

L'insulinothérapie en 2021

Martin Buyschaert, Vanessa Preumont, Dominique Maïter

Insulinotherapy in 2021

The aim of this paper is to propose a current state of the art in the field of insulin treatment. We describe human insulin and analogs available in Belgium, as well as the current recommendations in terms of insulin strategies in type 1 and type 2 diabetes.

KEY WORDS

Human insulin, insulin analogs, fast acting and basal insulins, strategy

What does this article bring up for us?

The paper aims to review modern insulins (fast acting and basal) available for the treatment of type 1 and 2 diabetic patients. Current treatment recommendations and insulin algorithms are also discussed.

Que nous apporte cet article ?

L'article se veut d'abord un cadastre des insulines modernes (rapides et basales) dans le traitement des diabètes. Il propose également une actualisation des algorithmes thérapeutiques.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux actuel de l'insulinothérapie moderne. Dans ce contexte, nous revoyons le catalogue des insulines humaines et des analogues aujourd'hui disponibles en Belgique. Nous résumons également les stratégies thérapeutiques dans le diabète dès lors qu'une insulinothérapie est requise.

INTRODUCTION

« C'est un temps que les moins de 20 ans n'ont pas pu connaître... »

C'était le temps des insulines animales, d'origine bovine ou porcine, avec leurs avantages (elles avaient le mérite d'exister !) mais aussi leurs limites cliniques et thérapeutiques. Cent ans après la découverte de l'insuline par Banting et Best au Canada (1) (certains auteurs contestent cependant cet anniversaire et attribuent la découverte à d'autres... (2)), nous disposons aujourd'hui, grâce aux progrès d'une recherche scientifique d'excellence, d'un éventail d'insulines « performantes », tant dans le champ des insulines « basales » que dans celui des « rapides ». Leur utilisation chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 permet en effet de tendre vers un « profil » insulinémique proche de celui observé dans des conditions physiologiques normales (3).

En d'autres termes, les nouvelles insulines basales, à longue et très longue durée d'action, miment de mieux en mieux la sécrétion continue d'insuline par les cellules B du pancréas endocrine au cours des périodes interprandiales et nocturnes ; quant aux insulines ultrarapides, elles reproduisent davantage les pics insulinémiques physiologiquement associés aux repas et à ses apports glucidiques. Le progrès au cours de ces dernières années a donc été considérable par rapport aux ancêtres !

Le but de cet article est de proposer une clé de lecture des insulines modernes en 2021, d'abord en termes de « matériel » (quelles sont-elles ?) et ensuite de « méthodes » (comment les utiliser pour obtenir le meilleur contrôle glycémique possible ?).

LE MATÉRIEL

Les cliniciens et les patients diabétiques de type 1 ou 2 disposent en 2021 d'insulines biosynthétiques humaines obtenues par génie génétique et, plus récemment, d'analogues de l'insuline (3,4).

LES INSULINES HUMAINES

INSULINES HUMAINES « RÉGULIÈRES » (SOLUBLES ; PRANDIALES)

Ces insulines ont une structure identique à celle de l'insuline native (51 acides aminés) produite par les cellules B du pancréas. Elle comporte deux chaînes polypeptidiques (A et B) reliées par deux ponts disulfures. 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). Le profil cinétique est donc imparfait par rapport à la physiologie en raison de ce retard de résorption mais aussi eu égard à une durée d'action au-delà de l'absorption intestinale de glucose – expliquant ainsi le risque d'hypoglycémie à distance des repas (et l'obligation de collations) (Tableau 1).

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 sous-cutané 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 nycthémère, imposant donc dans beaucoup de cas l'administration de deux injections quotidiennes (au matin et au soir) (Tableau 1).

Par ailleurs, ces insulines (pourtant déjà beaucoup plus stables que les insulines animales) se caractérisent encore par (i) une grande variabilité d'absorption à partir du tissu sous-cutané (avec comme corollaire une très faible reproductivité des profils glycémiques de jour en jour) et (ii) par l'existence d'un « pic » (excessif) d'activité (pouvant rendre compte d'hypoglycémies, en particulier en cours de nuit si l'injection est vespérale) (3).

