinaires se fait le plus souvent par l'adjonction de zinc et d'une protéine (protamine) donnant lieu à une insuline de type NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Cette technique permet la formation de cristaux d'insuline dont la diffusion à partir du tissu s/c vers le sang est ralentie.
- La demi-vie de ces insulines est de 5 à 10 h.
- Leur durée d'action ne couvre donc pas le nyctémère, imposant donc dans beaucoup de cas l'administration de deux injections quotidiennes (au matin et au soir).

➤ **Les analogues rapides de l'insuline :** se présentent sous forme monomérique. La modification porte sur l'extrémité distale de la chaîne B qui est normalement impliquée dans les phénomènes d'auto-agrégation.

❖ Dans l'insuline lispro (Humalog®), les deux AA situés en B28 et B29 sont dans une position inversée par rapport à celle qui est rencontrée dans l'insuline normale.

❖ Dans l'insuline humaine, la position B28 est occupée par de la proline tandis que la position B29 est occupée par de la lysine. La lysine est en position B28 et la proline en B29 dans l'insuline lispro.

❖ Dans l'insuline Novo Aspart (Novo Rapid®), la proline en position B28 est remplacée par de l'acide aspartique

❖ Dans la glulisine (Apidra®), la lysine en position B29 est remplacée par de l'acide glutamique. Une deuxième substitution est également présente en B3 où l'asparagine est remplacée par la lysine.

➤ **Analogues ultra-rapides de l'insuline**

L'objectif de ce type d'insuline est de développer des insulines plus rapides que les analogues rapides actuels avec un maximum d'activité aux alentours de la 20ème minute ainsi qu'une durée d'action qui ne dépasse pas 2 heures (les analogues rapides classiques ont un pic d'activité entre la 45ème et la 60ème minute et une durée d'action de l'ordre de 3 heures). Ainsi, les insulines ultra-rapides seraient intéressantes car elles ont le potentiel théorique de mieux contrôler les pics postprandiaux et d'éviter les hypoglycémies qui surviennent entre la 3ème et la 4ème heure après l'injection. Pour atteindre cet objectif, plusieurs voies ont été explorées ou sont proposées :

- ✓ Première voie : les hyaluronidases
- ✓ Deuxième voie : les « biochaperonnes »...

➤ **Les analogues lents de l'insuline :** 2 principales molécules

- Insuline Detemir (Levemir®) : l'effet retard est obtenu par le branchement d'1 AA de 14 atomes de carbone sur l'AA en B29 et suppression de thréonine en B30, ce qui confère à l'insuline une affinité

accrue pour l'albumine (98%). Le temps nécessaire pour assurer le débobinage de l'insuline à partir de son support albuminique confère à cet analogue un effet retard.

- Insuline Glargine U100 (Lantus®) : deux résidus arginine sont rajoutés pour allonger la chaîne : en position B31 et B32, et en substitution en position A21 de l'asparagine par la glycine.

À noter que pour faciliter la recristallisation de l'insuline et pour accroître son effet retard, une quantité de zinc est également rajoutée dans la préparation.

❖ Le terme « **biosimilaire** » correspond à un concept identique à celui de « générique », la seule différence résidant dans le fait que le « générique » est la copie, a priori, identique d'un médicament de nature chimique alors que le biosimilaire est la copie, a priori, identique d'une substance biologique (en général, de nature protéique) à visée thérapeutique. Ainsi défini, le « biosimilaire » doit avoir la même structure chimique, les mêmes propriétés physicochimiques et, par-delà, la même efficacité et la même sûreté clinique que le produit original dont il est censé être la copie

Ex : L'Abasaglar® : biosimilaire de la Lantus®. Les propriétés cliniques de L'Abasaglar® sont totalement identiques au produit-mère. Le choix préférentiel entre Lantus® et Abasaglar® ne peut être dicté que par des raisons économiques dans la mesure où il est toujours préférable de donner la préférence au produit le moins cher quand les propriétés sont totalement identiques.