LES ANALOGUES DE L'INSULINE

Les analogues sont des insulines plus modernes, obtenues à partir de modifications structurales de l'insuline native, avec un objectif d'optimisation pharmacocinétique et pharmacodynamique pour obtenir *in fine* un meilleur contrôle glycémique.

TABLEAU 1. Insulines prandiales et basales en Belgique en 2021

	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^e 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

ANALOGUES RAPIDES

Nous disposons aujourd'hui de trois analogues rapides de l'insuline. Ils sont caractérisés par une modification d'acides aminés au sein de la chaîne B de l'insuline native, ce qui change donc sa structure originale.

- Inversion des acides aminés en positions B28 et B29 (lispro)
- Remplacement d'une proline par un acide aspartique en B28 (aspart)
- Substitution d'une asparagine par une lysine en B3 et d'une lysine par un acide glutamique en B29 (glulisine)

Par rapport à une insuline ordinaire, ces « manipulations » permettent d'empêcher la formation d'hexamères. Les molécules d'insuline restent sous forme monomérique, ce qui induit, une résorption sous-cutanée plus rapide avec un effet plus immédiat (< 15'), une activité maximale plus précoce ($\pm 1-2$ h) et une durée d'action raccourcie à 3-5 h (Tableau 1). Cette spécificité cinétique amène donc l'avantage et le confort d'une injection préprandiale plus immédiate, une réduction du pic glycémique postprandial et une moindre fréquence des hypoglycémies à distance des repas. C'est ce que rapportent les études tant dans le diabète de type 1 que de type 2 (5,6).

Ces bénéfices sont encore amplifiés pour les nouveaux analogues « ultrarapides » de l'insuline (7,8). Ils associent à l'insuline analogue aspart ou lispro deux excipients (niacinamide et L-arginine pour l'aspart {Fiasp®}/treprostinil et citrate pour la lispro {Lymjev®}) afin d'accélérer encore la vitesse d'absorption. A titre d'exemple, l'insuline Fiasp (Faster insulin aspart) apparaît dans le flux sanguin quatre minutes seulement après l'injection sous-cutanée vs neuf minutes pour l'aspart conventionnelle ; quant à l'insulinémie, elle est deux fois plus élevée sous Fiasp que sous aspart au cours des 30 premières minutes faisant suite à l'injection, avec les dividendes glycémiques que ceci implique (7). Ce profil est donc encore plus proche de la « normalité » physiologique avec ses avantages.

ANALOGUES RETARD

Quatre analogues à (très) longue durée d'action sont actuellement disponibles.

- Ceux de « première génération » (glargine et detemir) sont bien connus (3,4). Leur demi-vie varie de 12 à 19h. La glargine (100 U/ml) (Lantus® ou son biosimilaire, l'Abasaglar®) est caractérisée par le remplacement en A21 d'une asparagine par une glycine et par un ajout de deux acides aminés arginine en B30. La detemir (Levermir®) se singularise par l'arrimage en position B29 d'une chaîne d'acides gras (C14) qui permet une liaison à l'albumine dans le sang, dont l'insuline se dissocie lentement, rendant compte de

l'effet retard. Les caractéristiques pharmacocinétiques et dynamiques de ces deux insulines sont précisées dans le Tableau 1.

Globalement, l'utilisation de ces analogues retard de première génération par rapport à la NPH réduit le risque d'hypoglycémies – surtout nocturnes – dans les diabètes de type 1 et 2 (3, 9,10,11). Certains auteurs ne retrouvent cependant pas un tel bénéfice dans le diabète de type 2 (12).