➤ **Analoge ultra lent de l'insuline** : (non encore disponible en Algérie) L'acylation de l'insuline par branchement sur la chaîne B de l'insuline d'une séquence carbonée, sous la forme d'un acide gras à 16 atomes de carbone pour la dégludec, a permis d'obtenir des préparations insuliniques à effet prolongé : 48 heures pour la dégludec « flat insulin »

NB : Obtention d'analogues lents grâce aux insulines hyperconcentrées : non encore disponible en Algérie. 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.

Ex : glargine hyperconcentrée (300 unités/mL, Toujéo®). Les études de pharmacocinétique ont montré que la demi-vie de la glargine U100 est de l'ordre de 13,5 heures alors que celle de la formulation à 300 U/mL est de 19 heures.

➤ **Insulines intermédiaires NPH** : Ce sont les premières insulines à action prolongée qui ont été produites. 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.

➤ Mélange d'une proportion fixe d'une insuline d'action rapide ou ultrarapide et d'une insuline d'action intermédiaire « Premix ». Le terme « Premix » est une dénomination générale utilisée pour désigner des 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 : Humalog Mix 25®, Humalog Mix 50®, Novo Mix 30®, 50® et 70®. Dans chaque cas, le chiffre indiqué représente le pourcentage d'analogue rapide.

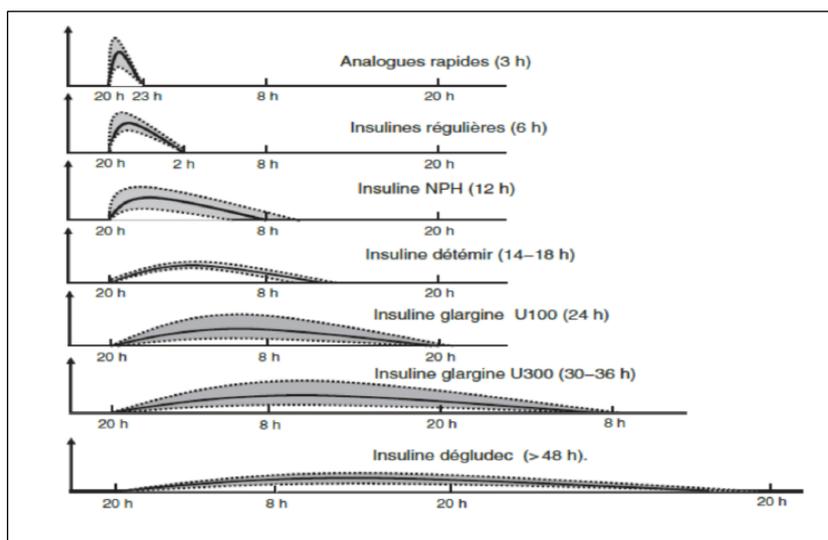


Figure 2 : Profils d'action des différentes catégories d'insuline (Source Monnier 2019)

IV- Modalités pratiques de l'insulinothérapie

1- Présentation : la concentration de l'insuline est de 100 U/ml. Il existe des flacons de 10 ml et des cartouches pour stylos de 3 ml.

2- Matériels d'administration :

- **La seringue** : de moins en moins utilisée : inconfortable en public, gênante, imprécise, parfois douloureuse et demande beaucoup de temps.
- **Le stylo auto-injecteur** : dispositif qui utilise de l'insuline en cartouche, permettant une meilleure acceptation des schémas d'insulinothérapie par multi-injections.
- **La pompe à insuline** : plus efficace que les multi injections. Elle peut être portable ou implantable. Débite et injecte en sous cutané de l'insuline rapide ou ultrarapide :
 - Débit basal (peut varier selon le nyctémère)
 - Bolus avant chaque repas