- Nous disposons plus récemment d'analogues de « seconde génération » à très longue durée d'action. L'insuline Toujeo® est une formulation à libération prolongée d'insuline glargine trois fois plus concentrée (300 U/ml). Sa durée d'action est supérieure à 24 h, allant jusqu'à 30-36h après l'injection sous-cutanée. Un profil cinétique « plat » est associé à une réduction des hypoglycémies, en particulier nocturnes comme le rapportent entre autres Riddle *et al.* dans le diabète de type 1 et Home *et al.* dans le diabète de type 2 (13,14). Le volume d'injection est évidemment réduit à un tiers vs. la glargine 100 U/ml, ce qui est intéressant en particulier pour des patients injectant des doses élevées d'insuline.

La degludec (Tresiba®) est un autre analogue basal à durée d'action prolongée jusqu'à 42h après administration sous-cutanée. Sa structure, à côté d'une délétion de l'acide aminé en B30, s'enrichit d'un acide hexadécanoïque arrimé via un pont d'acide glutamique en position B29. Ceci confère à la molécule la propriété de former au site d'injection des multihexamères sous forme de « filaments » dont les monomères se libèrent progressivement. La degludec, grâce à ses propriétés structurelles, permet d'obtenir chez chaque patient un profil insulinaire « plat », avec une très faible variabilité, contribuant dans plusieurs études, à une glycémie à jeun inférieure et surtout à un taux d'hypoglycémies moindre par rapport à la glargine 100 U/ml ou la detemir (voir référence 15 pour une revue).

LES INSULINES PRÉMÉLANGÉES HUMAINES OU ANALOGUES

Les insulines prémélangées combinent en une seule injection les actions des insulines prandiales et basales. Elles associent donc en proportions fixes une insuline (ultra)rapide permettant un effet initial immédiat et une insuline basale assurant l'action prolongée. La palette des insulines prémélangées de type analogue (aspart ou lispro protaminée) est étendue avec un pourcentage d'insuline rapide dans les associations variant entre 25 et 70% (Tableau 2). Une « coformulation » d'insuline aspart (30%) et degludec (70%) n'est pas encore disponible en Belgique.

Toutes ces insulines (humaines et analogues) sont aujourd'hui commercialisées en flacons, en cartouches pour stylos injecteurs et en stylos préremplis (Tableau 2). Il reste essentiel pour le clinicien de

rappeler au patient, quelle que soit l'insuline utilisée, l'importance du changement régulier des sites d'injection pour éviter les lipodystrophies.

TABLEAU 2. Insulines prandiales (rapides), basales (retard) et prémélangées - Mode de présentation (100 U/ml)

	Flacons (10 ml)	Cartouches (3ml)	Stylos préremplis (3ml)
<i>Insulines prandiales</i>			
- Actrapid®*	+	+	-
- Regular®*	+	+	-
- Insuman Rapid®*	+	+	+ (Solostar)
- Novorapid®	+	+	+ (FlexPen)
- Humalog®	+	+	+ (KwikPen)
- Apidra®	+	+	+ (Solostar)
- Fiasp®	+	-	+ (FlexTouch)
- Lyumjev®	+	+	+ (KwikPen) (100/200 U/ml)
<i>Insulines basales</i>			
- Insulatard®*	+	+	-
- Humuline NPH®*	+	+	-
- Insuman Basal®*	-	+	+ (Solostar)
- Lantus®	-	+	+ (Solostar)
- Abasaglar®	-	-	+ (KwikPen)
- Toujeo®	-	-	+ (Solostar) (1.5ml ; 300 U/ml)
- Tresiba®	-	+	+ (FlexTouch) (200 U/ml)
<i>Insulines prémélangées</i>			
- Humuline® 30/70*	+	+	-
- Humalog® Mix 25	-	+	+ (KwikPen)
- Humalog® Mix 50	-	+	+ (KwikPen)
- Novomix® 30	-	+	+ (FlexPen)
- NovoMix® 50	-	+	+ (FlexPen)
- NovoMix® 70	-	-	+ (FlexPen)

* insuline humaine

LES MÉTHODES

Dans le diabète de type 1, il n'y a guère d'équivoque. Le schéma privilégié est de type basal-prandial. Il associe à une injection d'insuline retard (*a priori*) de type analogue de première ou seconde génération, le plus souvent au coucher, une injection d'insuline (ultra) rapide à chaque repas. La dose quotidienne totale se situe entre 0.6 et 0.8 U /kg avec, habituellement, 30 à 50% sous forme basale (4). L'infusion sous-cutanée d'insuline rapide ou, mieux, une insulinothérapie automatisée en boucle fermée sont des alternatives intéressantes le plus souvent encore réservées aux diabétiques aux profils glycémiques (très) labiles, avec de fréquentes hypoglycémies (sévères) (16). Cela étant, le socle garantissant le succès de ces approches insuliniques est une « éducation » thérapeutique adéquate. Elle permet au patient de gérer lui-même « au jour le jour » le diabète – les glycémies – en ajustant les doses d'insuline aux résultats de l'autocontrôle glycémique – que les progrès technologiques mettent aujourd'hui à disposition « intensive » de manière non invasive (17). Un monitoring glycémique correct, en particulier par enregistrement continu, reste un pilier thérapeutique – un prérequis – de l'excellence glycémique. L'accès en temps réel aux résultats de glycémie grâce à certaines applications modernes (comme le FreeStyle LibreLink)

sécurise une adaptation cohérente des doses d'insulines par le patient lui-même. D'autres plateformes technologiques (comme LibreView) permettent aussi aujourd'hui aux professionnels de santé d'optimiser les schémas insuliniques.

En général, comme déjà indiqué, l'utilisation des analogues de l'insuline dans le diabète de type 1 contribue à une optimisation du profil glycémique et réduit le risque d'hypoglycémies – et de ses conséquences – par rapport aux insulines humaines.

Dans le diabète de type 2, la démarche thérapeutique est aujourd'hui bien codifiée par les Sociétés savantes européennes et américaines de diabétologie (18,19). Une insulinothérapie est initiée après échec des traitements oraux du diabète et chez certains malades, en particulier obèses, après inefficacité des agonistes du GLP-1 (qui ont l'avantage entre autres d'éviter les hypoglycémies et d'être associés à une perte de poids vs. un gain pondéral sous insuline) (20). Quelques situations d'urgence impliquent néanmoins une insulinothérapie d'emblée (par exemple une hémoglobine glycatée (HbA1c) au diagnostic au-delà de 10-11%, des signes cliniques de décompensation du diabète et/ou une cétose).

La première étape, au stade de l'insulinorequérance, est l'administration d'une insuline basale (NPH ou ana-

logue) le soir au coucher à la dose initiale habituelle de 0.15-0.25 U/kg. Ce traitement peut d'ailleurs être combiné à celui par agonistes du GLP-1. En cas d'échec, détecté par une « dissociation » entre la glycémie à jeun (correcte) et l'HbA_{1c} (médiocre), une intensification insulinique s'impose pour maintenir un contrôle glycémique adéquat. La dose de NPH peut être répartie entre une injection au matin (2/3) et au soir (1/3). Cela étant, il s'agit habituellement de l'ajout à l'insuline basale d'une insuline rapide au repas le plus hyperglycémiant (schéma « basal plus »). Si cette approche « basal plus » est insuffisante, l'évolution thérapeutique se fait en augmentant le nombre d'injections prandiales (vers un schéma basal-prandial traditionnel [cf. diabète de type 1]). Une stratégie alternative repose sur l'utilisation d'insulines prémélangées, injectées avant le petit-déjeuner (environ 60% de la dose totale) et le repas du soir (40%) (éventuellement renforcée par une troisième injection à midi) (Figure). Le choix du type de schéma repose sur une « personnalisation » qui intègre le contexte du patient avec en particulier son profil glycémique mais aussi les réalités pratiques de terrain (âge, nombre d'injections acceptées, intensité de l'autocontrôle, environnement personnel, motivation, capacité de gestion etc...).