3- Les voies d'administration de l'insuline

- **Voie intraveineuse (IV)** : utilisée seulement en milieu hospitalier avec les insulines rapides et ultrarapides uniquement.
- **Voie intramusculaire (IM)** : Utile pour juguler une cétose légère en absence de déshydratation avec seulement les insulines rapides et ultrarapides
- **Voie sous cutanée (s/c)** : La plus utilisée en pratique courante avec tous les types d'insuline.
- **Voie intrapéritonéale** : Réservée aux pompes implantables, aux diabétiques insuffisants rénaux épurés par dialyse péritonéale chronique ambulatoire (DPCA).
- **Voie inhalée** : Les insulines inhalées avaient des profils d'action voisins des analogues rapides car elles traversent rapidement la barrière broncho-alvéolaire. Les deux formes qui avaient été commercialisées (l'Exubera® et l'Afrezza®) ont été retirées de la commercialisation au bout de quelques mois.

4- Les horaires des injections de l'insuline : ils dépendent de la pharmacocinétique de l'insuline a injecté :

- 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 (ou prémix).

- 15 à 30 mn avant les repas les insulines à action rapide et les insulines biphasiques 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.

5- La technique d'injection de l'insuline

Technique de l'injection d'insuline avec pli en utilisant des aiguilles de 6, 8, 10 et 12,7 mm (cuisse, ventre, bras si aide d'une tierce personne) :

- ✓ Avec trois doigts, soulever délicatement le plan de la peau sans emmener le muscle,
- ✓ Piquer en biais à la base du pli. La base doit être souple,
- ✓ Tenir le pli pendant l'injection et compter jusqu'à 10 à la fin de l'injection avant de retirer l'aiguille pour éviter les fuites d'insuline,
- ✓ Ne pas masser ;

Technique de l'injection d'insuline sans pli en utilisant des aiguilles de 4, 4,5 et 5 mm :

- ✓ Piquer à 90° en tendant légèrement la peau,
- ✓ Compter jusqu'à 10 à la fin de l'injection avant de retirer l'aiguille pour éviter les fuites d'insuline,
- ✓ Ne pas masser,
- ✓ Cette technique peut être réalisée sur tous les sites : cuisses, bras, fesses et ventre.

6- Les sites d'injection d'insuline

Ne pas piquer en regard d'un muscle qui vient ou va fournir un effort (accélération de la résorption de l'insuline).

Pour les insulines rapides classiques et les NPH, tenir compte de l' « effet site » :

- 50% d'absorption en 1h au niveau du ventre
- 50% d'absorption en 1h30 au niveau des bras
- 50% d'absorption en 3h au niveau des cuisses !

La vitesse de l'absorption dépend de la région, les sites les plus rapides au plus lents sont :

Abdomen, bras, cuisse, fesses. Afin d'éviter les lipodystrophies, il faut varier les points d'injection et les espacer d'au moins 1 cm.

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 se dénature en cas de congélation et de température élevée (> 30°).

Un flacon entamé peut être laissé 20 à 30 j à la température ambiante si elle n'excède pas 25-30°C et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

V- Indications de l'insulinothérapie :

- **Définitive et vitale** : chez le DT1
- **Définitive** : si DT2 insulinorequérant, insuffisance rénale et insuffisance hépatique
- **Transitoire** : chez le DT2 si :
 - Décompensation métabolique A
 - Grossesse
 - Pathologies intercurrentes déséquilibrant le DS : infection sévère, intervention chirurgicale, prise de corticoïdes, IDM...
 - Neuropathie hyperalgique.

VI- Les schémas d'insulinothérapie :

La mise en route d'une primo insulinothérapie doit toujours se faire en milieu hospitalier afin de :

- Trouver la dose d'équilibre adaptée à chaque malade.
- Entreprendre une éducation diabétique qui fait partie intégrante du traitement

L'insulinothérapie idéale est celle qui mime l'insulinosécrétion physiologique. Elle doit assurer un débit de base pour couvrir les besoins entre les repas et délivrer des bolus chaque fois que la glycémie s'élève, en particulier après les repas.

Il existe plusieurs schémas d'insulinothérapie dont le choix dépend des objectifs qui eux, sont variables selon l'âge, les comorbidités et la motivation du patient.

Les principaux schémas sont :

- Insulinothérapie optimisée
- Insulinothérapie à objectif limité
- Insulinothérapie de survie

VI-1) Insulinothérapie optimisée :

VI-1.1) Indications :

- Diabète type 1 motivé et éduqué avec une grande espérance de vie
- Diabète type 2 : échec aux ADO, motivé avec une grande espérance de vie
- Grossesse diabétique
- Infections sévères
- Complications évolutives, neuropathie hyperalgique.

VI-1.2) Objectifs :

Obtenir au long cours une quasi normalisation glucidique afin de prévenir les complications dégénératives du DS en particulier microangiopathiques :

- Glycémie à jeun (GAJ) et Glycémie préprandiale : entre 0,7 et 1,10g/l
- Glycémie post-prandiale (GPP) < 1,40 g/l + HbA1C < 6,5 - 7 %

VI-1.3) Modalités : La posologie initiale d'insuline à injecter est aux alentours de 0,5 UI/Kg/j répartie comme suit :

- 50% d'analogue lent
- 50% d'analogue rapide : 1/3 pour chaque repas selon les modèles suivant (figure 3) :

1^{er} modèle : une injection d'un analogue lent de l'insuline (Lantus, Levemir) le soir (avant le dîner ou au coucher), + 3 injections d'un analogue rapide de l'insuline avant chaque repas.

2^{ème} modèle : 2 injections d'analogues lents par jour, l'une avant le petit déjeuner, l'autre le soir (avant le dîner ou au coucher) + 3 injections d'un mélange rapide de l'insuline avant chaque repas. Ce schéma est indiqué quand l'analogue prolongé n'est pas suffisamment long pour assurer la couverture des besoins de base en insuline sur 24 heures.

3^{ème} modèle : Dans certains cas l'analogue rapide injecté avant le déjeuner n'assure pas la couverture des besoins insuliniques dans la deuxième partie de l'après-midi. Ceci se traduit par une élévation glycémique en fin d'après-midi alors que les glycémies post déjeuner sont correctes. Chez ces malades, on peut remplacer l'analogue rapide de midi par 1 insuline biphasique (premix apportant 50, 30 ou 25% d'analogue rapide, le pourcentage restant étant sous forme d'insuline NPH).