Cette « individualisation » de traitement est un message clé des sociétés de diabétologie. C'est elle qui, *in fine*, conditionnera l'option thérapeutique. Les sché-

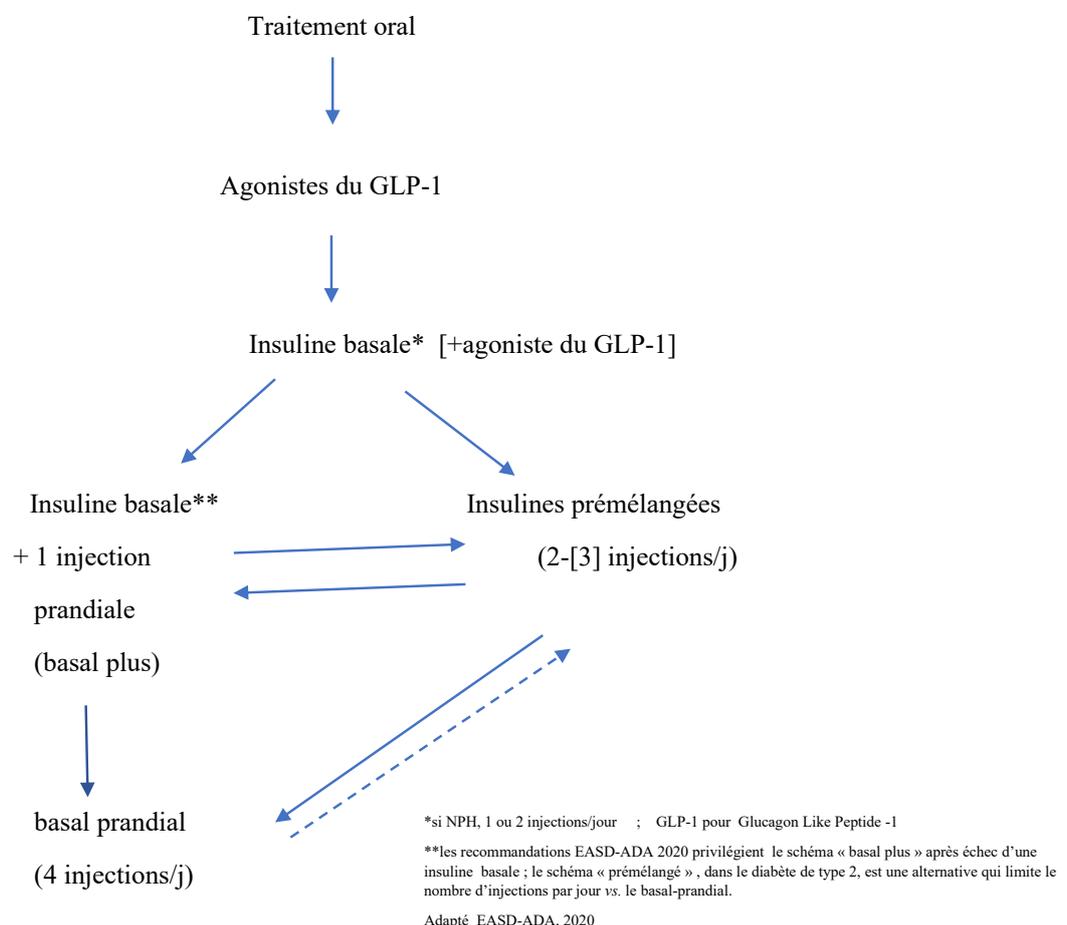
mas prescrits peuvent d'ailleurs être modifiés au cours du suivi en fonction de l'évolution – et de cette personnalisation.

Dans le diabète de type 2, il est logique, sauf contre-indication, de maintenir le traitement par metformine, et éventuellement d'y rajouter si nécessaire, en fonction de la situation clinique, d'autres thérapeutiques orales (SGLT-2 inhibiteurs ou DPP-4 inhibiteurs) remboursées en Belgique par les Organismes assureurs en association avec une insuline basale.