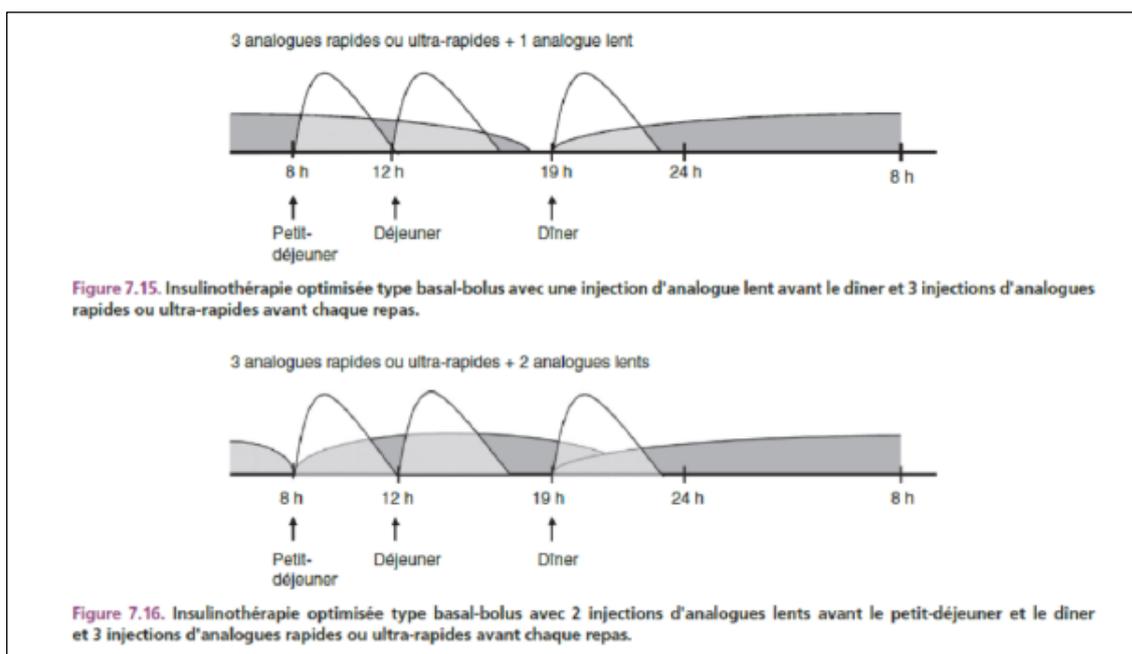


Figure 3 : Insulinothérapie optimisée type basal-bolus avec 2 injections d'analogues lents avant le petit-déjeuner et le dîner et 3 injections d'analogues rapides ou ultra-rapides avant chaque repas (source Monnier 2019)

*** Insulinothérapie fonctionnelle (IF)** : L'IF n'est rien d'autre qu'une insulinothérapie centrée sur le patient, visant à imiter la sécrétion physiologique de l'insuline. Elle s'adresse aux diabétiques de type 1, motivés bénéficiant d'une éducation thérapeutique. Comme toute insulinothérapie, elle est personnalisée, les besoins en insuline ne sont pas identiques d'un patient à l'autre, ils dépendent du poids de l'individu, de sa sensibilité à l'insuline, mais aussi de sa façon de manger et de son activité physique.

VI-2) Insulinothérapie à objectif limité : VI-2.1) Objectifs :

- Éviter les complications métaboliques aiguës.
- Glycémie à jeun < 1,60 g/l.
- Glycémie post-prandiale : 2 g/l, HbA1c < 9%

VI-2.2) 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.

VI-2.3) Modalités : 2 injections de Prémix avant le petit déjeuner et le dîner.

VI-3) Insulinothérapie de survie : VI-3.1) Objectifs :

Insulinothérapie très simplifiée, destinée à éviter les complications métaboliques aiguës.

VI-3.2) 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.

VI-3.3) Modalités : une seule injection d'une insuline lente.

VII- Surveillance de l'insulinothérapie

VII- 1) Accidents et incidents lié à l'insulinothérapie :

VII-1.1) Hypoglycémies : l'hypoglycémie est l'accident le plus fréquent et le plus redouté par le patient. C'est la rançon presque obligatoire d'un bon équilibre glycémique.

Elle peut être prévenue par une éducation parfaite (reconnaître causes, signes et traitement)

VII-1.2) Lipodystrophies :

- les lipoatrophies : elles résultent de la perte du tissu graisseux au point d'injection avec formation d'une dépression arrondie ou ovalaire de la peau.

- Les lipohypertrophies : ce sont des hypertrophies du tissu sous-cutané en rapport avec la répétition des injections dans le même site, observées avec les insulines humaines.

VII-1.3) Réactions allergiques : Elles sont devenues exceptionnelles avec les insulines humaines

A part de rares petites réactions locales au niveau des points d'injections.

VII-2) Moyens de surveillance de l'insulinothérapie :

Le diabétique doit surveiller quotidiennement son équilibre glycémique afin d'adapter les doses d'insuline de chaque injection = l'autosurveillance.

VII-2.1) Glycémie capillaire : grâce aux lecteurs de glycémies un cycle glycémique peut être réalisé : une glycémie le matin à jeun, deux glycémies préprandiales, deux glycémies postprandiales et une glycémie au coucher.

*Carnet de surveillance : tout patient diabétique doit disposer d'un cahier de surveillance où seront notés quotidiennement : les doses d'insulines de chaque injection, les résultats des glycémies capillaires, la chimie des urines, l'heure et les circonstances des éventuels malaises hypoglycémiques et les écarts diététiques...

❖ Fréquence de l'autosurveillance glycémique (ASG)(voir annexe 2)

NB : cas particulier : diabète et ramadan : le rythme d'ASG d'un patient diabétique au cours du mois du ramadan varie en fonction du stratification du risque , il est en moyenne de 6 à 7 points = 1. Repas d'avant l'aube (Suhour), 2. Matin ; 3. À Midi, 4. En milieu d'après-midi, 5- à l'Iftar, 6. Deux heures après l'Iftar ; 7. À n'importe quel moment en cas de symptômes d'hypoglycémie /hyperglycémie ou de malaise.

VII-2.2) Bandelette urinaire : utile pour dépister les corps cétoniques+++

VII-2.3) le dosage des protéines glyquées :

*HbA1C : renseigne sur l'équilibre glycémique des 3 mois précédant son dosage.

*Fructosamine: c'est l'ensemble des protéines glycosylées qui renseignent sur l'état de l'équilibre glycémique à court terme : 15 jours.

Intérêts : durant la grossesse, lors de changements récents de thérapeutiques et surtout en cas de non fiabilité du dosage de l'HbA1c (anémie sévère, hémoglobinopathies : exemple : Bêta-thalassémie majeure...)

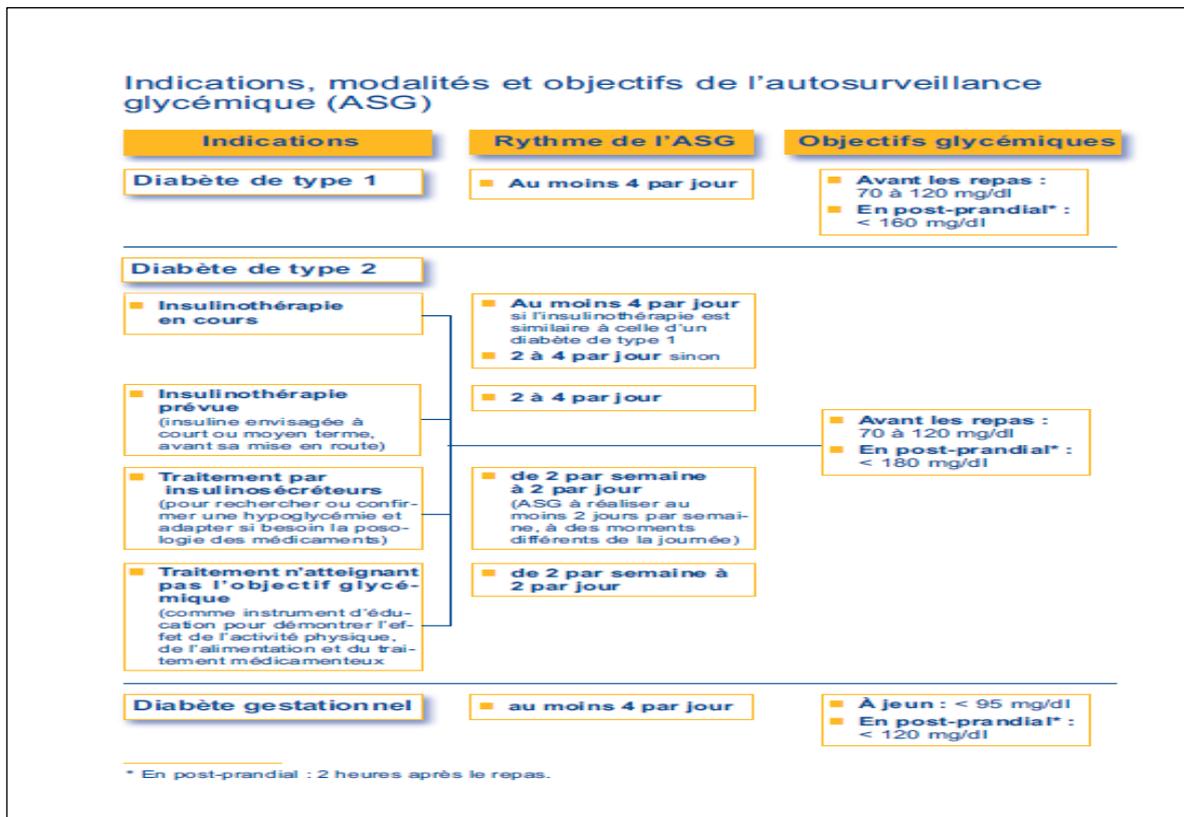
VIII- Conclusion

En plus de 90 ans d'existence, l'insulinothérapie a vu d'énormes progrès (type d'insuline : avènement des analogues lents et rapides, pompe à insuline et autosurveillance glycémique) et ce afin d'améliorer la qualité de vie et l'équilibre des patients diabétiques.

Le choix du type et du schéma d'insuline doit être individualisé et adapté à chaque patient. L'insulinothérapie, lorsqu'elle est instituée, nécessite une collaboration entre le patient et son médecin traitant. En outre, l'éducation du diabétique lui permet de mieux manier l'insuline et de se contrôler à domicile. Ainsi, pourront être évités, retardés, voir prévenir les complications métaboliques et dégénératives du diabète.

Annexe : caractéristiques cinétiques des insulines disponibles en Algérie

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Analogue rapide: ✓ Lispro : Humalog® ✓ Aspart : Novorapid® ✓ Glulisine : Apidra®	5-10 min	30-90 min	4-6 h
Insuline Rapide ou ordinaire: ✓ Actrapid® ✓ Insuman® Rapid ✓ Insudal® Rapid	30-60 min	2-3 h	5-8 h
Insuline intermédiaire : ✓ Insulatard® ✓ Umuline® NPH ✓ Insuman® Basal ✓ Insudal® Basal	2-4 h	4-10	10-16
Analogues lents : ✓ Glargine : Lantus® ✓ Detemir : Levemir®	2-4 h 3-4 h	Pas de pic 6-8 h	20-24h 12-20h
Mélange rapide et intermédiaire : ✓ Mixtard® 30 ✓ Insudal Comb® 25	30-60 min	2-3h	10-16 h
Mélange analogue rapide et intermédiaire : ✓ Novomix® 30 ✓ Humalog® Mix 25 et 50	5-10 min	1-4 h	Jusqu'à 24 h



Annexe 2 : HAS - Bon usage des technologies de santé : L'autosurveillance glycémique dans le DT2 : une utilisation très ciblée - Avril 2011

Bibliographie :

1. Monnier L, Colette C. Pharmacological variability of insulins degludec and glargine 300 U/mL ; Equivalent or not ? Diabetes Metab 2018 ; 44 : 1–3.
2. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 units mL-1 provides a even more activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL-1. Diabetes Care 2015 ; 38 : 637–43.
3. Monnier L, Benichou M, Charra-Ebrard S, et al. An overview of the rationale for the pharmacological strategies in type 2 diabetes : from the evidence to new perspectives. Diabetes Metab 2005 ; 31 : 101–9.
4. Monnier L, Colette C. Conclusion : Comment équilibrer les buts et besoins thérapeutiques des soignants et des soignés ? Médecine des maladies Métaboliques 2016 ; 10 : 140–6.
5. Monnier L, Colette C, Owens DR. Type 2 diabetes : a well characterized but suboptimally controlled disease. Can we bridge the divide ? Diabetes Metab 2008 ; 34 : 207–16.
6. Monnier L, Colette C. Diabétologie, 3ème édition 2019.