En conclusion, la palette des insulines aujourd'hui disponible est très vaste. Le clinicien peut donc, eu égard à la richesse de cet arsenal thérapeutique, proposer au patient, en concertation avec lui, une approche « sur mesure ». Cette démarche contribue à l'adhérence au traitement et permet de maîtriser ou de limiter, tant dans le diabète de type 1 que de type 2, les aléas glycémiques, responsables des complications aiguës ou chroniques.

Cela étant, malgré ces belles avancées, la gestion quotidienne d'une insulinothérapie reste encore pour certains patients une ligne de crête. Demain, d'autres progrès en termes d'insulines et/ou de ses modes d'administration (comme une prochaine insuline basale à injection hebdomadaire [codec] (21)) devraient encore améliorer la prise en charge – le contrôle au long cours de l'hyperglycémie – et la qualité de vie.

FIGURE. Algorithme thérapeutique dans le diabète de type 2 au temps de l'insulinorequérance



RÉFÉRENCES

1. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Dec;8(12): 971-977. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30337-5.
2. de Leiva-Hidalgo A, Brugués E, de Leiva-Pérez. The True Banting and Best Story: The Priority Rule and the Discovery of the Antidiabetic Hormone. Jörgens V, Porta M (eds): *Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology.* Front Diabetes. Basel, Karger, 2020, vol 29, pp 84–102.
3. Hirsch I, Juneja R, Beals J, Antalys C, Wright E. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine Reviews.* 2020;41:733-735
4. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.*
5. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000 May;23(5):583-8. doi: 10.2337/diacare.23.5.583.
6. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2013 Dec;5(4):482-91. doi: 10.1111/1753-0407.12060.
7. Morisca-Gavriiliu M, Hermans MP, Maiter D, Preumont V. L'insuline aspart à action ultra-rapide FIASP® : un nouvel atout dans le traitement du diabète. *Louvain Med.* 2018 ; 137 (2): 82-84.
8. Hermans MP. in Press
9. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000 May ;23(5):639-43. doi: 10.2337/diacare.23.5.639.
10. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Apr ; 28(4):950-5. doi: 10.2337/diacare.28.4.950.
11. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004 Apr;47(4):622-9. doi: 10.1007/s00125-004-1365-z.
12. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2018 Jul 3;320(1):53-62. doi: 10.1001/jama.2018.7993.
13. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014 Oct ; 37(10):2755-62. doi: 10.2337/dc14-0991.
14. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People with Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2217-25. doi: 10.2337/dc15-0249.
15. Preumont V, Buysschaert M. Current status of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes based on randomized and observational trials. *Diabetes Metab.* 2020 Apr;46(2):83-88. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.007.
16. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al.; for iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1707-1717. doi: 10.1056/NEJMoa1907863.
17. Rouhard S, Buysschaert M, Alexopoulou O, Preumont V. Impact of flash glucose monitoring on glycaemic control and quality of life in patients with type 1 diabetes: A 18-month follow-up in real life. *Diabetes Metab Syndr.* Mar-Apr 2020;14(2):65-69. doi: 10.1016/j.dsx.2019.12.007.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41 :2669-701.
19. Buysschaert M. L'hyperglycémie du diabétique de type 2 : synthèse des nouvelles recommandations de traitement. *Louvain Med.* 2020 ; 139 (3-4) : 156-160.
20. Hemmer A, Maiter D, Buysschaert M, Preumont V. Long-term effects of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetic patients: A retrospective real-life study in 131 patients. *Diabetes Metab Syndr.* Jan-Feb 2019;13(1):332-336. doi: 10.1016/j.dsx.2018.09.007.
21. Rosenstock J, Bajaj H, Janez A, Silver R, Begtrup K, Hansen M et al for the NN1436-4383 Investigators. Once-Weekly Insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *New Engl. J Med.* 2020; 383: 2107-2116

*Note : texte adapté d'un article publié dans la revue de l'Association du Diabète (janvier 2021)

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, service d'Endocrinologie et Nutrition, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

PR (ÉM) MARTIN BUYSSCHAERT
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et nutrition
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles