



Quoi de neuf Docteur ?

Les actualités en 2021

Dr Catherine CAMPINOS

Cheffe de service

Endocrinologie

Hôpital René Dubos

Pontoise

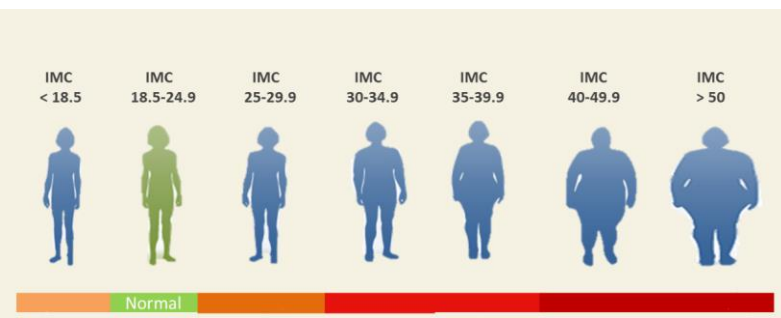


World Health Organization



L'obésité, une épidémie mondiale

L'ampleur toujours incontrôlée d'un fléau
Rapport de la OMS 2022



Quelques chiffres dans le monde



World Health Organization



800

MILLIONS

800 millions de personnes dans le monde vivent avec l'obésité.

\$1

TRILLION

Les conséquences médicales de l'obésité coûteront plus de 1 000 milliards de dollars d'ici 2025.

2X

PERSONNES

Les personnes vivant avec l'obésité ont deux fois plus de chances d'être hospitalisées si le test COVID-19 est positif.

60%

ENFANCE

L'obésité infantile devrait augmenter de 60 % au cours de la prochaine décennie, pour atteindre 250 millions d'ici 2030.

<https://fr.worldobesityday.org>

<https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/who-european-regional-obesity-report-2022>

Quelques chiffres dans le monde



- **> 800 millions** d'adultes en surpoids ou obèses dans le monde : l'obésité concerne la quasi-totalité de la planète, dont de nombreux pays émergents.
- **39% des adultes** dans le monde sont en **surpoids (IMC \geq 25)**.
- **13% des adultes** sont **obèses (IMC \geq 30)**.
- Le surpoids et l'obésité sont reconnus comme la **cinquième cause de mortalité** par l'OMS.
- Les complications associées, en particulier le **diabète de type 2**, les **maladies cardiaques** et les **cancers** entraînent le décès de **2,8 millions personnes/an**.
- Le surpoids et l'obésité se classent au quatrième rang des facteurs de risque de décès, après l'hypertension artérielle, les risques alimentaires et le tabac
- L'obésité pourrait détrôner le tabagisme comme principal risque de cancer évitable



WHO European Regional Obesity Report 2022

- En Europe, **59 % des adultes sont en surpoids ou obèses** soit une prévalence supérieure à celle de toutes les autres régions de l'OMS, à l'exception des Amériques : prévalence chez les hommes (63 %) > chez les femmes (54 %).
- Les taux ont tendance à être plus élevés dans les pays à revenu élevé.
- Le surpoids et l'obésité concernent **1 enfant sur 3** (29 % des garçons et 27 % des filles)
- En Europe, le surpoids et l'obésité est la cause de **1,2 millions de décès personnes/an.**



Le rapport alarmant de l'OMS 2022 pour l'Europe

50%

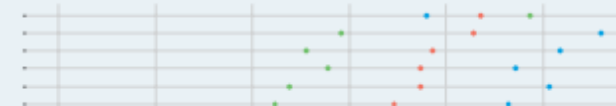
60%

Fig. 1.1

Prevalence of overweight and obesity among adults (age-standardized) in countries/country groups of the WHO European Region (2016)

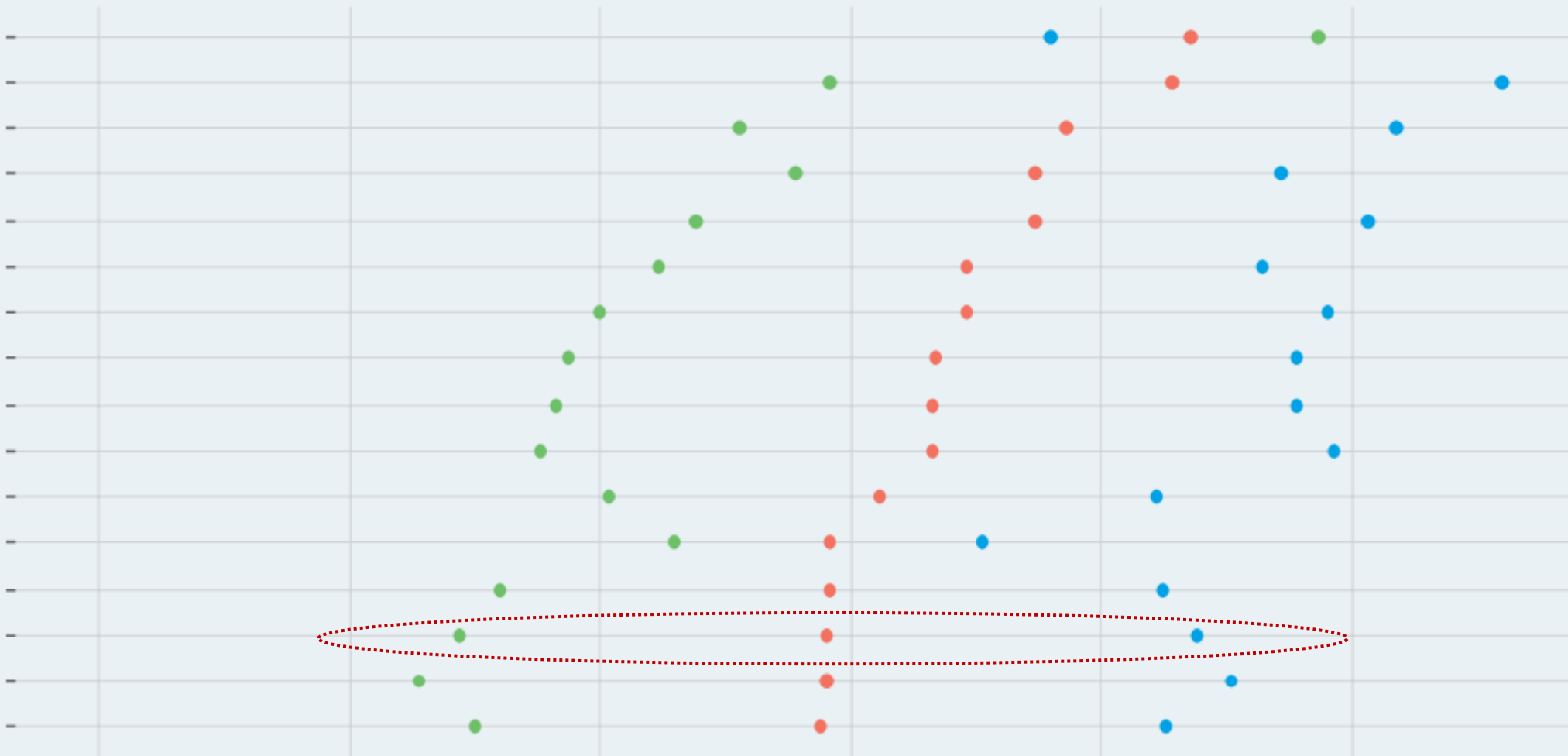
Overweight (including obesity)

Turkey
Malta
Israel
United Kingdom
Andorra
Greece



Overweight (including obesity)

Turkey
Malta
Israel
United Kingdom
Andorra
Greece
Czechia
Bulgaria
Spain
Hungary
Ireland
Lithuania
Croatia
France
Belgium
Montenegro



© LIC members and associate members of the International Organization of Migration (IOM) - Armenia, Azerbaijan, Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Republic of Moldova, Russian Federation, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan.
Sources: WHO estimates, 2014 (79); NCD-RisC, 2017 (20)

2012

Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité – *ObEpi* 1997-2012

Enquêtes INSERM/KANTARHEALTH/ROCHE

Comité scientifique

Drs MA Charles et E. Eschwege, Inserm
Pr A. Basdevant, APHP, Pitié-Salpêtrière



2020

Nouvelle édition

Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la Ligue contre l'Obésité

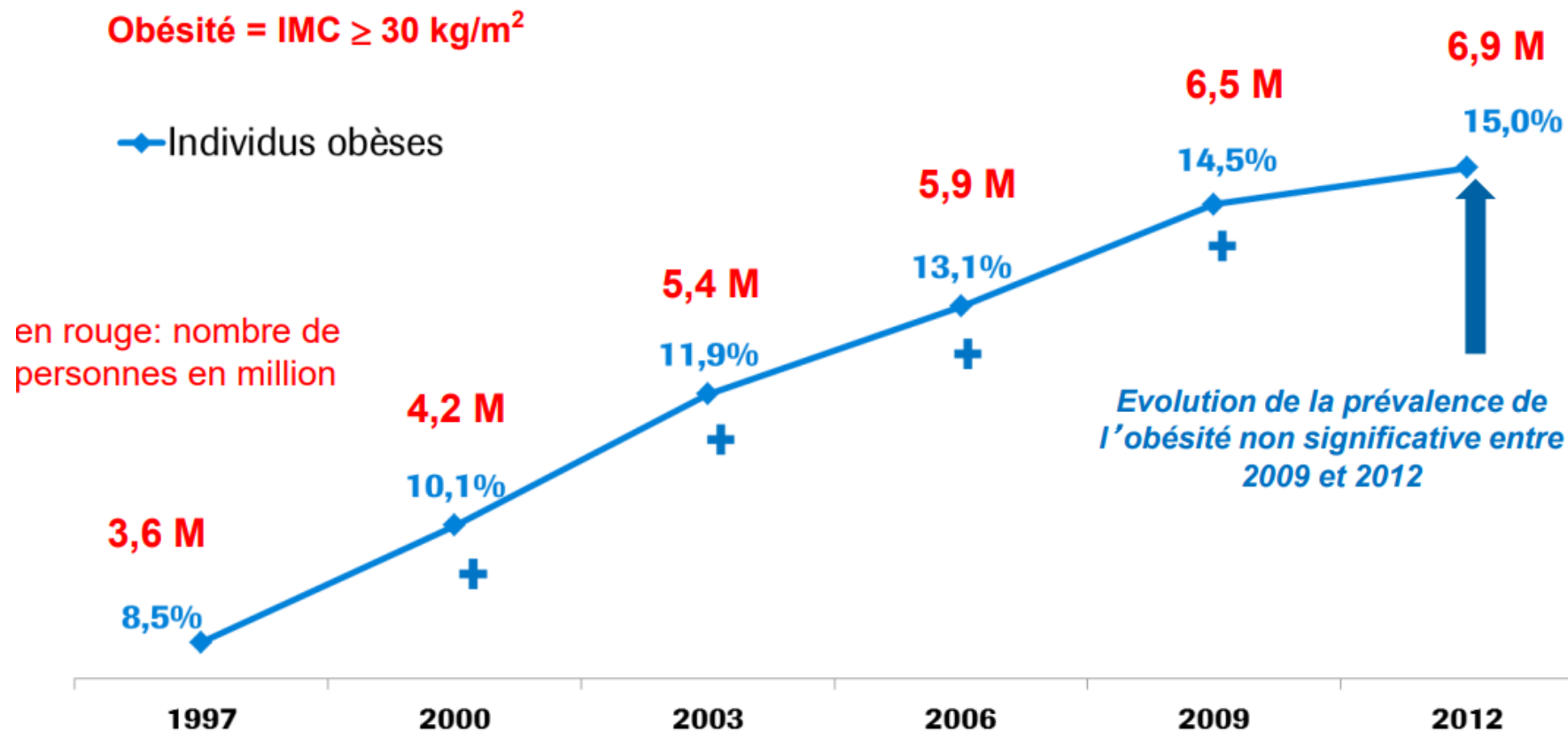
avec le concours scientifique de la Chaire santé de Sciences Po

Nouvelle édition de l'étude Obépi-Roche menée depuis 1997





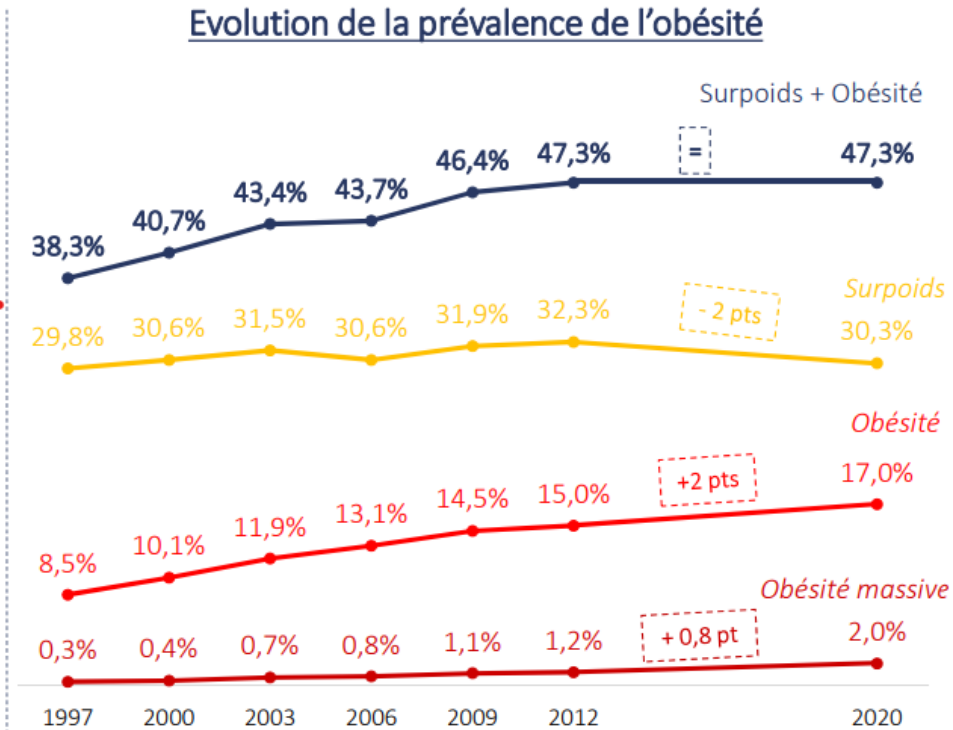
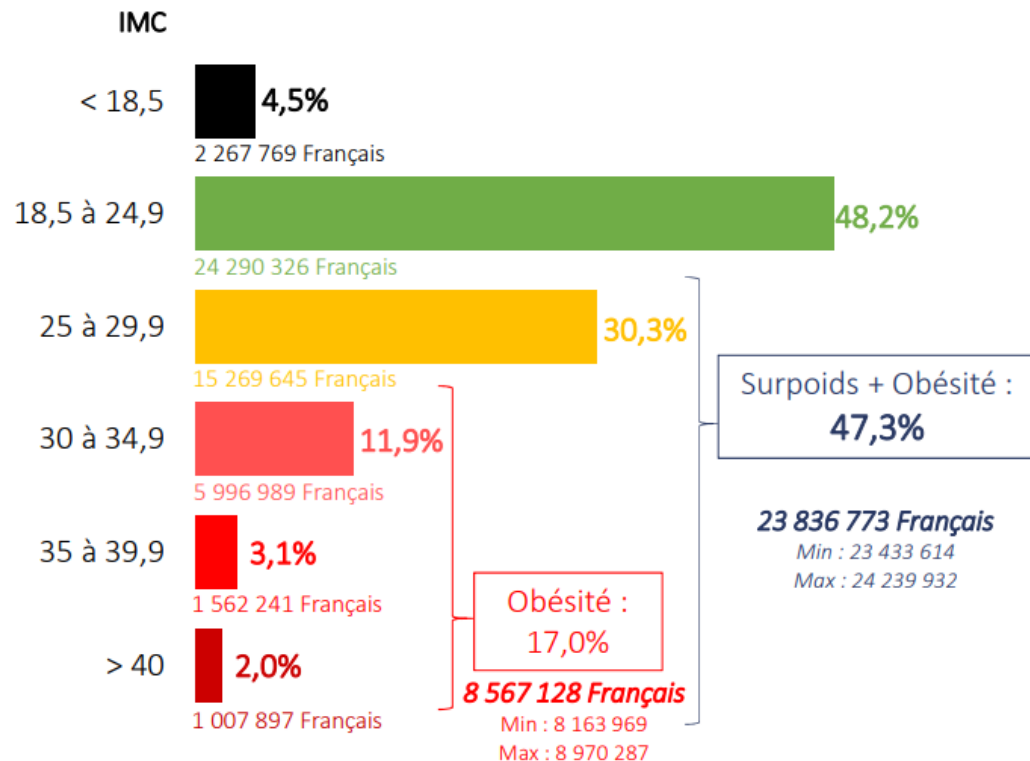
Evolution de l'obésité entre 1997 et 2012



Prévalence de l'obésité en France : enquête nationale Ob-Epi 2020

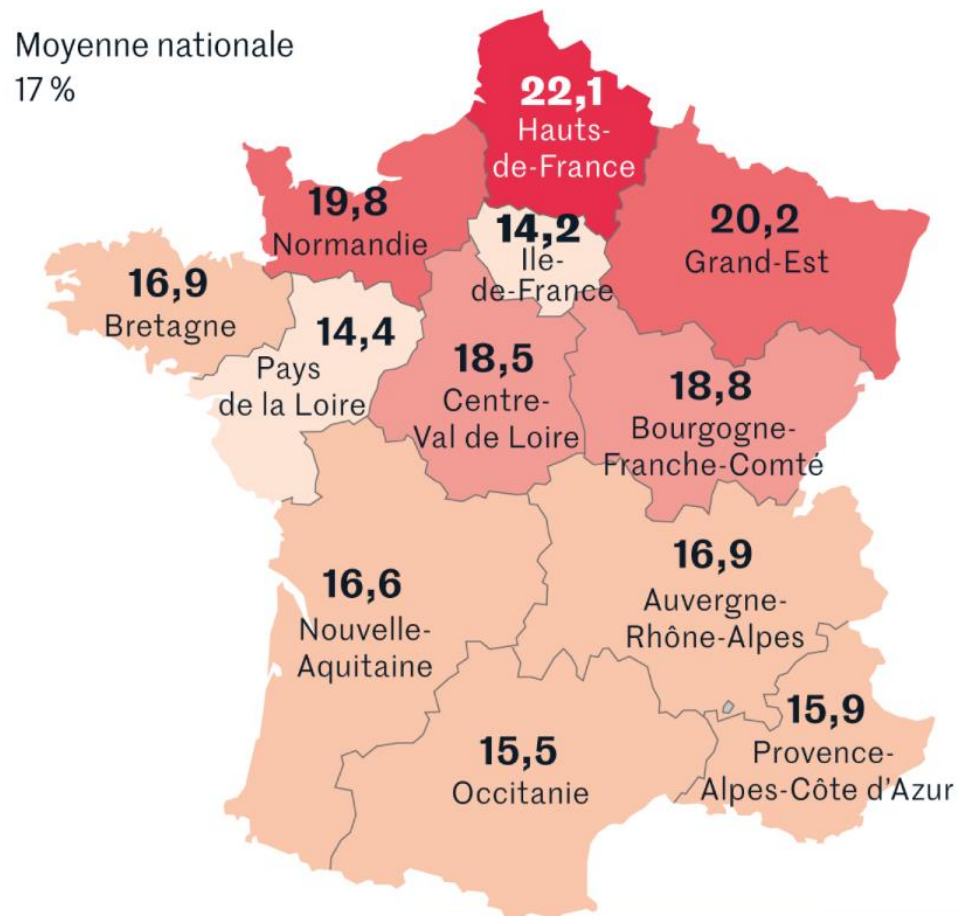


Prévalence de l'obésité



Source : Tableaux de l'économie française édition 2020, estimations de population, INSEE

Prévalence de l'obésité en France : enquête nationale Ob-Epi 2020



- 30% des français en **surpoids**
- 17% des français **obèses** (un chiffre doublé depuis le début de l'enquête en 1997 ; 15% en 2012)
- 2% des français en situation d'**obésité massive** (soit X3 depuis 2012)

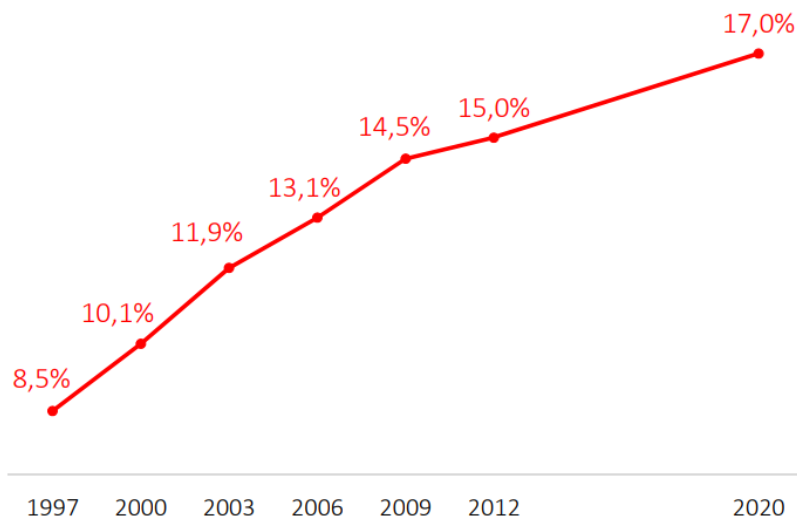
Enquête nationale Ob-Epi 2020

Prévalence de l'obésité massive en France (IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$)

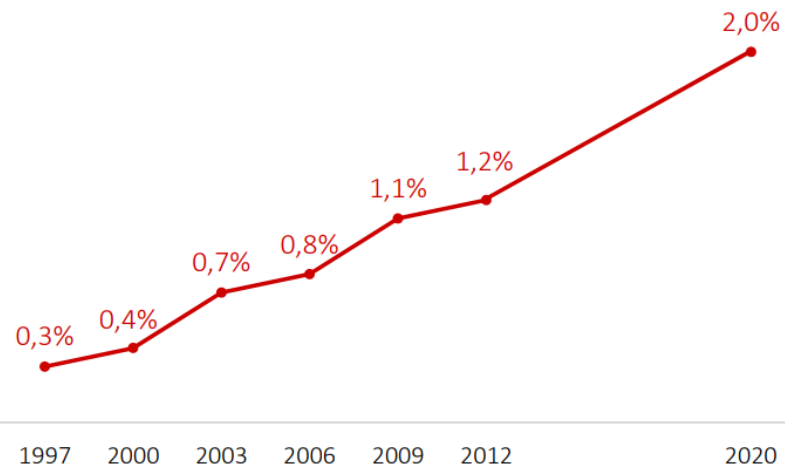


Prévalence de l'obésité et de l'obésité massive

Evolution de la prévalence de l'obésité



Evolution de la prévalence de l'obésité massive



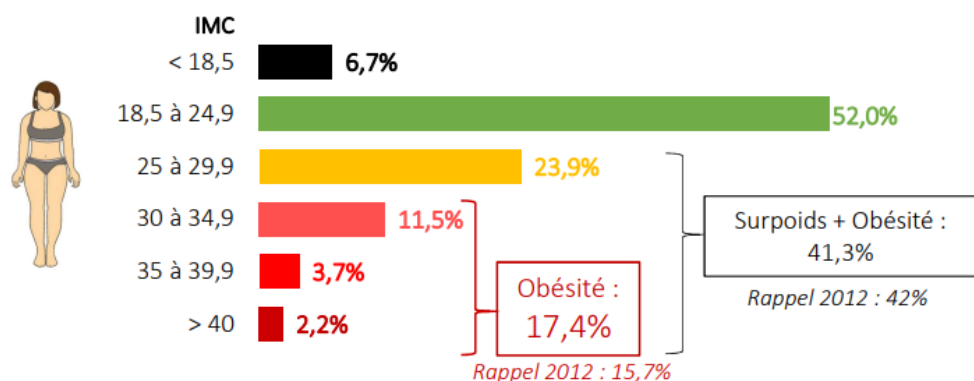
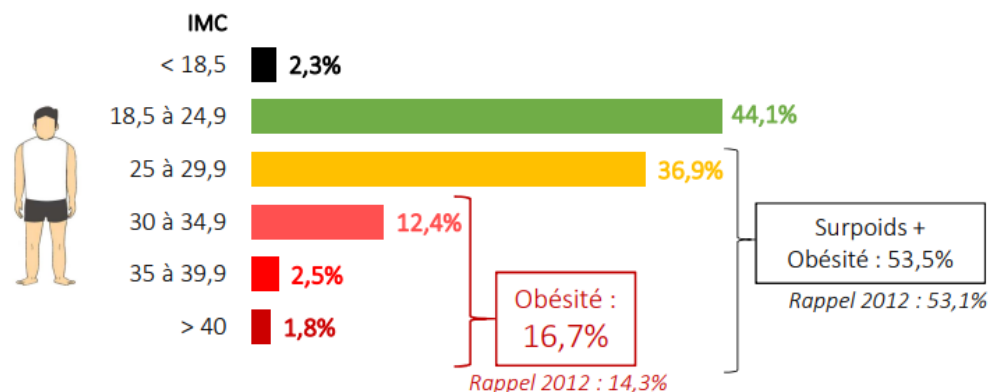
Classification		IMC (kg-m ²)	
Dénutrition		16,5	
Maigreur		16,5 – 18,4	
Normal		18,5 – 24,9	
Surpoids		25 – 29,9	
Obésité	Classe 1	30 – 34,9	Modérée
	Classe 2	35 – 39,9	Sévère
	Classe 3	> 40	Massive

Enquête nationale Ob-Epi 2020

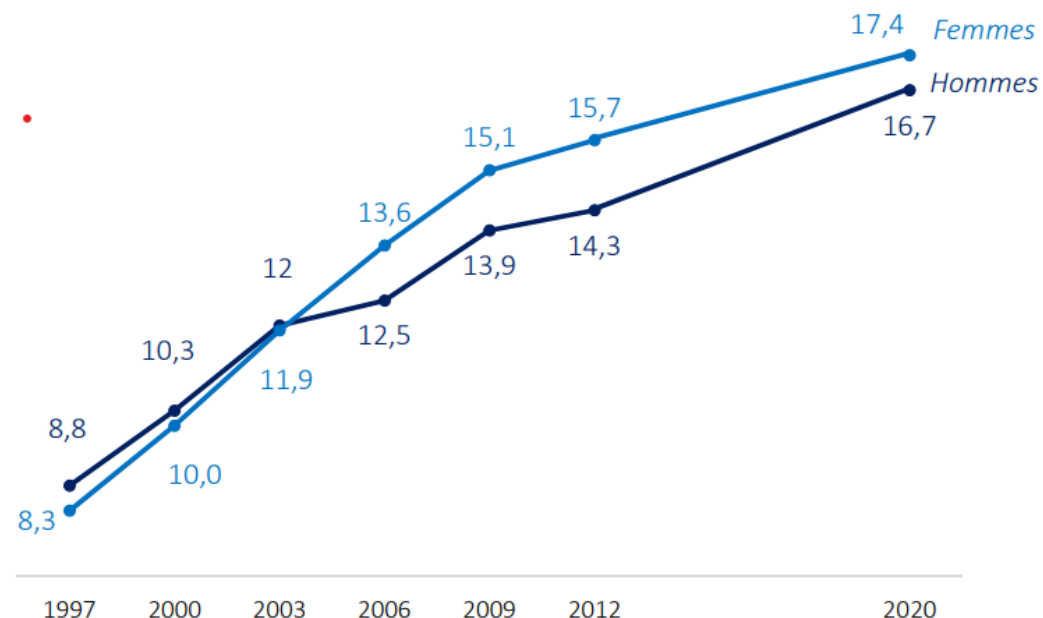
Prévalence de l'obésité massive en France (IMC ≥ 40 kg/m²)



Prévalence de l'obésité selon le sexe



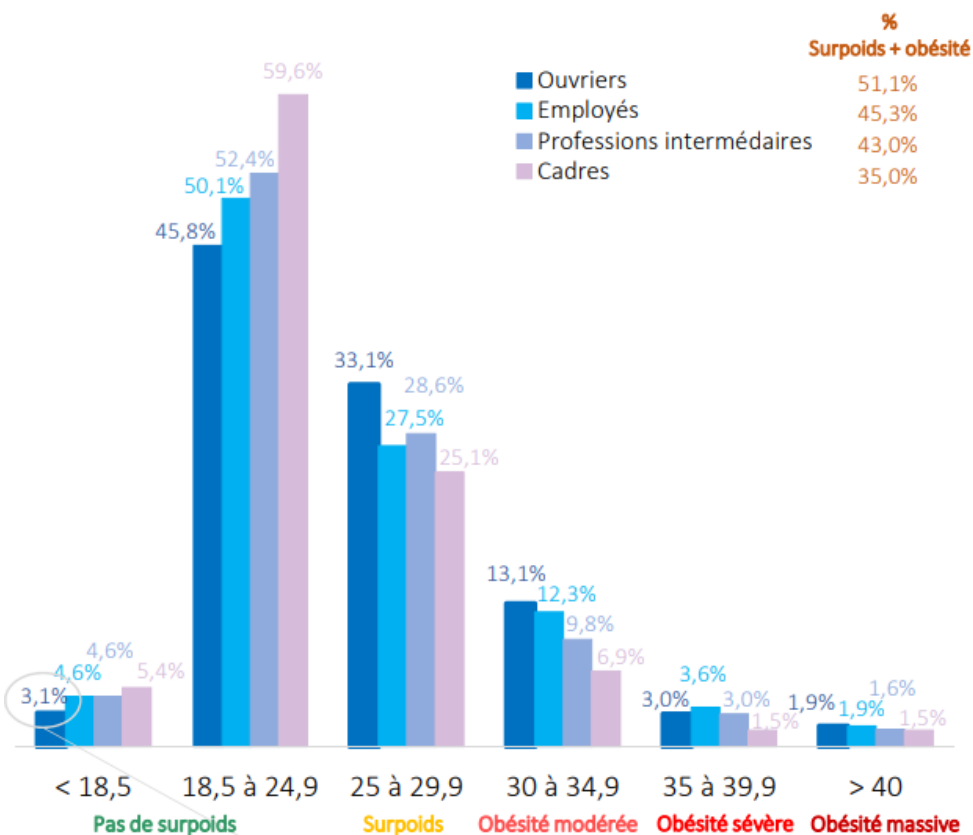
Evolution de la prévalence de l'obésité selon le sexe



Enquête nationale Ob-Epi 2020

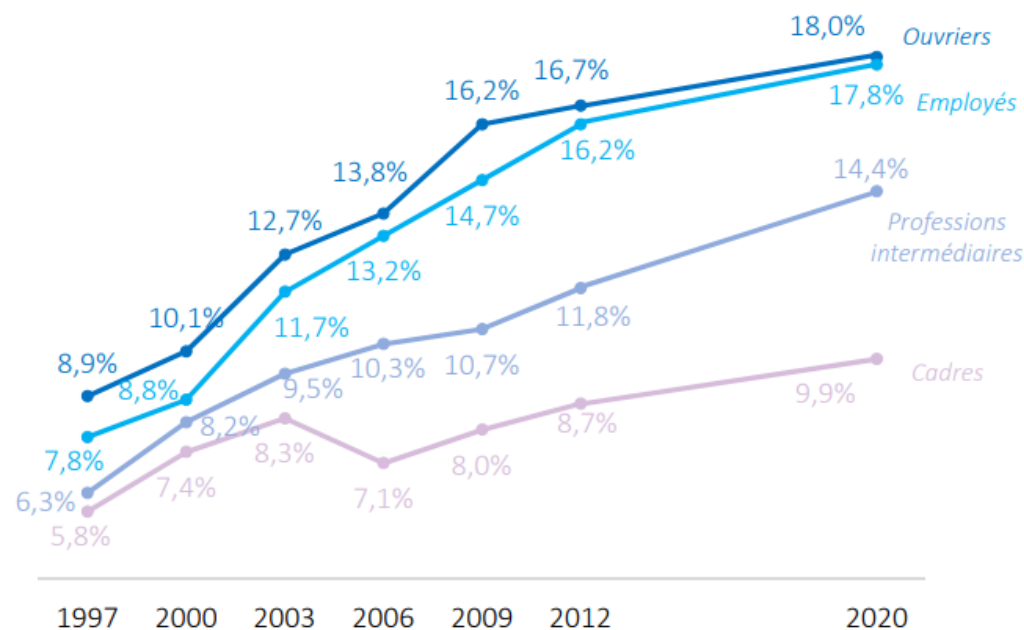


selon la catégorie socioprofessionnelle



Clef de lecture : 3,1% des ouvriers ont un IMC inférieur à 18,5 soit 1,4 point de moins que la moyenne nationale qui est de 4,5%.

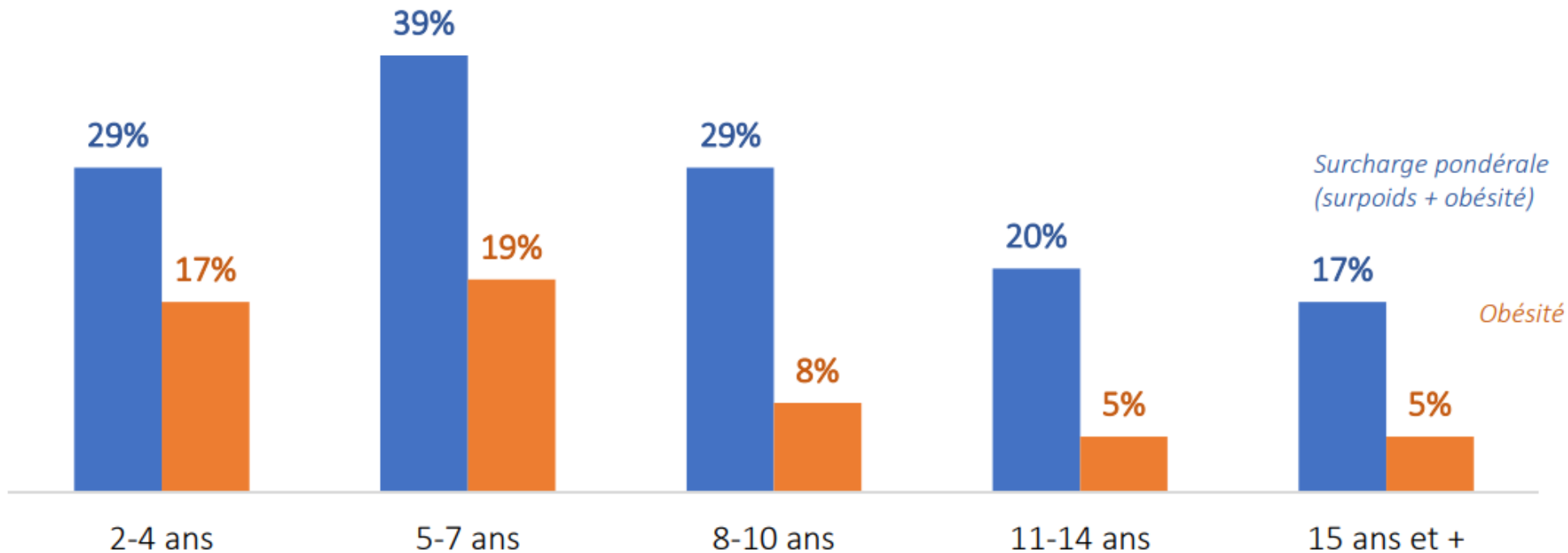
Prévalence de l'obésité selon la catégorie socioprofessionnelle



Enquête nationale Ob-Epi 2020 : prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant de 2 à 17 ans (seuils IOTF)



- 34% des enfants de 2 à 7 ans sont en surpoids et/ou obésité
- 18% des enfants de 2 à 7 ans sont en situation d'obésité
- 21% des enfants de 8 à 17 ans sont en surpoids et/ou obésité
- 6% des enfants de 8 à 17 ans sont en situation d'obésité





Journée Mondiale de l'obésité depuis 2010

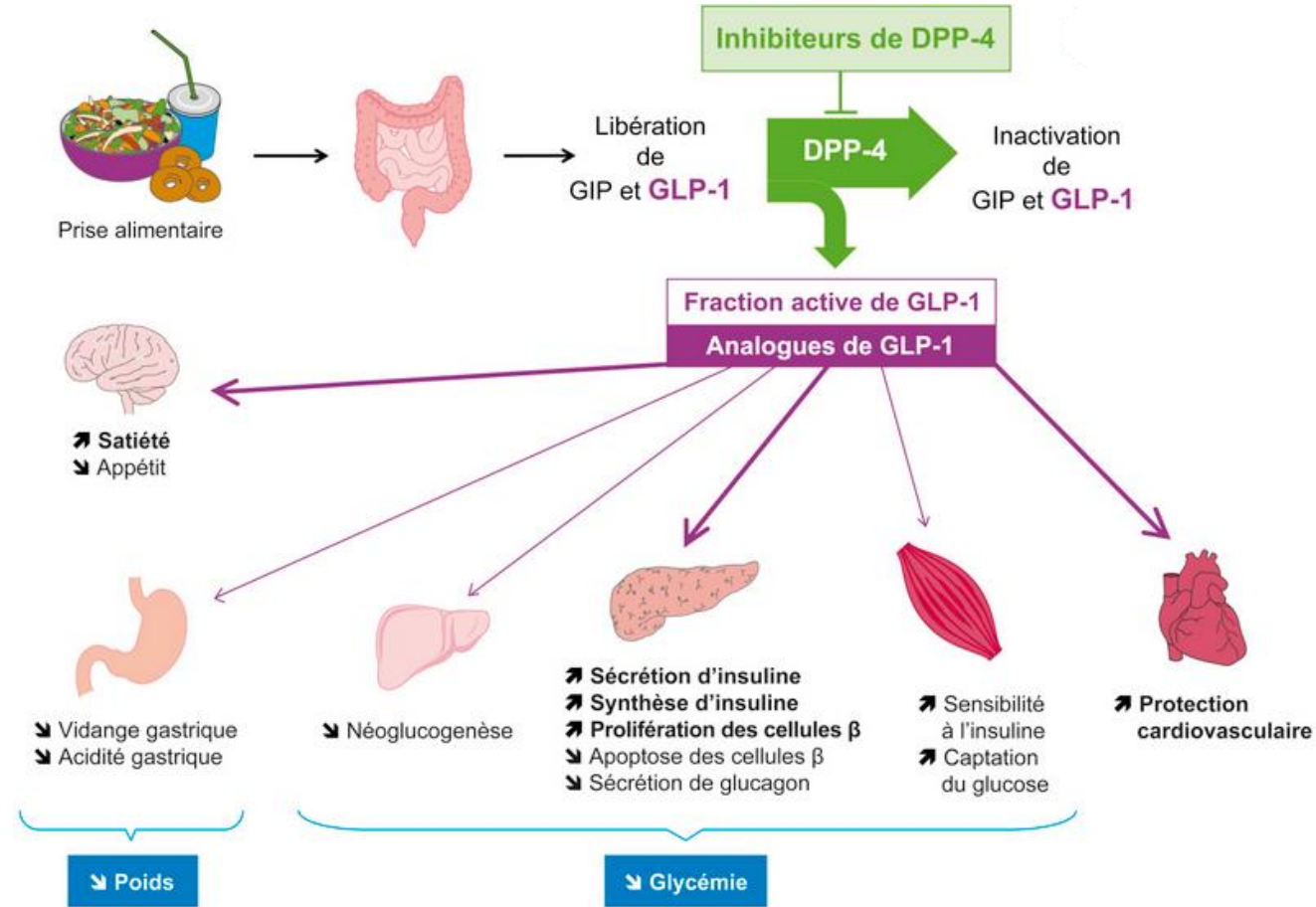




Traitements médicamenteux de l'obésité

Y a t-il du nouveau ?

Mécanisme d'action



Les agonistes du récepteur du GLP1 comme traitement de l'obésité et du surpoids

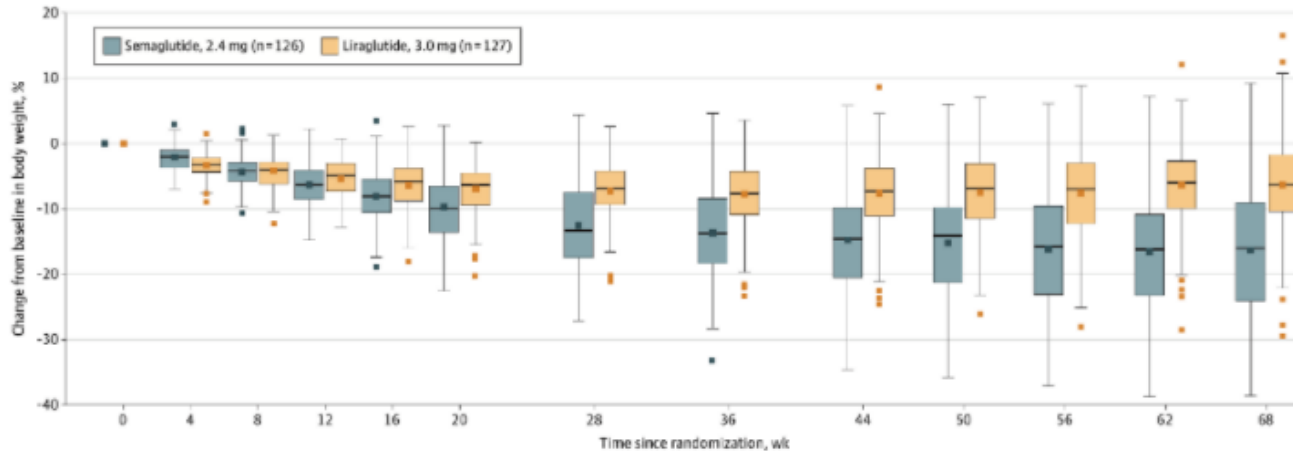
Thérapeutiques déjà utilisées dans le diabète de type 2

- **Liraglutide** 3 mg disponible *non remboursé* dans l'indication du surpoids et de l'obésité en injection quotidienne
- **Sémaglutide** 2,4mg (*non encore disponible en France*) en injection hebdomadaire

Mécanismes d'action dans la régulation du poids et de la faim :

- Favorise la perte de poids essentiellement en modifiant le comportement alimentaire sans stimuler la dépense énergétique
- ↗ du score post-prandial de rassasiement et de plénitude avec ↘ des scores de faim et de consommation alimentaire
- ↘ de la vidange gastrique : effet modeste qui s'atténue rapidement avec le temps (contribuant peu à la perte de poids finalement)
- Chez l'animal : action Liraglutide sur l'appétit médiée par la stimulation du récepteur du GLP-1 (GLP-1R) situé dans l'hypothalamus stimule les neurones POMC/CART anorexigènes tout en inhibant les neurones NPY/AgRP orexigènes
- Chez l'homme : présence du GLP-1R au niveau de l'hypothalamus et du cortex pariétal où intégration des informations issues des différentes modalités sensorielles vision, toucher, audition.
- Lors d'imagerie cérébrale fonctionnelle : le Liraglutide diminue l'activation du cortex pariétal en réponse à la vue d'aliments à haute palatabilité d'où contribue à réduire l'envie de ces aliments souvent à haute densité calorique.

Comparaison Liraglutide/sémaglutide



- n : 338
- Perte de poids :
 - 15,8 % avec le sémaglutide
 - 6,4 % avec le liraglutide
- Sous sémaglutide : chances significativement plus élevées ($p < 0,001$) d'atteindre une perte de poids :
 - ≥10 % : 70,9 % vs 25,6 %
 - ≥ de 15 % : 55,6 % vs 12 %
 - ≥ 20 % 38,5 % vs 6 %

Rubino DM et al. STEP 8 Investigators. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. JAMA 2022 ; 327 : 138-50.

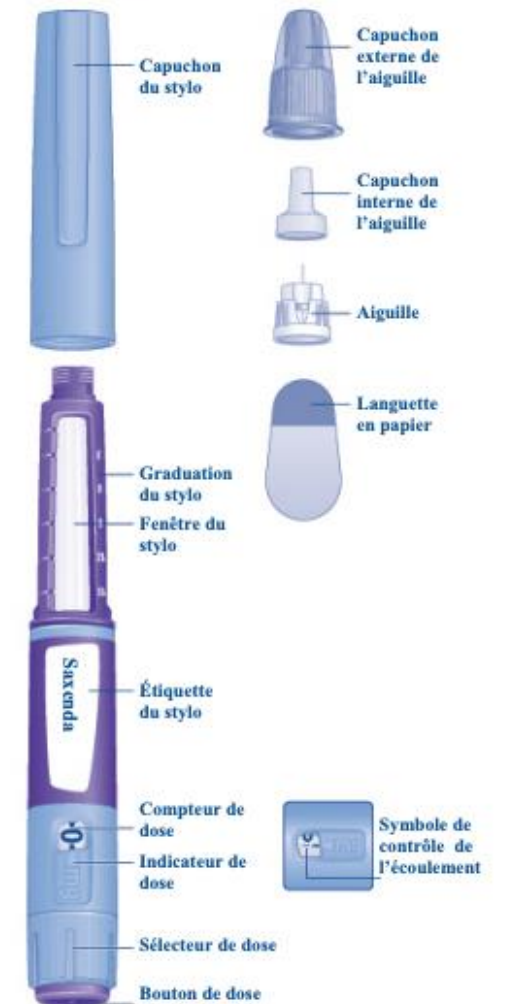
Le liraglutide : agoniste des récepteurs du GLP1

Seul disponible en France

INDICATIONS :

- IMC ≥ 30 kg/m² (obésité)
- ou ≥ 27 kg/m² (surpoids) + au moins un facteur de comorbidité lié au poids : dysglycémie (hyperglycémie modérée à jeun, ou diabète de type 2), HTA, dyslipidémie ou SAS.
- A dose progressive selon tolérance par pallier de 0,6mg/semaine, une injection sous-cutanée par jour
Un stylo peut délivrer des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3 mg
- **Dose de 3 mg/jour en dose d'entretien**
- **Doit être interrompu après 12 semaines si perte de poids < 5 % du poids initial**
- **Patients ayant un diabète de type 2 : attention aux associations médicamenteuses**
Ne doit pas être utilisé en association à un autre agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une gliptine
- Prix : 240 euros par mois

Stylo prérempli Saxenda et
aiguille (exemple)



Les résultats principales études

Nom de l'étude	Population	Nombre de sujets (Lira vs placebo)	Durée (semaines)	Perte de poids (kg)	Pourcentage de patient perdant > 5% sous Liraglutide 3 mg	Pourcentage de patient perdant > 10% sous Liraglutide 3 mg
Etude pilote (4)	IMC \geq 30 non-diabétiques	93 vs 98	20	7.2 vs 2.8	76	28
Etude pilote étendue (7)	IMC \geq 30 non-diabétiques	93 vs 98	52	7.8 vs 2.0	73	37
SCALE Maintenance (5)	IMC \geq 27 + HTA/dyslipidémie ou IMC \geq 30 mais non diabétiques	212 vs 210	56	6.0 vs 0.1	51	26
SCALE Obesity & Prediabetes (2)	IMC \geq 27 + HTA/dyslipidémie ou IMC \geq 30 mais non diabétiques	2487 vs 1244	56	8.4 vs 2.8	63	33
SCALE Diabetes (8)	IMC \geq 27 + diabète sucré	423 vs 212	56	6.4 vs 2.2	54	25
SCALE Sleep Apnea (6)	IMC \geq 30 + SAS avec IAH \geq 30	180 vs 179	32	6.7 vs 1.9	46	23

IMC : indice de masse corporelle

SAS : syndrome d'apnées du sommeil

IAH : indice d'apnées/hypopnées

Autres effets bénéfiques - Effets secondaires

- **Sécurité cardio-vasculaire** démontrée chez le diabétique à haut risque (étude LEADER pour le liraglutide)
- **Amélioration de la tolérance glucidique :**
Prévention de la survenue d'un DT2 chez des patients pré diabétiques (étude pilote et étude SCALE Obesity Prediabetes) :
 - ↘ de la prévalence du « pré » diabète de 96 % à 20 semaines et de 54% à 56 semaines
 - ↘ l'incidence du diabète de 71% chez des sujets obèses

EFFETS SECONDAIRES :

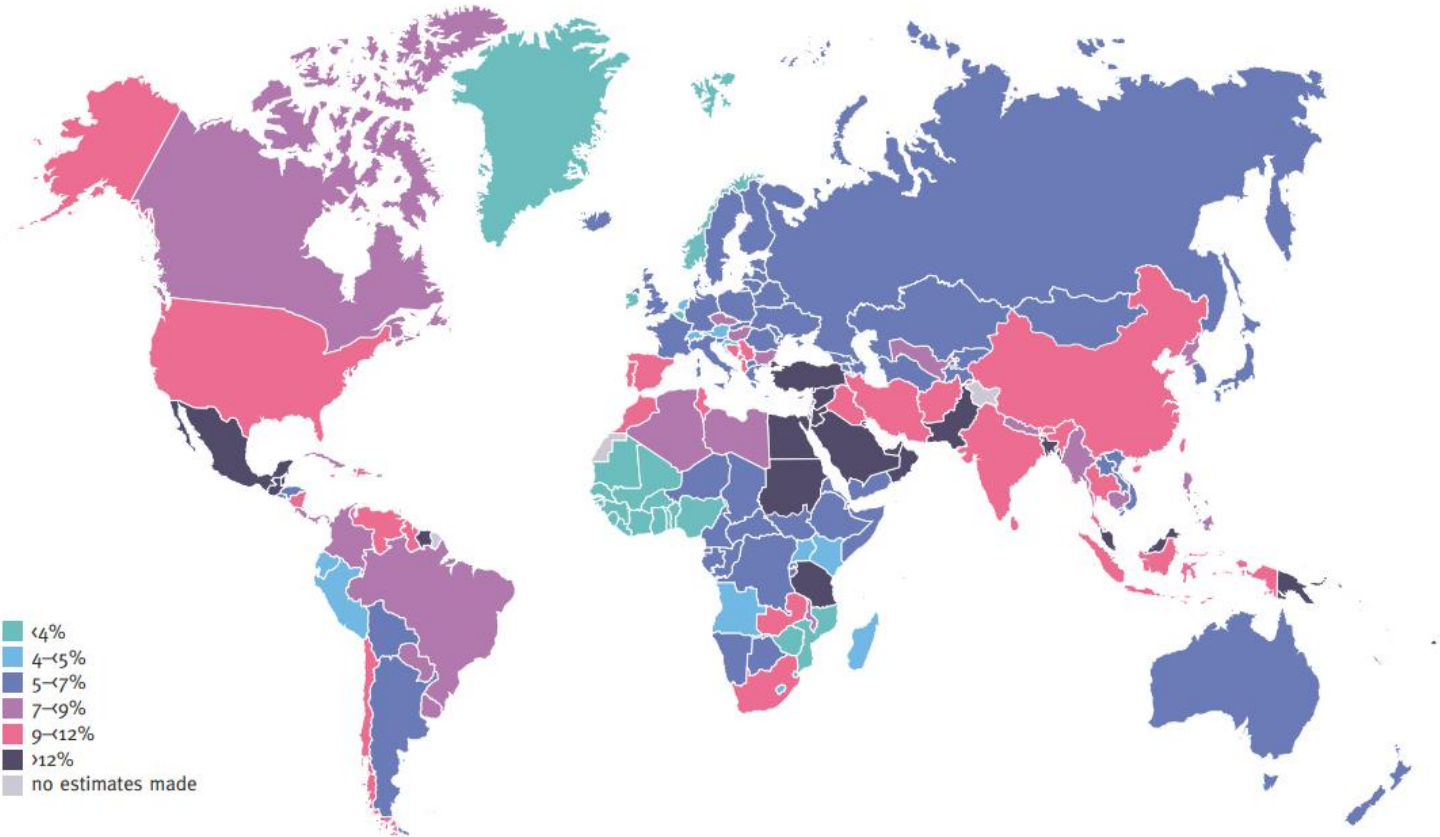
- ↗ **risque de pancréatite aiguë : mais dans 50% des cas secondaire à une lithiase biliaire (effet de la perte de poids ?)** ≠ ↗ asymptomatique de l'amylase et de la lipase non prédictifs de pancréatite aiguë.
- **Effets secondaires digestifs** : nausées ++, diarrhée, constipation, vomissements (transitoires après 4-8 semaines).
- **Lithiases biliaires**, coliques hépatiques, cholécystites (dus à la perte de poids ou à l'action du Liraglutide ?)

Vers un nouveau paradigme dans la prise en charge du diabète de type 2 ?

Anti diabétiques, maladie cardio vasculaire et maladie rénale chronique

Le diabète, une épidémie mondiale toujours croissante

Map 3.2 Estimated age-adjusted comparative prevalence of diabetes in adults (20–79 years) in 2021



Le diabète dans le monde

2045	783 millions	↑ + 46%
2035	643 millions	
2021	547 millions	

IDF Atlas 10th edition 2021

AUGMENTATION DU NOMBRE
DES DIABÉTIQUES

L'AVENIR EST SOMBRE,
ALORS JE STOCKE DU SUCRE

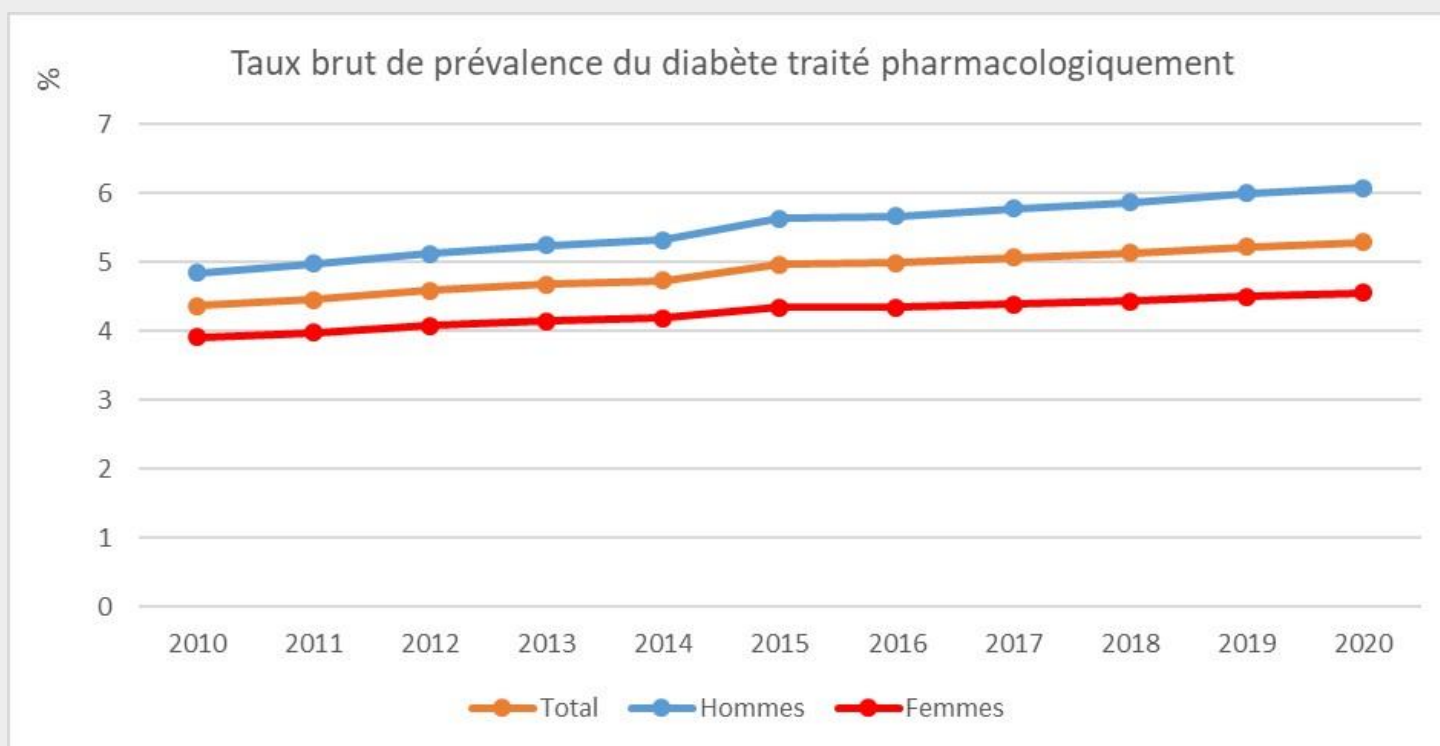


LAGERTE.



Le diabète en France en 2020

Prévalence du diabète



La prévalence du diabète traité par un médicament augmente au fil des années.

3.5M

Personnes **traitées** par un médicament pour un diabète

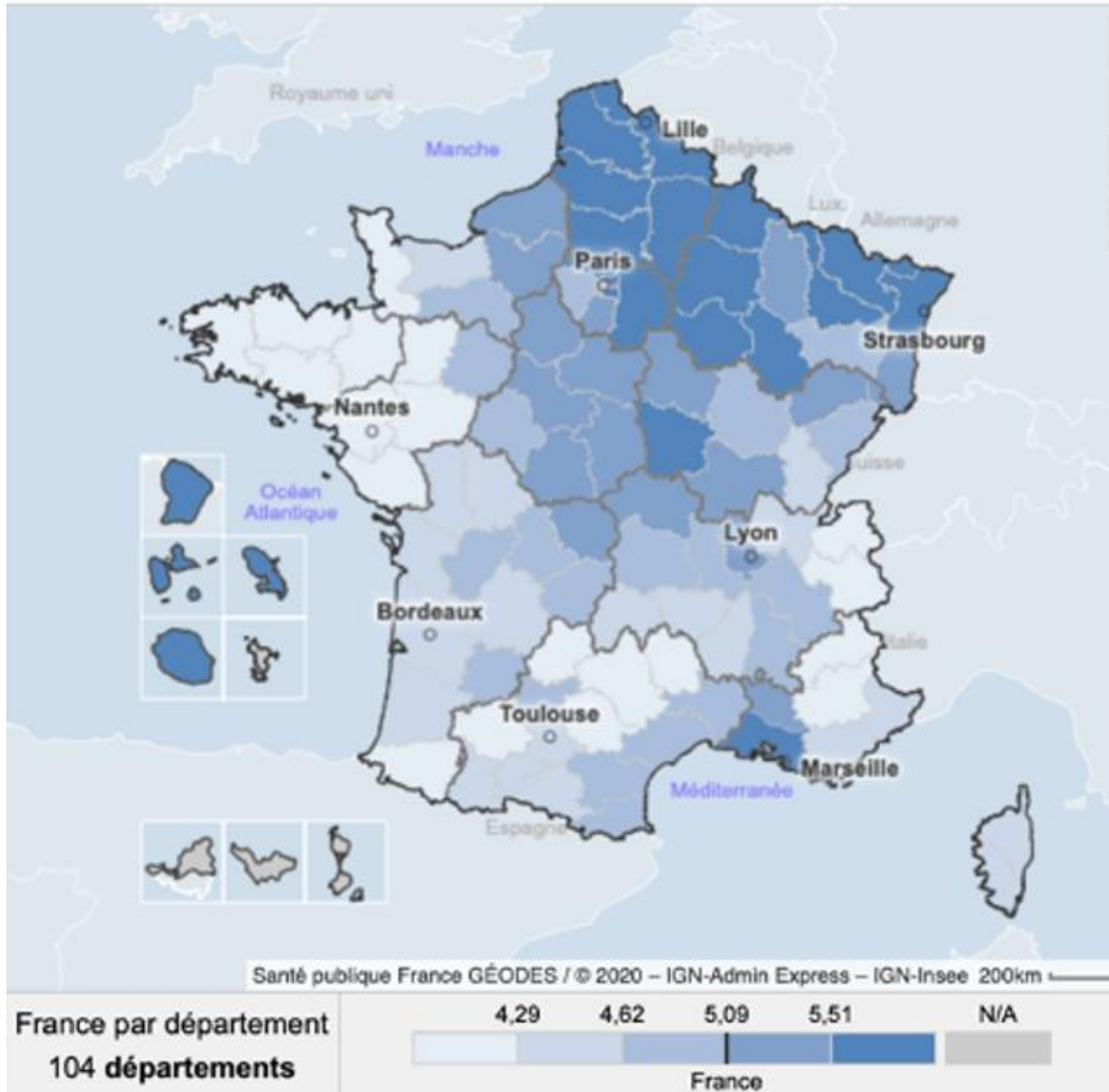
5.3%

de la population **traitée** par un médicament pour un diabète

+ **1,2%** de la population non traitée

+ **1,7%** de la population non diagnostiquée

1 Taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement (tous types) (%) - hommes et femmes 2020 ▼



Taux de prévalence du diabète de type 2

Paris 4,39%

Seine Saint Denis 8,03%

Val d'Oise 6,61%

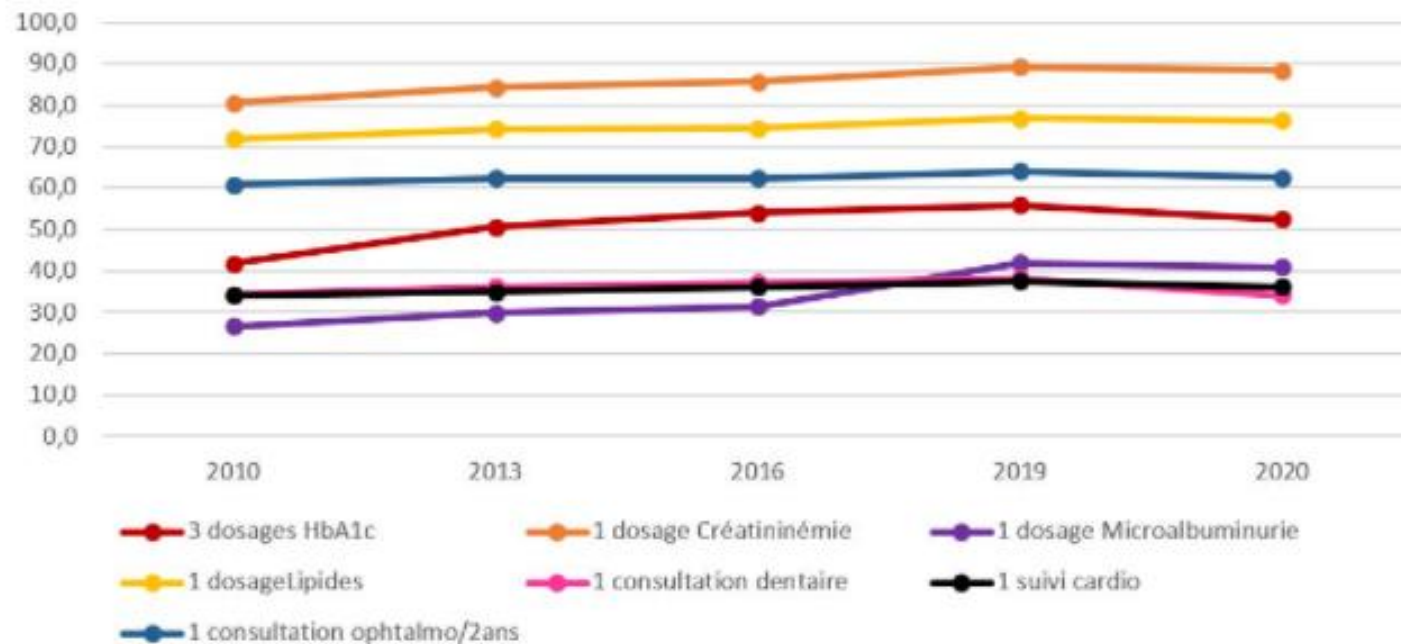
Oise 5,86%



Le diabète en France en 2020

Les examens de suivi

Fréquence de réalisation des examens recommandés annuellement



2019

La fréquence de suivi des examens recommandés **en progression**

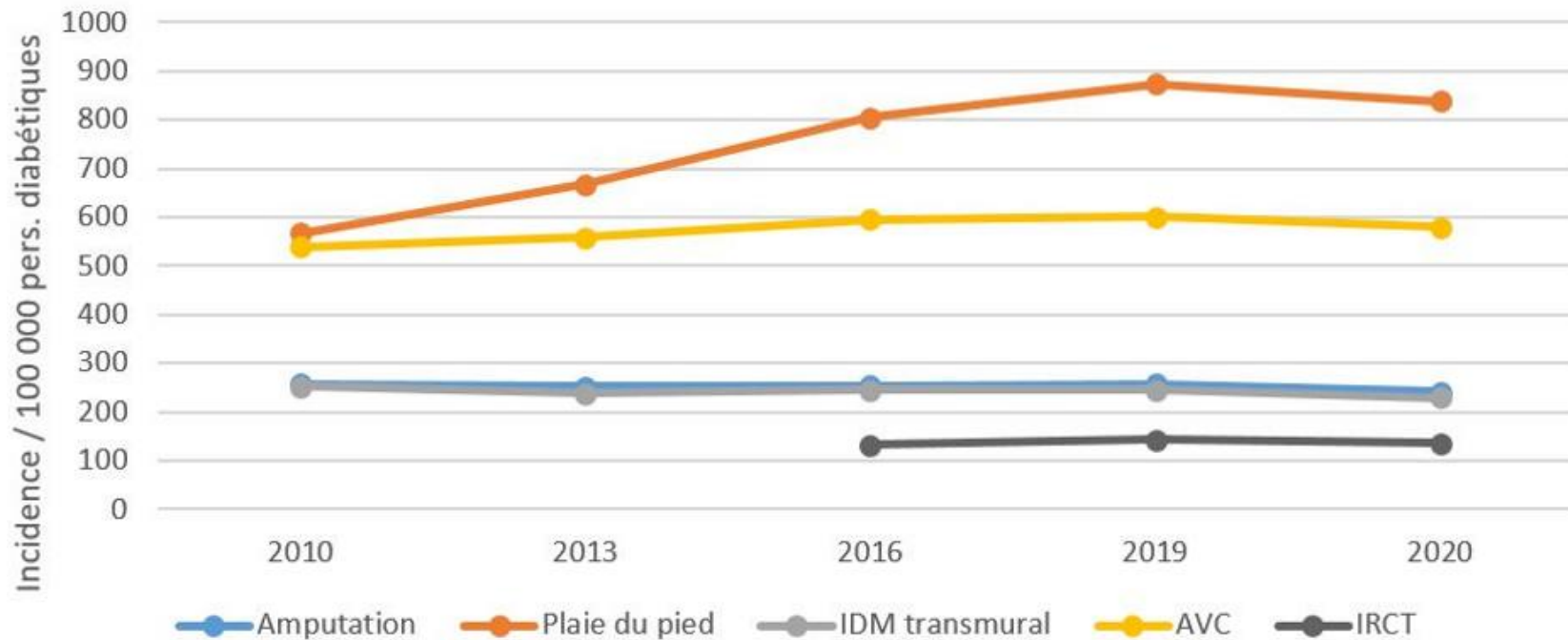
2020

La fréquence de suivi des examens recommandés **en régression (HbA1c) – Impact Covid-19 ?**

En 2020, **52%** des patients diabétiques ont bénéficié d'un dosage d'HbA1c.

Le diabète en France en 2020

Evolution de l'incidence des hospitalisations pour complications liées au diabète en France entre 2010 et 2020



2019

La fréquence des hospitalisations pour complications **en légère diminution** pour les amputations et les AVC et à peine pour l'IDM et la maladie rénale



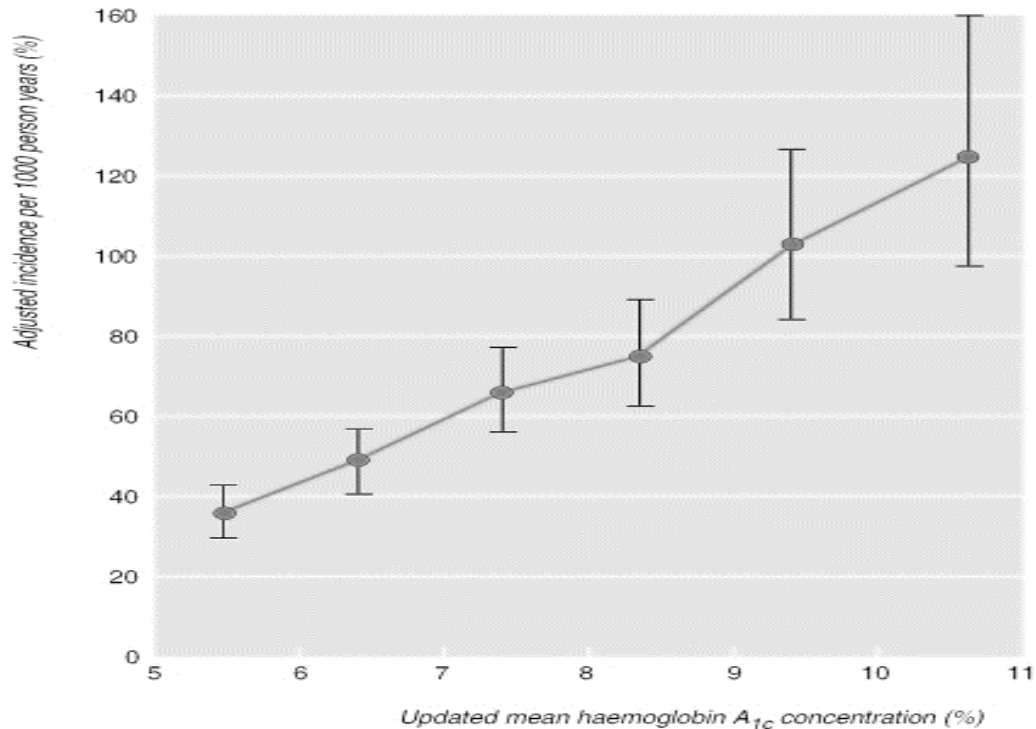
EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Société
francophone
f du diabète

2021

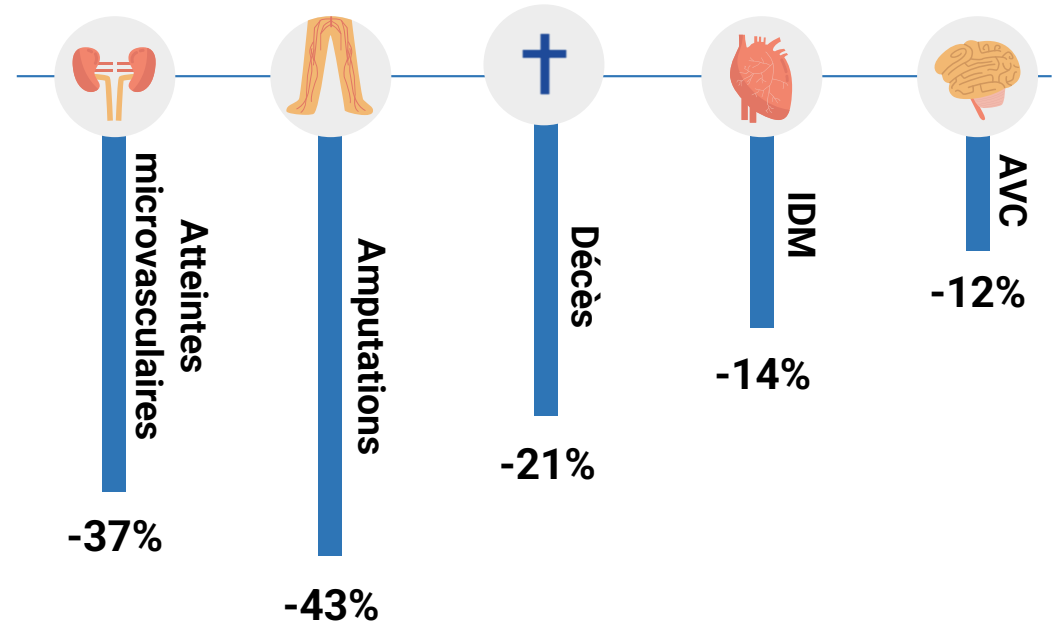
Vers un changement de paradigme dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 et de la maladie cardio vasculaire

HbA1c et complications, quelle corrélation ?

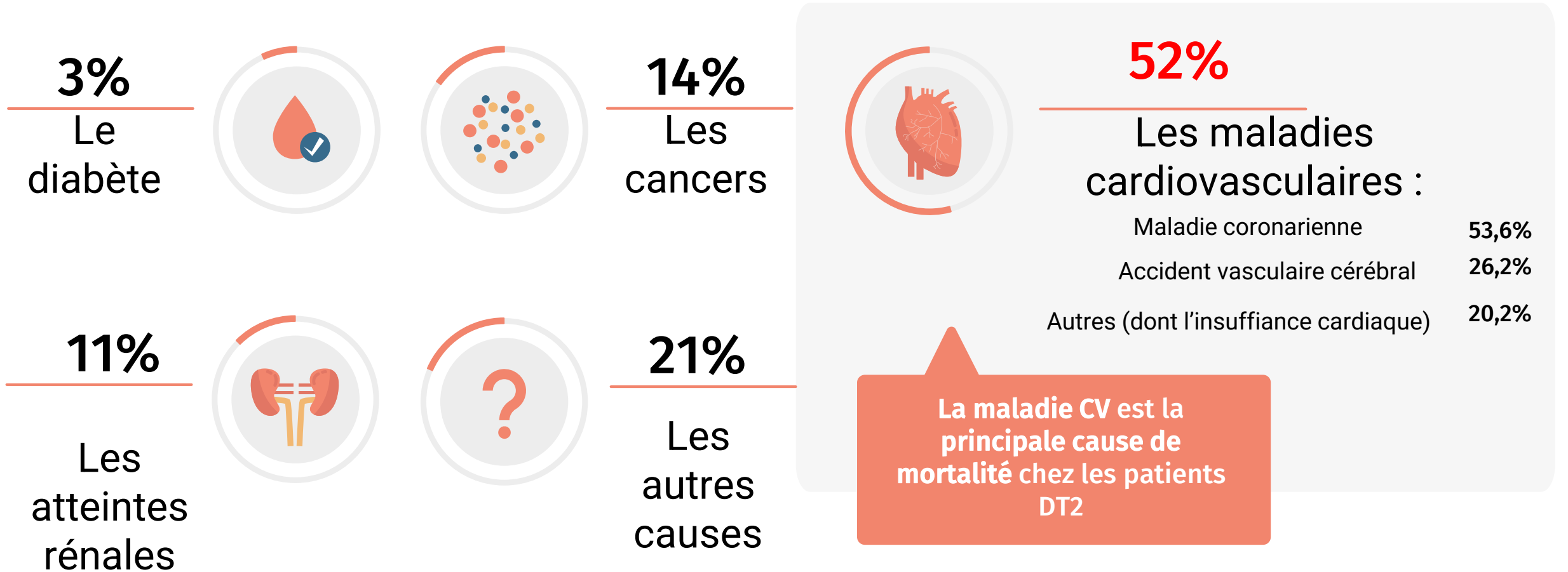


Plus l'HbA1c est élevée, plus le risque de présenter des complications est important

Diminuer l'HbA1c des patients diabétiques de **1%** permet de réduire la survenue des complications :

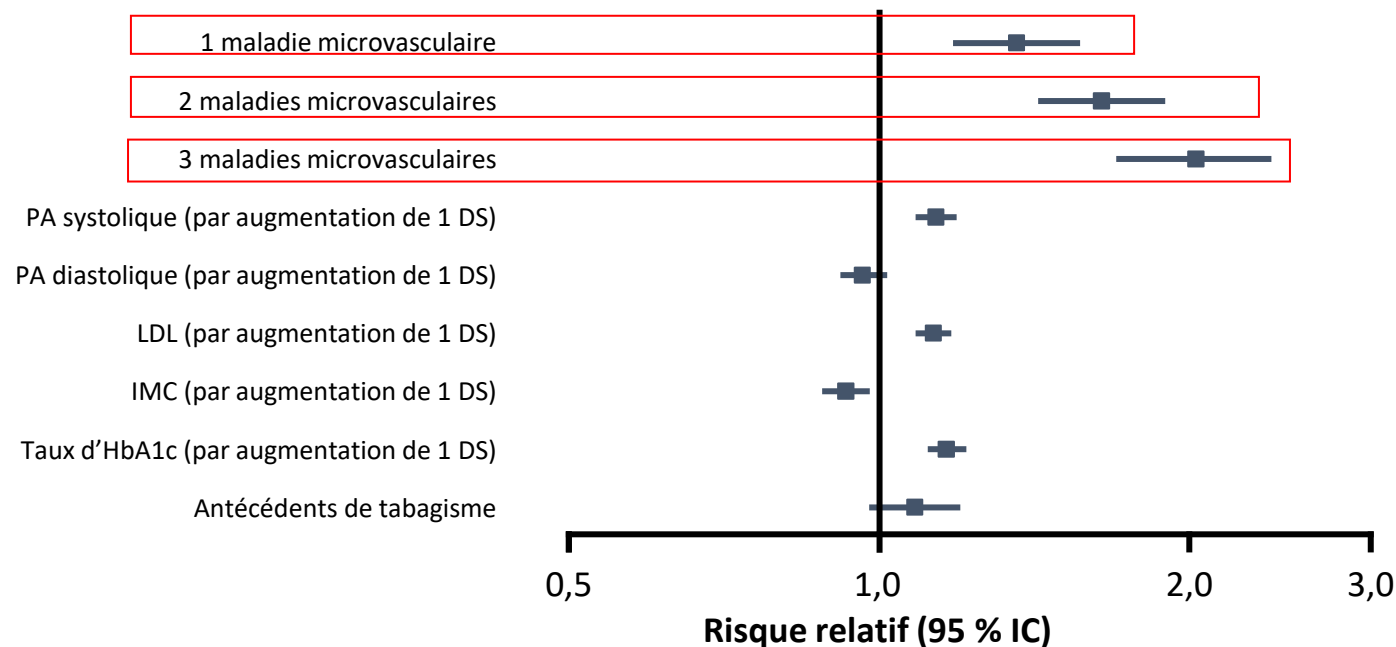


Les principales causes de décès chez le patient DT2



La présence d'une maladie microvasculaire augmente le risque de MCV chez le patient DT2

- Données recueillies auprès de 49 027 sujets atteints de DT2
- Les manifestations multiples de maladie microvasculaire (rétinopathie, néphropathie, neuropathie périphérique) ont un effet additif sur le risque de MCV



*1 DS de chaque facteur de risque établi correspond à : PA : 13,5/8,4 mmHg ; LDL : 0,9 mmol/l ; IMC : 6,3 kg/m²; HbA1c : 1,3 %.

Niveaux de risque CV des patients diabétiques

Recommandations ESC 2021

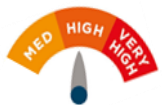
Prévention des maladies cardiovasculaires



Risque très élevé

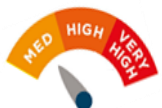
Patients diabétiques **avec** MCVA établie **et/ou** atteinte sévère d'organes cibles :

- DFGe < 45 mL/min/1,73 m² indépendamment de l'albuminurie
- DFGe 45-59 mL/min/1,73 m² avec microalbuminurie (ACR 30 mg/g – 300 mg/g)
- Protéinurie (ACR > 300 mg/g)
- Présence d'une maladie microvasculaire sur au moins 3 sites différentes (ex : microalbuminurie + rétinopathie + neuropathie)



Risque élevé

Patients diabétiques sans MCVA et/ou atteinte sévère d'organes cibles, et ne remplissant pas tous les critères du risque modéré



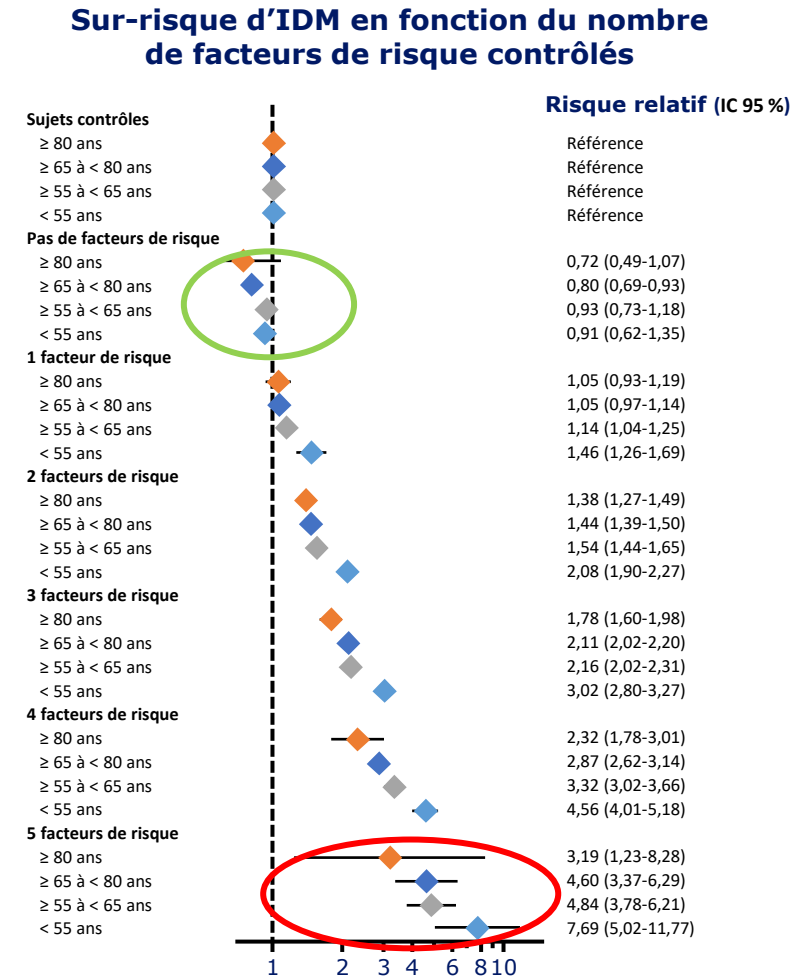
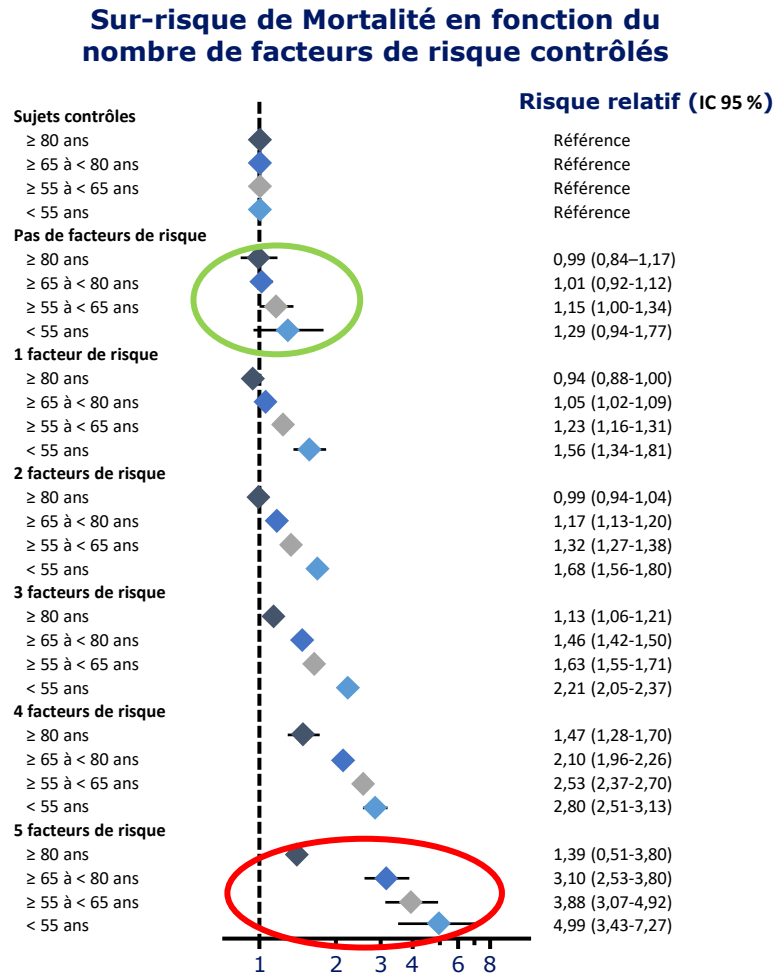
Risque modéré

Patients avec diabète bien contrôlé (< 10 ans d'ancienneté), sans atteinte d'organes cibles et sans autre facteur de risque additionnel de MCVA

Objectifs thérapeutiques en fonction du niveau de risque coronarien (consensus SFD/SFC)

	Risque Modéré	Haut risque	Très haut risque (THR)	Très haut risque avec maladie coronaire significative suspectée	Commentaires
Cible HbA1c	< 7 %	< 7 %	7 %	7 %	Fonction du profil patient – objectif moins strict chez les patients fragiles
Eviter hypoglycémies	+	+	+++	+++	Principalement avec insuline/ SU/Glinides
Utilisation des AGLP1		++	+++	+++	Tous les médicaments ne sont pas similaires
Utilisation des iSGLT2		++	+++	+++	Bénéfice particulier pour la prévention de l'insuffisance cardiaque et rénale
Cible LDL-C (mg/dL)	< 100	< 70	< 55	<55	Statine±ézétimibe. Les iPCSK9 peuvent être envisagés
Objectif lipidique secondaire Non-HDL-C (mg/dL)	< 130	< 100	< 85	< 85	Le fénofibrate peut être intéressant chez certains patients
Arrêt du tabac	+++	+++	+++	+++	Utiliser des programmes de sevrage tabagique structurés avec des médicaments si nécessaire
Objectif TA (mm Hg)	130/80	130/80	130/80	130/80	Cible 130/80?mm Hg ou plus basse si bien tolérée pas en dessous de 120/70? mm Hg
Utilisation des iSRAA		++	+++	+++	Protection cardiaque et rénale
Aspirine 75-100? mg/j	non	non	+	++	Si risque d'hémorragie faible – IPP peuvent être rajoutés
Activité physique	+++	+++	+++ réadaptation	+++ réadaptation	Adapté à chaque patient - un test d'effort initial peut aider 150? min/sem. en 3 fois – cible FC<80% de la valeur maximale prédite (220 – l'âge)
Régime	++	++	+++	+++	Aide à la perte de poids en cas de surpoids – favoriser régime méditerranéen
Réévaluation de l'algorithme	Tous le ans	Tous les ans	NA	NA	Echocardiogramme et Echo Duplex, réévaluation selon pratique locale
Réévaluation du score calcique	non	3-5 ans	non	non	Le score calcique est un modificateur du risque
Réévaluation du dépistage de la coronaropathie	non	non	3-5 ans*	3-5 ans*	*si le dépistage initial est négatif - Si survenue de symptômes (douleur thoracique, dyspnée), réévaluation immédiate

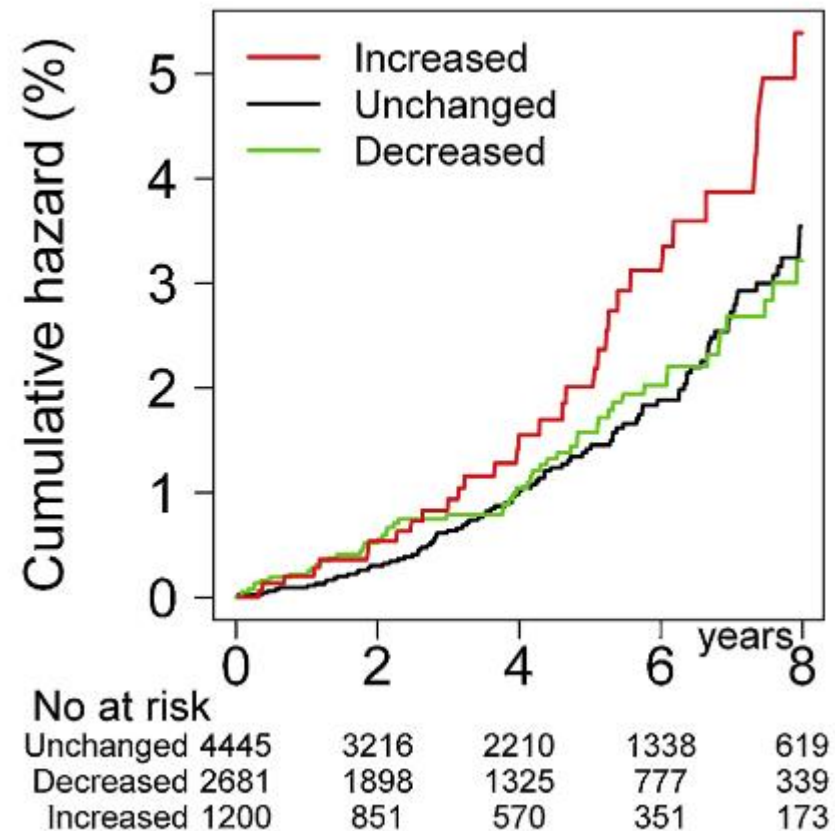
Les patients diabétiques de type 2 avec les 5 facteurs de risque contrôlés n'ont pas d'excès d'infarctus ou de mortalité



La prise de poids est associée au risque de mortalité

Risque de mortalité CV en fonction de l'évolution pondérale lors des 18 premiers mois après le diagnostic du diabète

La prise de poids est associée à une ↗ du risque de décès



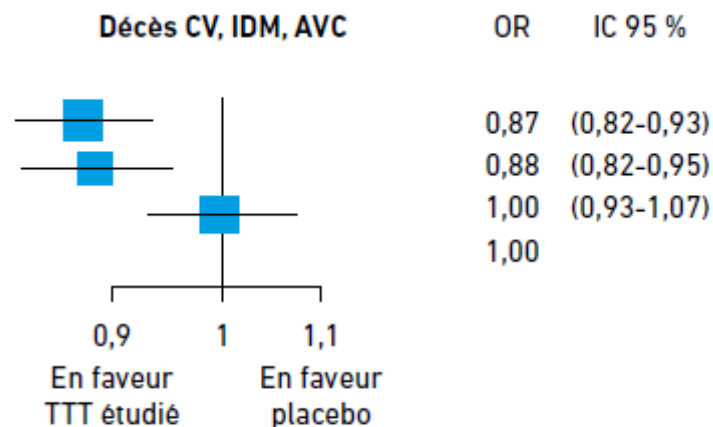
Impact des nouvelles molécules anti diabétiques sur la maladie cardio vasculaire et maladie rénale

Agonistes du GLP1

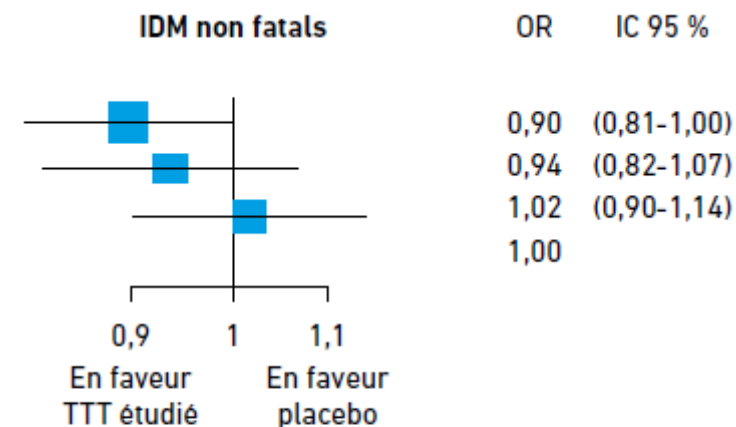
Inhibiteurs du co transporteur glucose sodium de type 2 ISGLT2

Synthèse des études de sécurité CV des nouvelles classes d'antidiabétiques

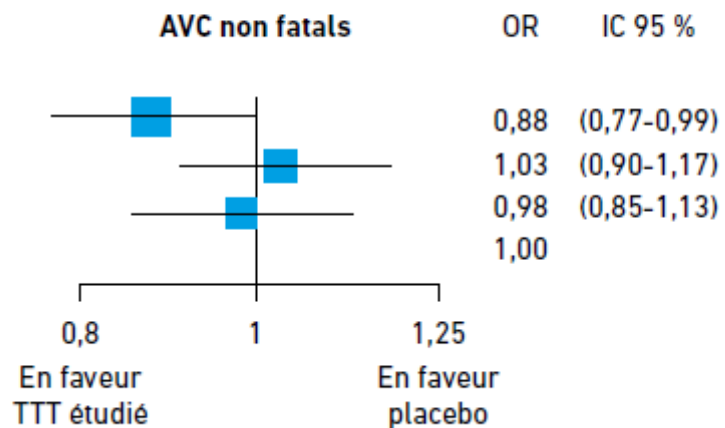
arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



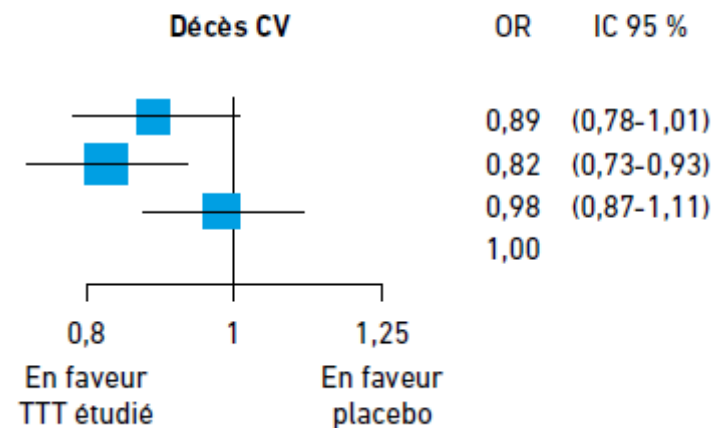
arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo

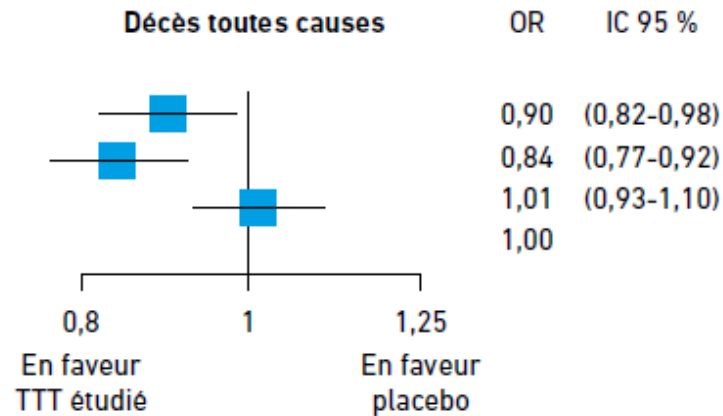


arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo

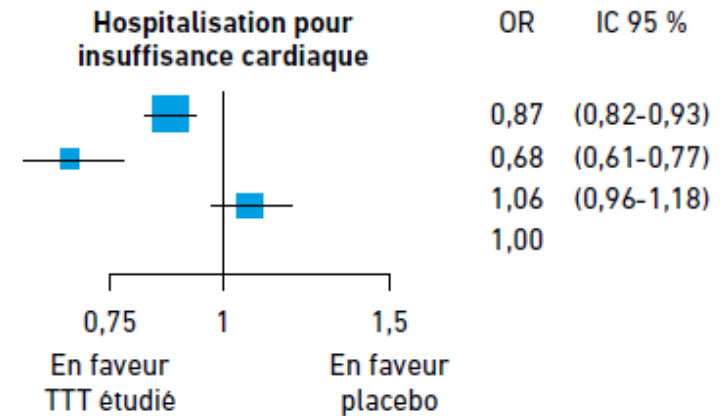


Synthèse des études de sécurité CV des nouvelles classes d'antidiabétiques

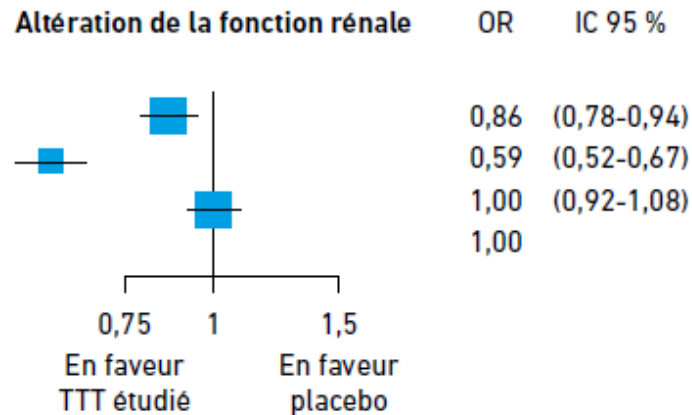
arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



arGLP-1
Inh SGLT-2
iDDP-4
Placebo



Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2-2021

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Sophie Jacqueminet, Alfred Penfornis, Jacques Philippe, André Scheen, Charles Thivolet, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société francophone du diabète (SFD)

CAS CLINIQUE - BRUNO



Bruno, diabétique de type 2, 59 ans

IMC : **31 kg/m²** (98kg T:1,78m)
+ 3kg en 2 ans (confinement)
Ancienneté du diabète : **7 ans**
Diabète de type 2 chez le père
HTA traitée – Tabac = 0



Examen biologique

HbA1c : 8,3%

DFGe : **92 mL/min**



Examen clinique

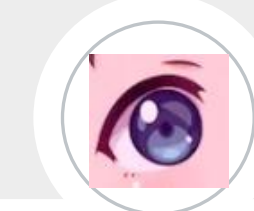
PA **130/85 mmHg**

RAS.....



Examen CV

ECG de repos normal
Epreuve d'effort négative
Echocoeur normal sans HVG



Examen ophtalmologique
normal

Ses traitements



Metformine 2g/j pendant 3 ans
puis Met + Sulfamide car HBA1c à 8%
Puis Met + Sitagliptine à la place du
sulfamide hypoglycémiant il y a 4 ans car
hypoglycémies avec HBA1c à 6,9%
IEC - Statine

**Selon vous, quel est l'objectif
d'HbA1c
de ce patient ?**

Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient

2021

Profil du patient	HbA _{1c} cible
<p>Personnes âgées de moins de 75 ans</p> <p>Patients vivant avec un DT2 : – avec une espérance de vie supérieure à 5 ans – ET sans comorbidité(s) sévère(s) – ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a</p>	<p>≤ 7 %, voire ≤ 6,5 %</p> <p>à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie</p>
<p>Patients vivant avec un DT2 : – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a</p> <p>– OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères</p>	<p>≤ 8 % en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) ^b, glinide ou insuline</p>
<p>Personnes âgées de plus de 75 ans ^c</p> <p>Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante</p>	<p>≤ 7 % ^d</p>
<p>Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »</p>	<p>≤ 8 % ^e, en restant au-dessus de 7 % ^e en cas de traitement par SU ^f, glinide ^f ou insuline</p>
<p>Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social</p>	<p>< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 8 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU ^f, glinide ^f ou insuline</p>



**Selon vous, que pensez vous du
traitement initial ?**

- Pas de maladie cardio vasculaire avérée
- Poids à l'époque : 95kg
- IMC = 30 kg/m²
- Metformine seule pendant 3 ans
- HBA1c : 8% : intensification du TT
- Puis Sulfamide + Metformine
- HBA1c : 6,9% : changement du TT pour Metformine + IDPP4

Avls N°8

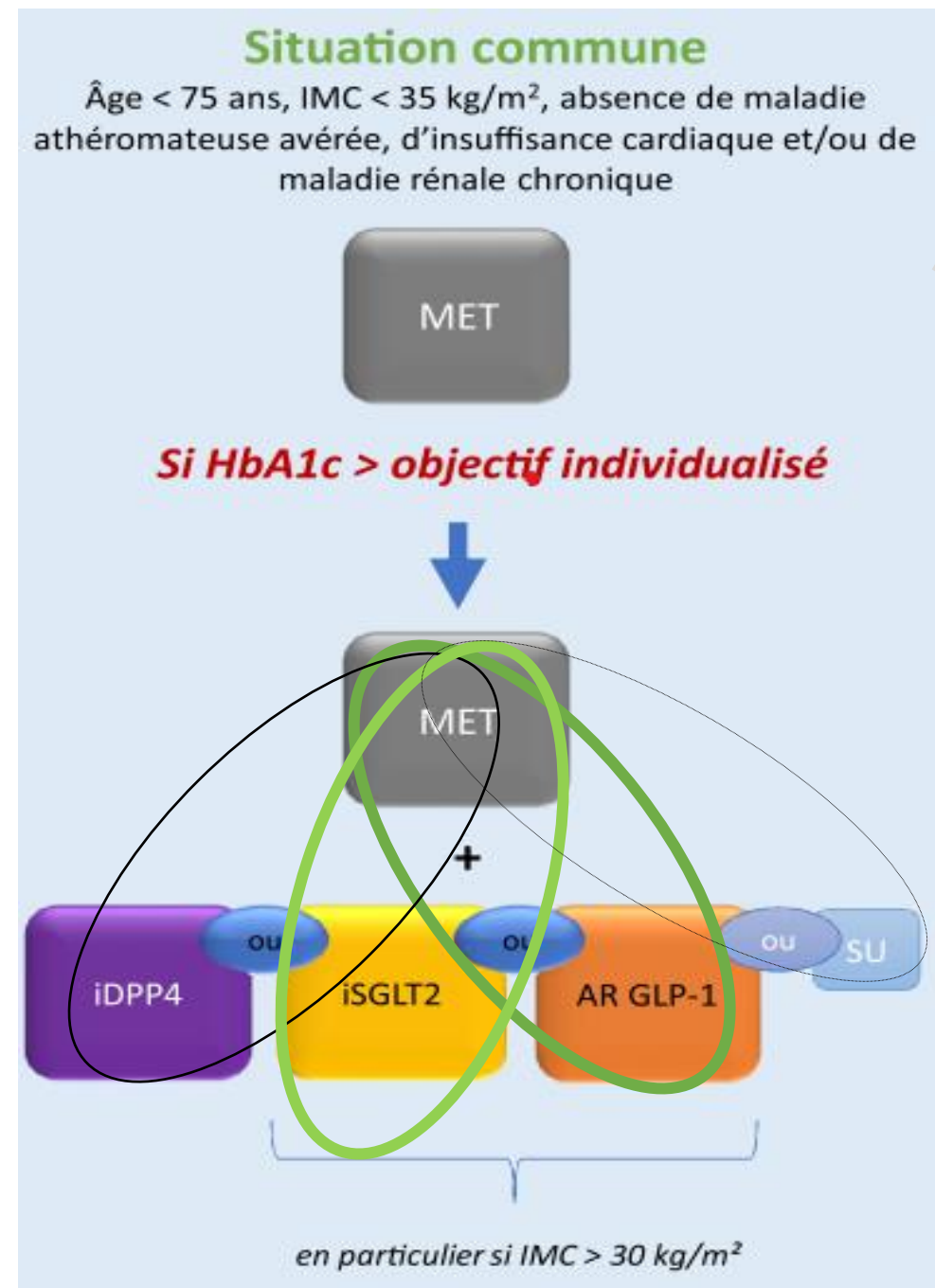
Sulfamide : Risque d'hypoglycémie et prise de poids – sécurité cardiovasculaire pour le glimépiride

IDPP4 : Moindre bénéfique sur la baisse de l'HBA1c, neutralité pondérale, pas d'hypoglycémie, neutralité sur le risque cardio vasculaire

ISGLT2 : Moindre bénéfique sur la baisse de l'HBA1c, bénéfice pondéral et sécurité cardiovasculaire

Protection cardiovasculaire pour la Dapagliflozine chez les patients indemnes de MCV mais à très haut risque

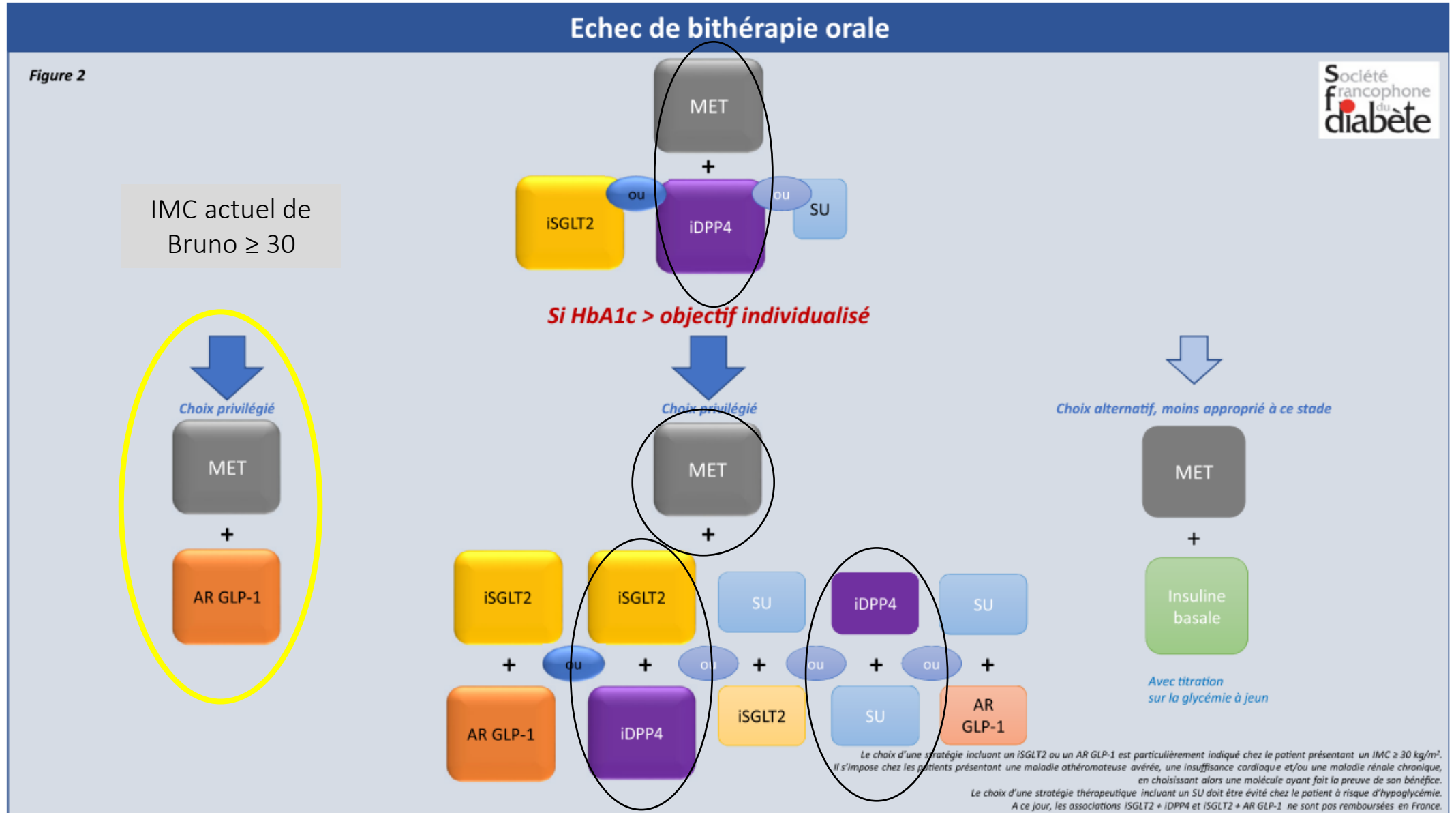
AR- GLP1 (traitement injectable) : Effet supérieur sur la baisse de l'HBA1c, bénéfice pondéral, et protection cardio vasculaire pour le Dulaglutide chez des patients indemnes de MCV avérée mais à haut risque





Selon vous, quel changement de traitement antidiabétique peut-on proposer à ce patient ?

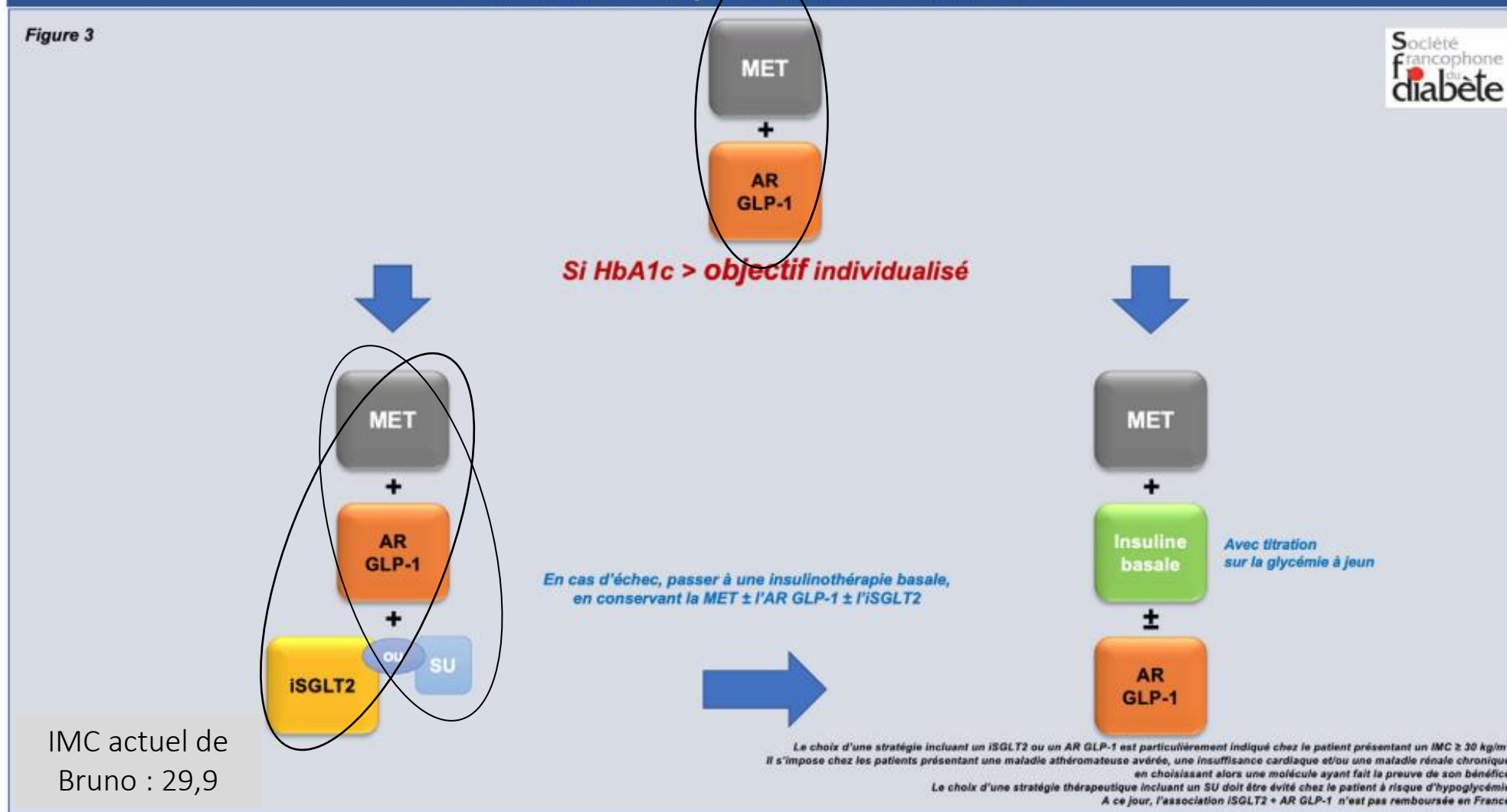
Quelles options chez un patient DT2 en échec de bithérapie orale ?



Si le patient était sous **AR- GLP1** en association à la **Metformine**, avec un HBA1c à > à l'objectif, quelle modifications thérapeutiques aurait-on pû proposer ?

Echec de bithérapie metformine + AR GLP-1

Figure 3



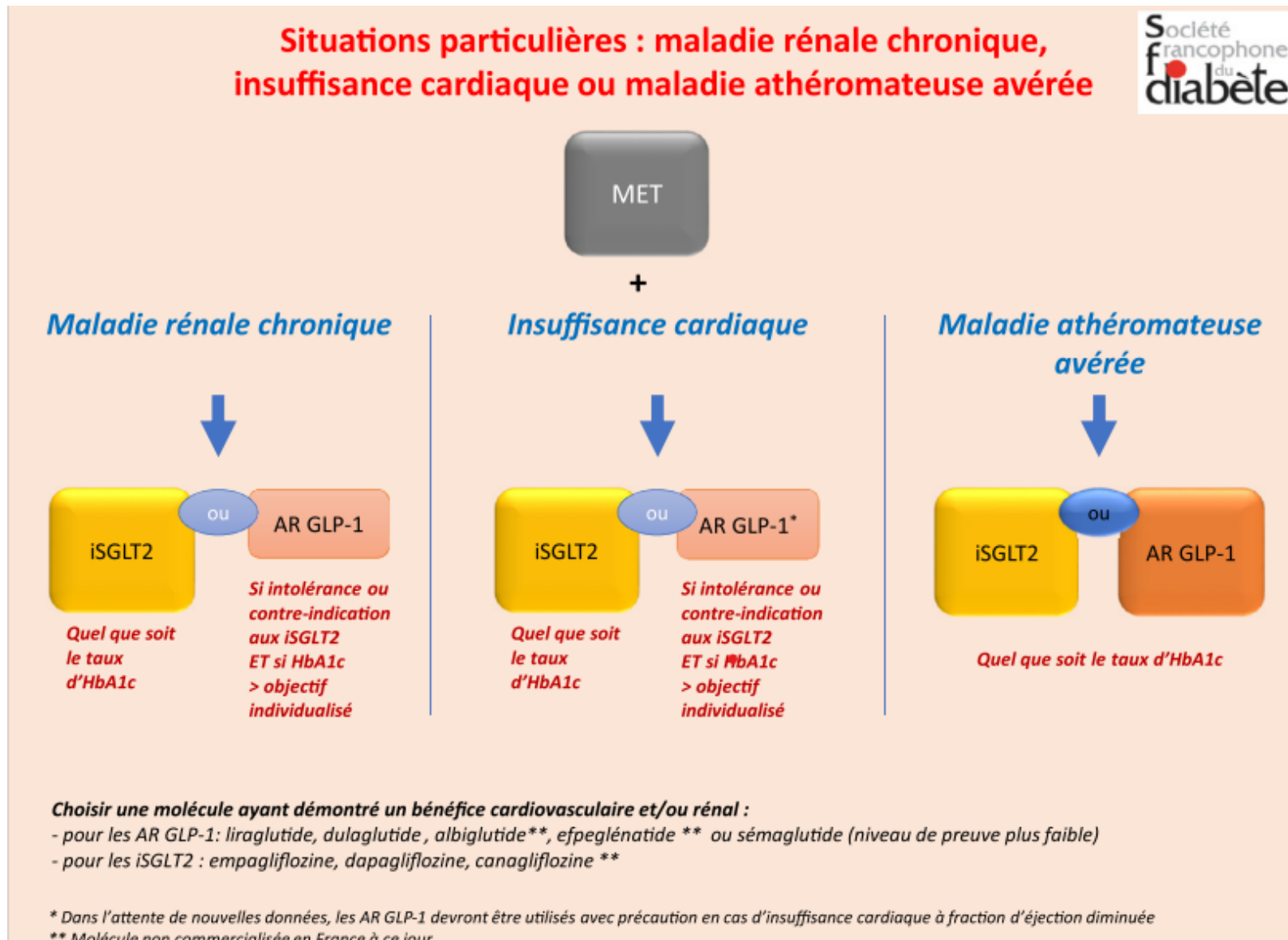
IMC actuel de Bruno : 29,9

FIGURE 3

Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie « metformine + AR GLP-1 à dose optimale

Et si, ce même patient avait eu **une maladie cardiovasculaire établie**,
quelles options thérapeutiques auriez-vous
discutées ?

Première intention chez un patient DT2 avec maladie cardiovasculaire ou rénale établie



2021

Patient ayant une maladie athéromateuse avérée :

Avis 27 :

- **Maladie athéromateuse avérée** définie par antécédent d'événement vasculaire :
 - IDM, AVC ischémique
 - revascularisation, amputation liée à une ischémie
 - lésion athéromateuse vasculaire significative avec sténose de 50% sur une coronaire ou une carotide ou une artère des membres inférieurs
 - angor instable, IMS avec atteinte documentée
 - claudication intermittente avec index de PS < 0,9
- **Metformine** à poursuivre selon contre indication
- **ISGLT2 ou AR GLP1** quel que soit le niveau d'HBA1c selon profil et préférence du patient
- Préférentiellement **ISGLT2 si IC et/ou MRC**
- Maintien de l'ISGLT2 ou du AR GLP1 si basale envisagée
- Association ISGLT2 – AR GLP1 à discuter au cas par cas (bénéfice supplémentaire de l'association : preuves de niveau faible à modéré)
- ISGLT2 à utiliser avec précaution en cas d'artérite sévère des MI et/ou amputation ischémique

Ré évaluation de la réponse thérapeutique :

Avis 4 :

- En **situation de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique** les **AR GLP1 et ISGLT2** ayant démontré un **bénéfice sur les évènements cardio vasculaires et/ou rénaux seront poursuivis quelle que soit la baisse d'HBA1 c**



Patient présentant une maladie rénale chronique

Avis 25 :

Patients DT2 avec **maladie rénale chronique définie indépendamment de la cause** par la présence depuis plus de 3 mois d'une baisse du DFG $< 60 \text{ ml/min}$ et /ou d'une micro ou macro albuminurie :

- Metformine peut être poursuivie si clairance $> 30 \text{ ml/min}$
- **Associer un ISGLT 2** avec effet néphroprotecteur quelle que soit le niveau d'HBA1c
- Effet néphro protecteur démontré pour la Dapagliflozine dans une population ayant ou non un DT2
- Si introduction d'une insulinothérapie basale chez **un patient déjà sous ISGLT2 ou AR GLP1**: leur **maintien est recommandé**

Patient DT2 présentant une insuffisance cardiaque

2021

Avis 26 :

- La **metformine** reste indiquée en première intention si IC stable et **clairance > 30ml/min** mais doit être arrêté si IC instable et/ou nécessitant une hospitalisation
- **Associer un ISGLT2** ayant démontré un effet protecteur vis-à-vis des événements cliniques liés à l'IC quel que soit le niveau d'HBA1c
- **Bénéfice démontré chez des patients ayant ou non un DT2 pour l'Empagliflozine et la Dapagliflozine avec IC + FEVG <40%**
- Attention aux AR GLP1 si FEVG < 40% du fait de l'effet tachycardisant

Quelles molécules disponibles ?



Dapagliflozine : 3 indications

- **Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé** en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :
 - *En monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
 - *En association avec autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2
- **Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite**
- **Maladie rénale chronique**

Empagliflozine : 2 indications

- **Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé** en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique
 - *En monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
 - *En association avec autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2,
- **Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite**

Modalités de prescriptions des ISGLT2



Dapafliglozine :

- Dose : 10 mg/ jour quelle que soit l'indication
- Initiation du traitement non recommandé si FDG <25ml/min
- Efficacité glycémique réduite chez le diabétique si clairance <45ml/min
- **Non recommandé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou la maladie rénale chez le patient diabétique de type 1**

Empagliflozine :

- **Diabète** : dose à l'initiation 10mg/jour si DFG \geq 60ml/min à 25mg/jour si équilibre glycémique insuffisant
- **Insuffisance cardiaque** : 10mg/jour
- **Pas d'indication dans la maladie rénale**
- **Adaptation chez l'insuffisant rénale** (diabète et/ou insuffisance cardiaque) :
 - si FDG 45-60ml/min : commencer à 10mg/jour
 - Si FDG <30ml/min : pas d'initiation – poursuite à 10mg/jour
 - Si FDG <20ml/min : non recommandé

Effets secondaires :

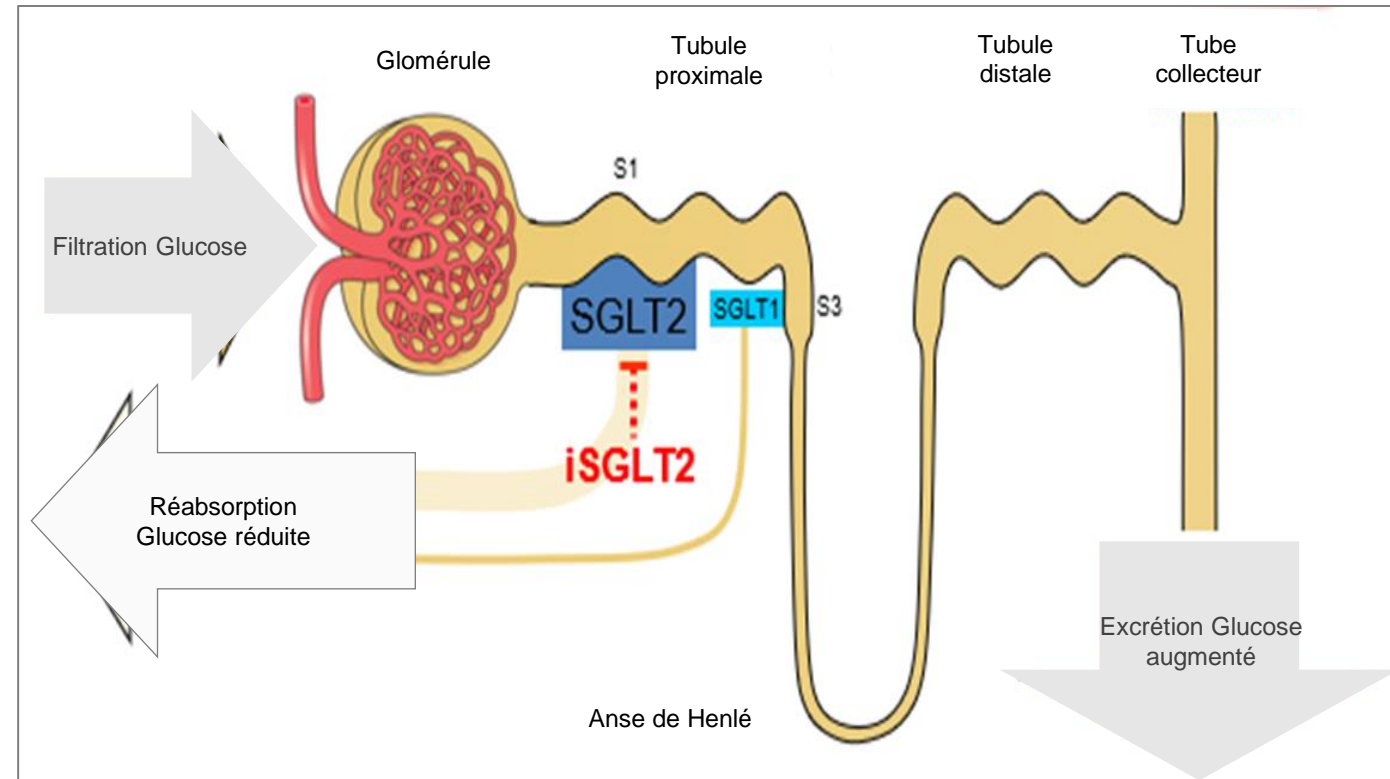


- **Infections urinaires et génitales** mycotiques (balanites chez l'homme et vulvovaginites chez la femme) : X4 (plus fréquentes chez la femme que chez l'homme) plutôt les premiers mois de traitement
- **Risques d'acido cétose X3 à glycémie normale (« euglycémique »)** : clinique +++/recherche d'acétonémie (lecteur et bandelettes remboursées)
- **Hypovolémie - Baisse de la PA** – Rare hypotension orthostatique : surveillance +++ chez les patients sous diurétique de l'anse (furosémide), patients âgés - Adaptation des traitement anti hypertenseurs
- **Diminution de la clairance en début de traitement**
- En cas de déshydratation, insuffisance rénale aiguë, pathologie intercurrente, chirurgie : arrêt temporaire du traitement – Attention avec l'utilisation des IEC, AINS de façon concomittante
- **Hypoglycémie** en association aux médicaments insuino sécrétagogues

- Fasciite nécrosante périnéale (gangrène de fournier) rare
- Augmentation du risque d'amputation distale ? (canagliflozine)

Inhibiteurs du SGLT2

Mécanisme d'action



- 90 à 99% du glucose est réabsorbé au niveau du tubule proximal par les co transporteurs sodium-glucose type 2 principalement (et de type 1 pour 10%) avec 1% seulement finalement excrété dans le urines
- Le seuil rénal est habituellement à 1,80g/l et est augmenté chez le diabétique
- Les co transporteurs sodium-glucose sont sur exprimés chez le diabétique conduisant à l'hyperglycémie
- Les ISGLT2 favorisent l'excrétion du glucose dans les urines en inhibant le co transporteur sodium glucose de type 2 du tubule proximal
- Les ISGLT2 ramènent le seuil rénal à 0,80g/l

Et bientôt

Les « *Twincretin* » : le tirzépatide, études dans le diabète de type 2

- Agoniste du récepteur du GLP1 (glucagon -1 like peptide) et du GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).
- Essais de phase III SURPASS-3 et SURPASS-5 :
 - Effet sur l'HBA1c : \searrow de 1,93% pour la plus faible dose à \searrow 2,37%
 - Effet sur le poids : \searrow 7,5 à 12,9 kg selon la dose

Les inhibiteurs ISGLT 1 et ISGLT 2 : la sotagliflozine

- Non disponible en France, approuvé par l'FDA et UE

Nouveautés dans les insulines : les insulines « weekly »

- Insuline hebdomadaire :
 - insuline icodec (Novonordisk)
 - insuline basale Fc (BIF : *basal insulin Fc* (Lilly))





Génération diabète 3.0 et nouvelles technologies



Freestyle Libre 2

- Le capteur mesure la glycémie interstitielle toutes les minutes et les enregistre toutes les 15 minutes avec mémoire de 8 heures.
- A chaque scan, le lecteur affiche:
 - Le chiffre de glucose
 - La courbe sur les 8 dernières heures
 - La flèche de tendance
- Alarmes Hypo/Hyper sur le FSL 2
- Application *LibreLink*
- Boitier utilisable pour glycémies capillaires et recherche de l'acétonémie avec bandelettes *béta kétone*

Freestyle Libre 3 :

- Ne fonctionne qu'avec une application mobile
- Non remboursé actuellement

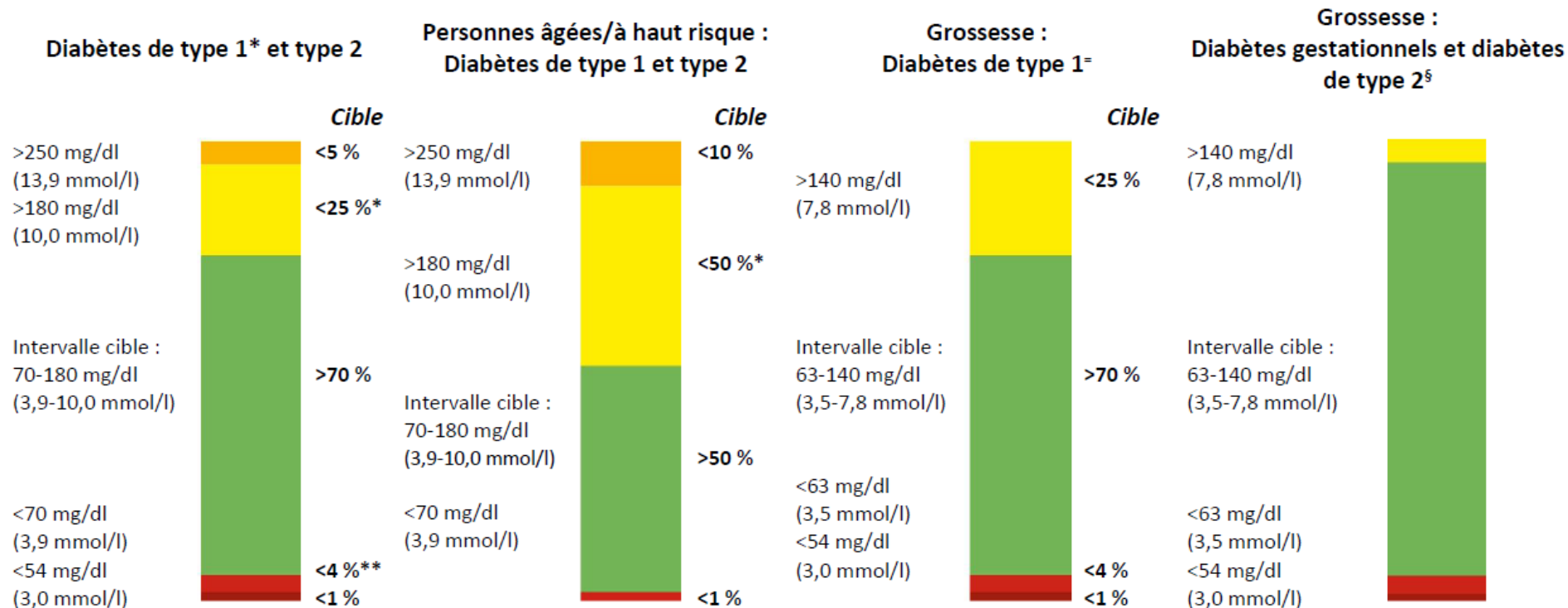


↑	Le taux de glucose augmente rapidement (plus de 2 mg/dL par minute)
↗	Le taux de glucose augmente (entre 1 et 2 mg/dL par minute)
→	Le taux de glucose se modifie lentement (moins de 1 mg/dL par minute)
↘	Le taux de glucose est en baisse (entre 1 et 2 mg/dL par minute)
↓	Le taux de glucose est en baisse rapide (plus de 2 mg/dL par minute)



Recommandations Objectifs cliniques pour l'interprétation des données de Mesure Continue du Glucose : recommandations du consensus international sur le temps dans la cible

Diabetes Care 2019;42:1593-1603 | <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>



*Pour le groupe d'âge <25 ans, si l'objectif d'HbA1c est de 7,5 %, fixer l'objectif TIR à environ 60 %. (Consulter la section Application clinique du temps dans chaque intervalle dans le texte pour obtenir des informations supplémentaires concernant l'établissement des objectifs dans la gestion pédiatrique)

= Les pourcentages de temps dans chaque intervalle sont fondés sur des preuves limitées. Des recherches supplémentaires sont nécessaires.

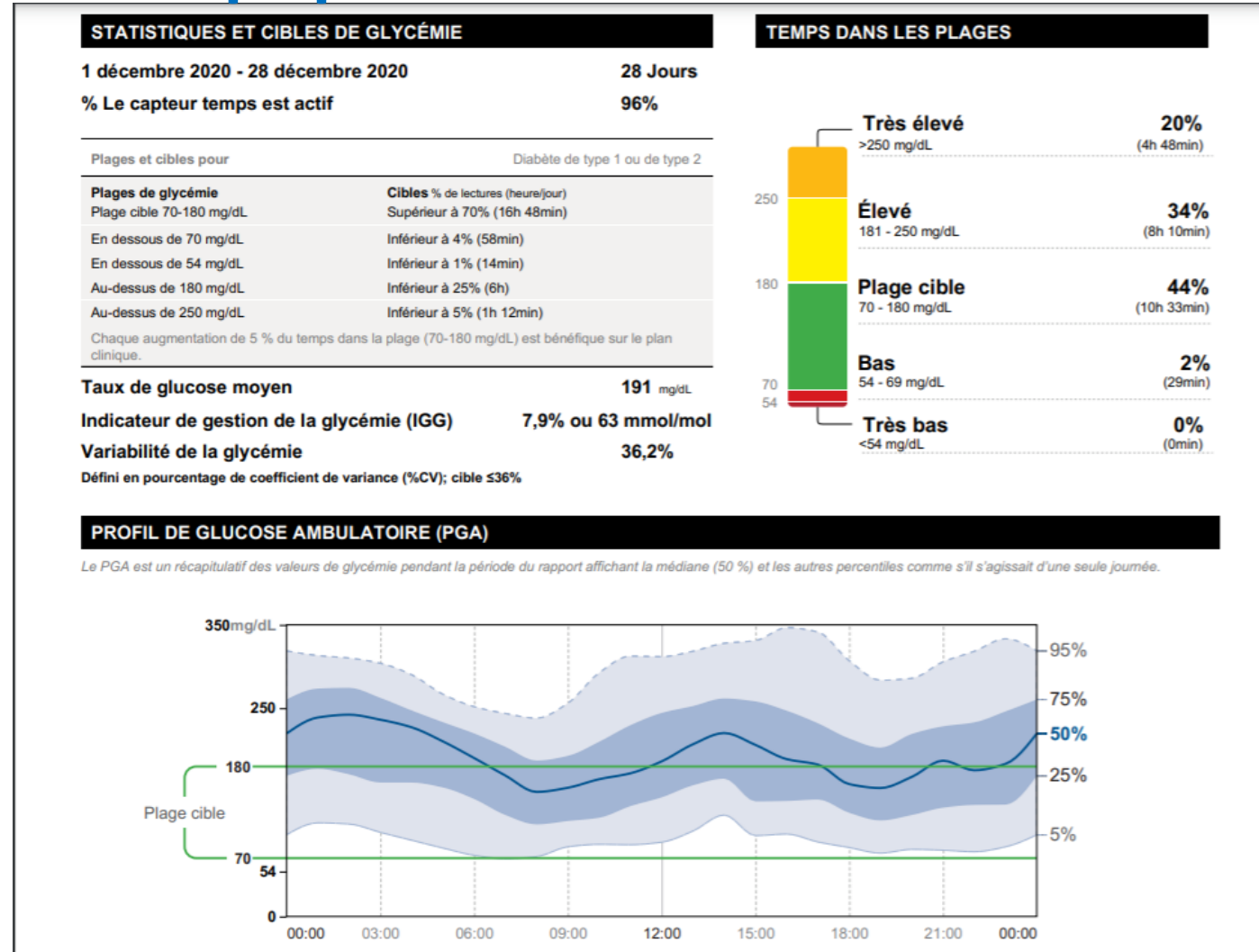
§ Les pourcentages de durée dans chaque intervalle n'ont pas été inclus car il n'y a que très peu de preuves dans ce domaine. Des recherches supplémentaires sont nécessaires. Veuillez consulter la section Grossesse dans le texte pour connaître les considérations sur les objectifs pour ces groupes.

* Comprend le pourcentage des valeurs >250 mg/dl (13,9 mmol/l).

* Comprend le pourcentage des valeurs <54 mg/dl (3,0 mmol/l).

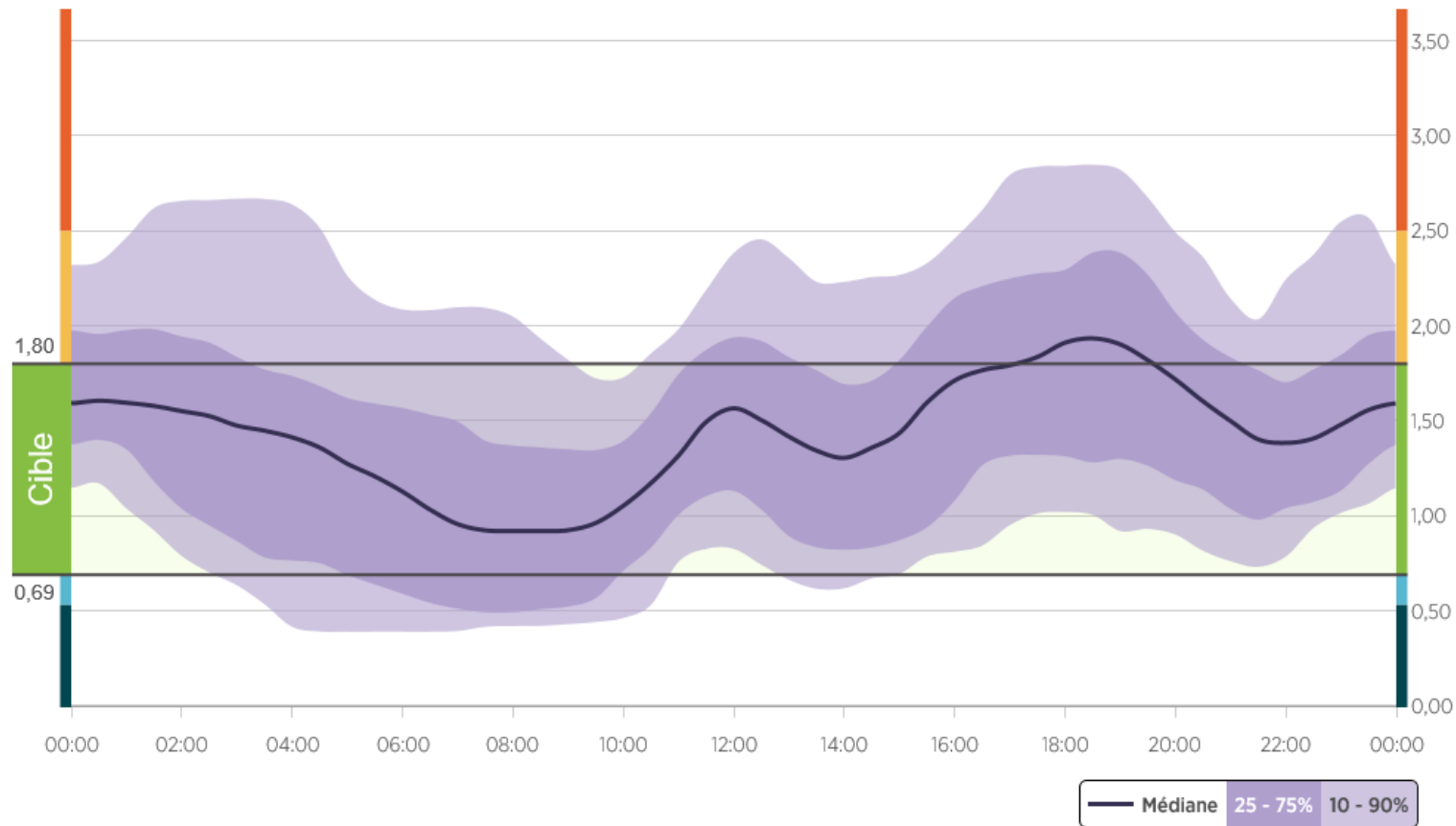
| **Figure 1**—Objectifs fondés sur la MCG pour différentes populations de diabétiques.

Exemple de données d'un rapport AGP : recommandations 2019, importance du temps passé dans la cible



Exemple de rapport AGP et courbes : recommandations 2019

⚠ Du 19/08/2021 au 01/09/2021

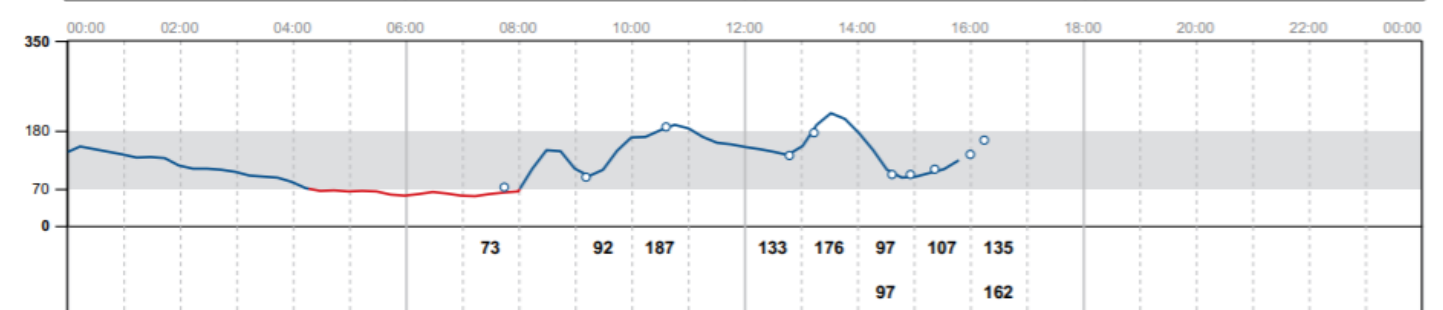
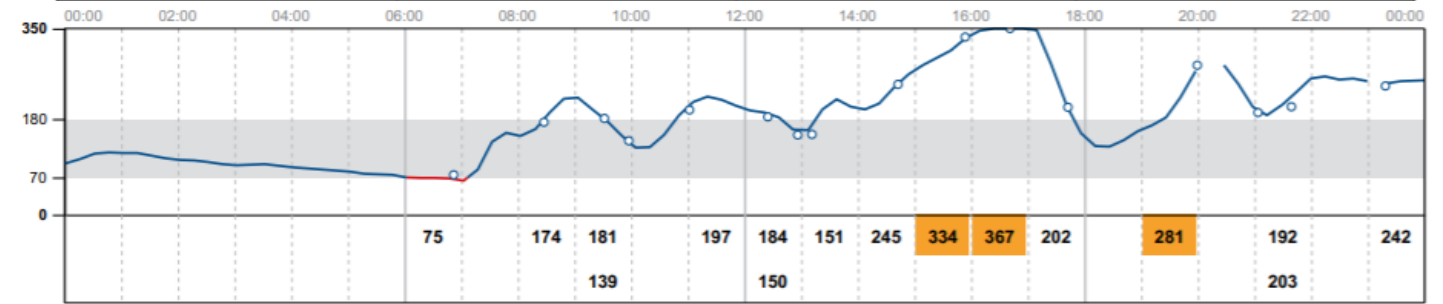
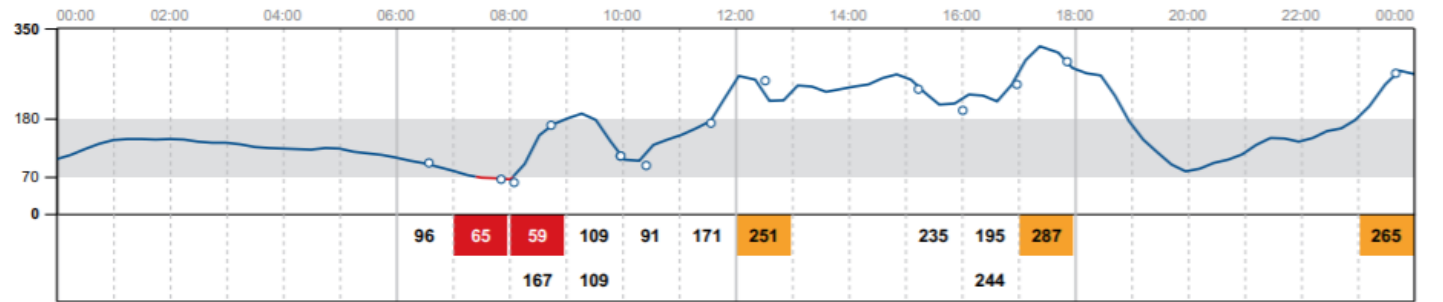
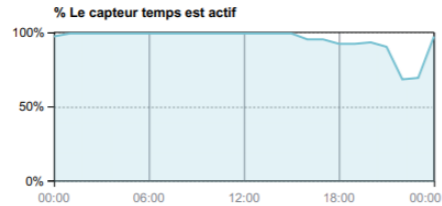


Time in range	
	7.6%
	20.6%
	58.6%
	5.0%
	8.2%
Données capturées 88,7% ⚠	
Moyenne glycémique	1,45g/l
HbA1c estimée ⓘ	6,7%
Écart type ⓘ	0,66g/l
Coefficient de variation (CV) ⓘ	45,3%

Exemple de courbes chez patients avec CGM

Utilisation du capteur

% LE CAPTEUR TEMPS EST ACTIF **97** %
 Nombre moyen de scans/vues **11 / jour**





C'est quoi le pancréas artificiel ?



Pancréas artificiel

Une grande avancée pour le diabète de type 1

Pancréas artificiels

ou insulinothérapie automatisée en boucle fermée : enfin remboursée

- Pompe à insuline externe couplée à un système de Mesure du Glucose en Continu.
- Le taux de glucose est envoyé directement à la pompe à insuline elle-même dotée d'un programme « intelligent » (Intelligence artificielle).
- Le système est alors en mesure d'adapter sa réponse thérapeutique en toute autonomie:
 - Arrêt de l'administration d'insuline en cas d'hypoglycémie
 - Augmentation du débit ou « micro bolus » en cas d'hyperglycémie.
- L'intervention « humaine » reste nécessaire lors des repas (annonce des glucides).
- Réglages du système par le médecin (ratios repas, insuline active, sensibilité à l'insuline cibles)

Différents modèles de pompes : certaines peuvent être reliées à un capteur = principe du « pancréas artificiel » ou systèmes *en boucle fermée*

Pompe avec cathéter



Pompe « Patch » OMNIPOD Dash : ne peut être utilisée actuellement en « pancréas artificiel »



Pancréas artificiels : 3 systèmes en France

Diabeloop

MEDTRONIC Smart GUARD



Dexcom G6 Control IQ



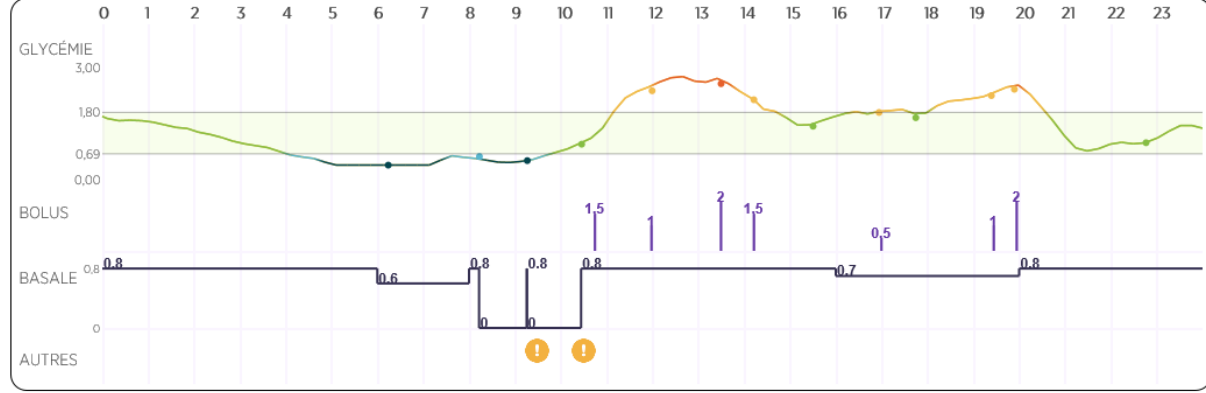
Exemple de courbes sous « pancréas artificiel »

Amélioration du temps passé dans la cible,

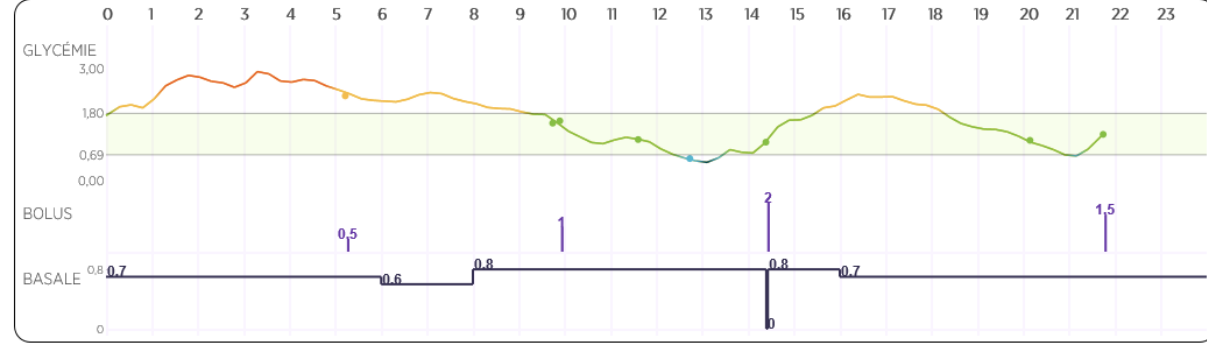
Diminution voire suppression des hypoglycémies

Amélioration de la qualité de vie

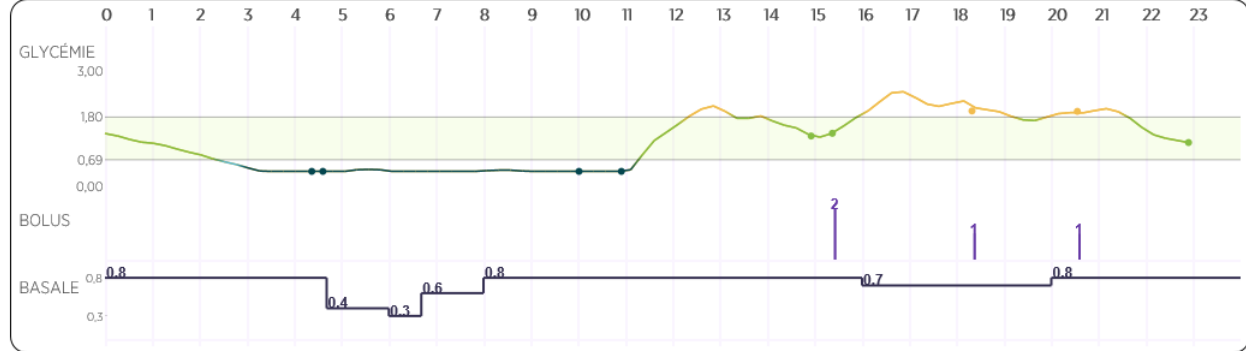
jeudi 19/08/2021



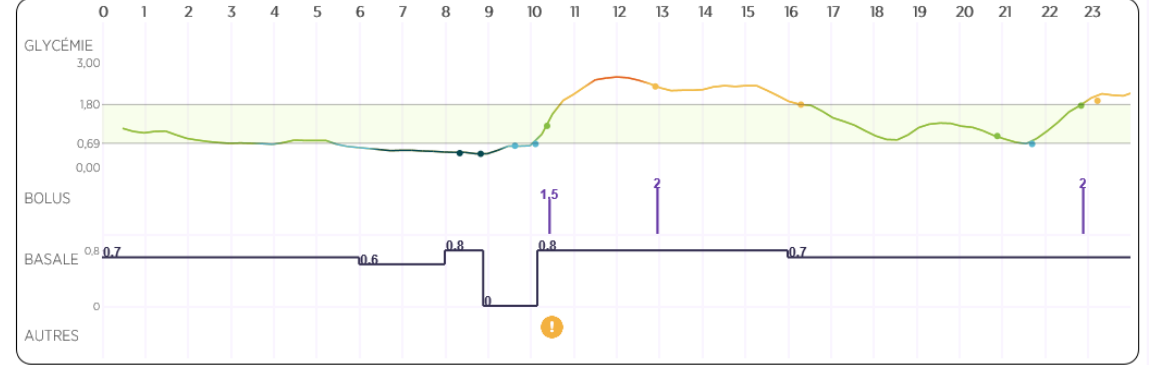
dimanche 22/08/2021



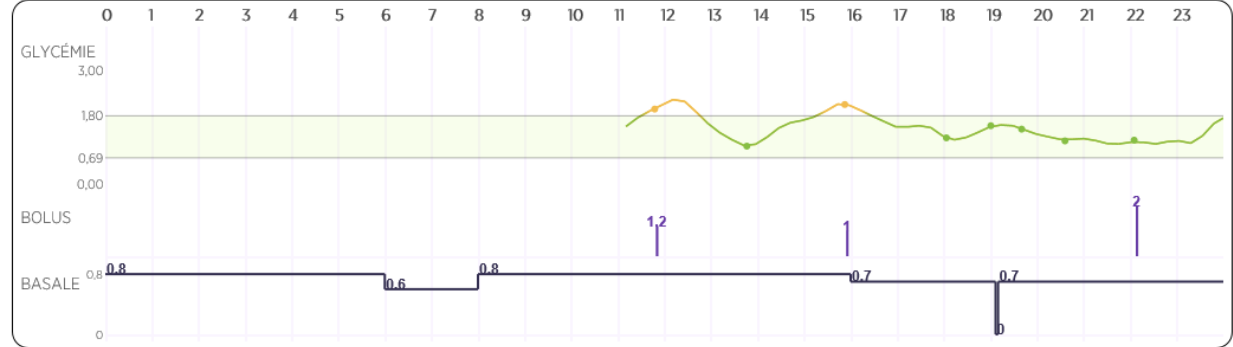
vendredi 20/08/2021



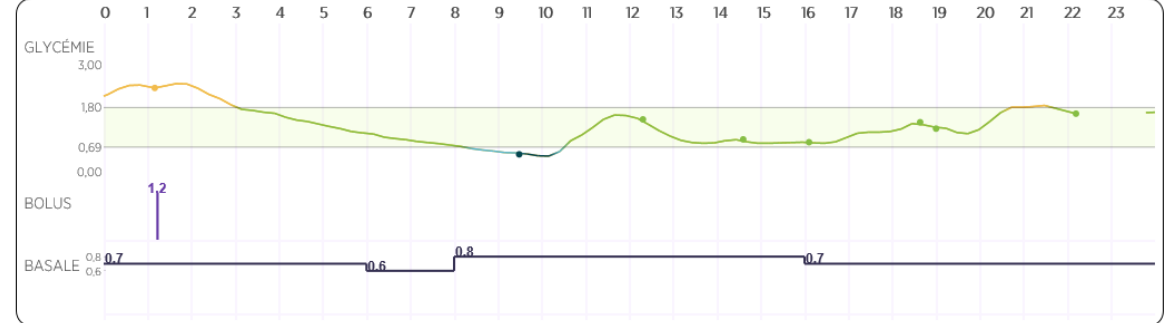
lundi 23/08/2021



samedi 21/08/2021



mardi 24/08/2021



Patient DT1 depuis 40 ans
 Septembre 2021, juste avant la mise sous BF

Rapport AGP

24 août 2021 - 6 septembre 2021 (14 Jours)

LibreView

STATISTIQUES ET CIBLES DE GLYCÉMIE

24 août 2021 - 6 septembre 2021 **14 Jours**
 % de temps où le capteur est actif **100%**

Plages et cibles pour Diabète de type 1 ou de type 2

Plages de glycémie	Cibles % de lectures (heures/jour)
Plage cible 70-180 mg/dL	Supérieur à 70% (16h 48min)
En dessous de 70 mg/dL	Inférieur à 4% (58min)
En dessous de 54 mg/dL	Inférieur à 1% (14min)
Au-dessus de 180 mg/dL	Inférieur à 25% (6h)
Au-dessus de 250 mg/dL	Inférieur à 5% (1h 12min)

Chaque augmentation de 5 % du temps dans la plage (70-180 mg/dL) est bénéfique sur le plan clinique.

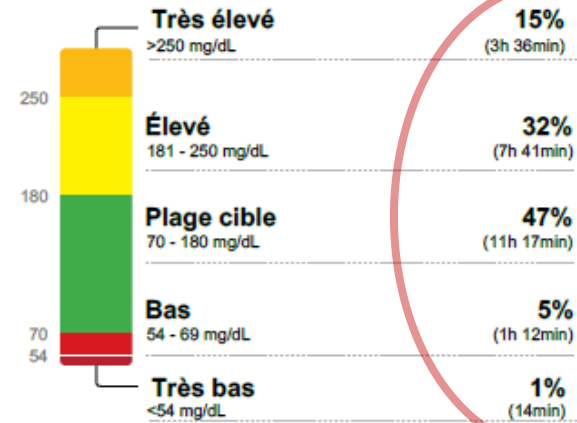
Taux de glucose moyen **175 mg/dL**

Indicateur de gestion de la glycémie (GMI) **7,5% ou 58 mmol/mol**

Variabilité de la glycémie **39,5%**

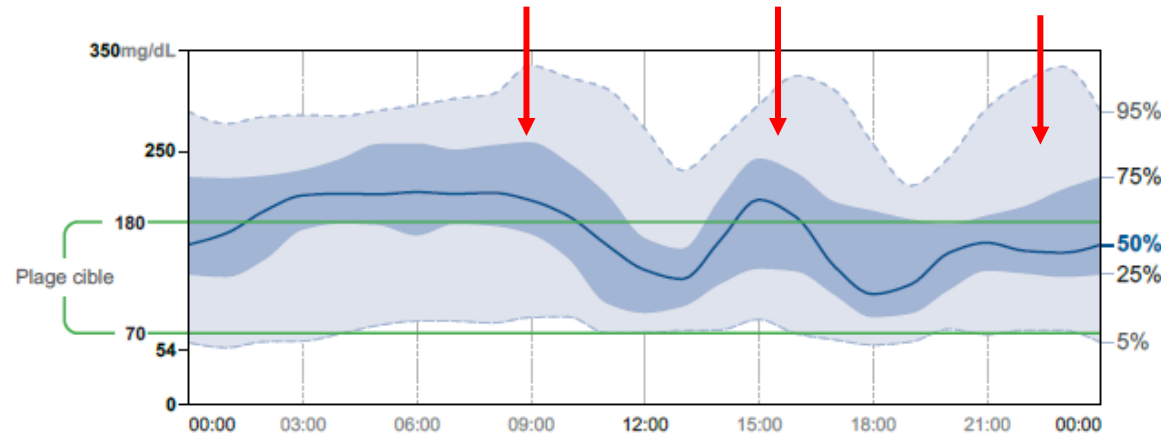
Défini en pourcentage de coefficient de variance (%CV); cible ≤36%

TEMPS DANS LES PLAGES



PROFIL DE GLUCOSE AMBULATOIRE (PGA)

Le PGA est un récapitulatif des valeurs de glycémie pendant la période du rapport affichant la médiane (50 %) et les autres percentiles comme s'il s'agissait d'une seule journée.



Gestion des repas

Mercredi 13/10

Dose totale quot. 55,3 u

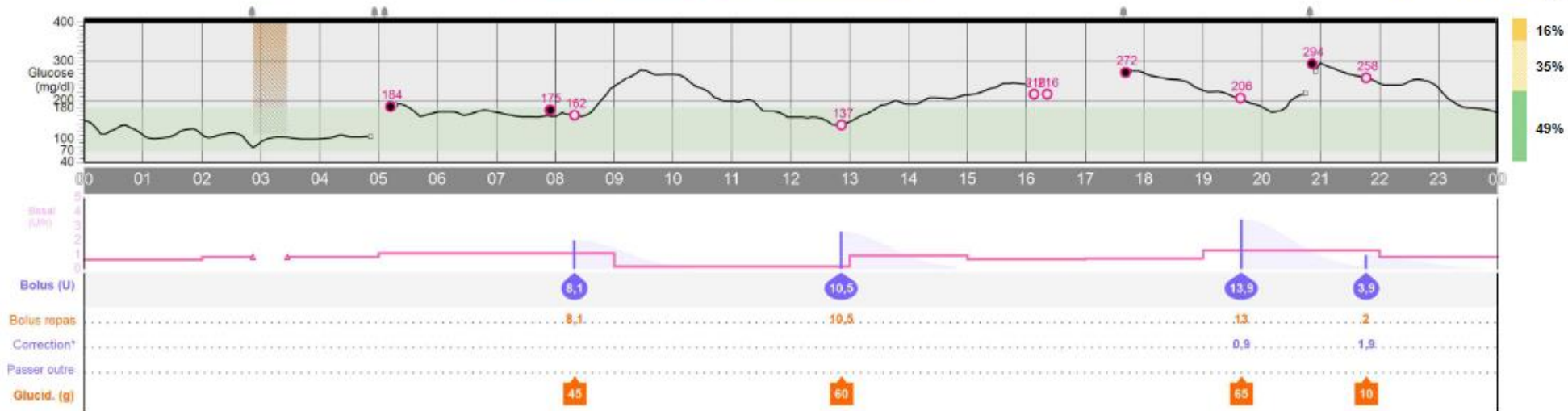
Total basal 34% | 18,9 u

Total bolus 66% | 36,4 u

{ Bolus 100% | 36,4U

+ Bolus de correc. auto 0% | 0U }

Durée dans la plage



Jeudi 14/10

Dose totale quot. 58,6 u

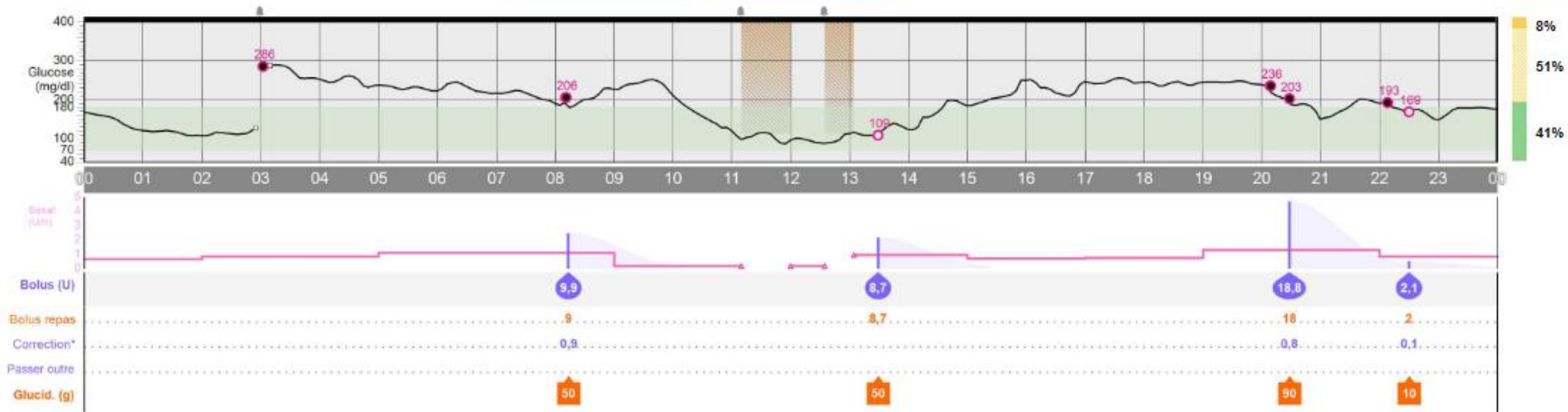
Total basal 33% | 19,1 u

Total bolus 67% | 39,5 u

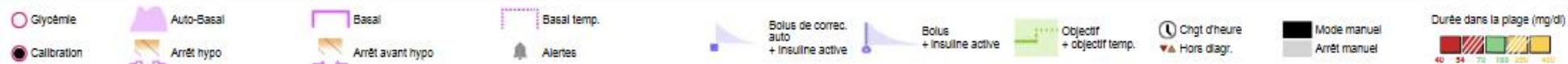
{ Bolus 100% | 39,5U

+ Bolus de correc. auto 0% | 0U }

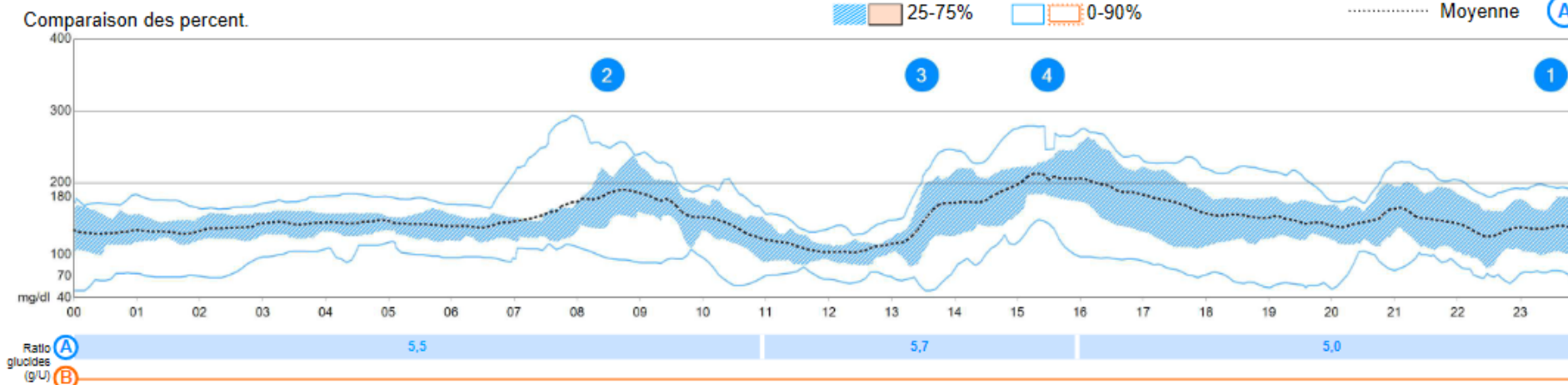
Durée dans la plage



*Insuline active envisagée



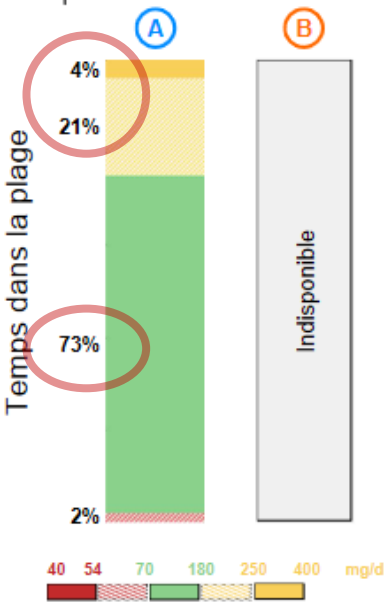
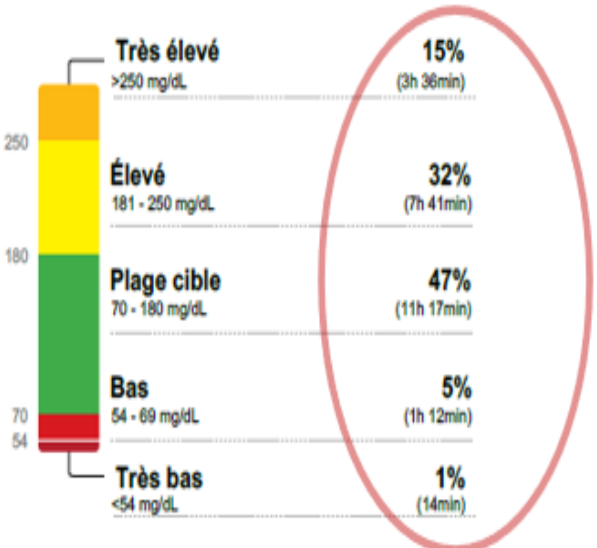
Après pose depuis 15 jours du capteur avec « Arrêt avant hypo »



Tendances hypoglycémiques (1) Nbre d'épisodes (par jour) : 0,6 Tendances hyperglycémiques (7)** Nbre d'épisodes (par jour) : 2,3

- (A) 1 23:00 - 23:59 (2 occurrences)
- (B) 2 08:00 - 08:59 (6 occurrences)
- (B) 3 13:00 - 13:59 (6 occurrences)
- (B) 4 15:00 - 15:59 (3 occurrences)

TEMPS DANS LES PLAGES



Sorties SmartGuard

	(A)	(B)
Aucune calibration	0	--
Admin. max. SmartGuard	0	--
Admin. min. SmartGuard	0	--
Glycémie requise pour SmartGuard	0	--
Algorithme du capteur trop bas	0	--
Mise à jour du capteur	0	--
Aucune valeur glyc. capteur	0	--
Capteur en fin de vie	0	--
SmartGuard désactivé par l'utilisateur	0	--
Arrêt temp. prolongé	0	--
Initialisation SmartGuard	0	--
Non identifiée	0	--

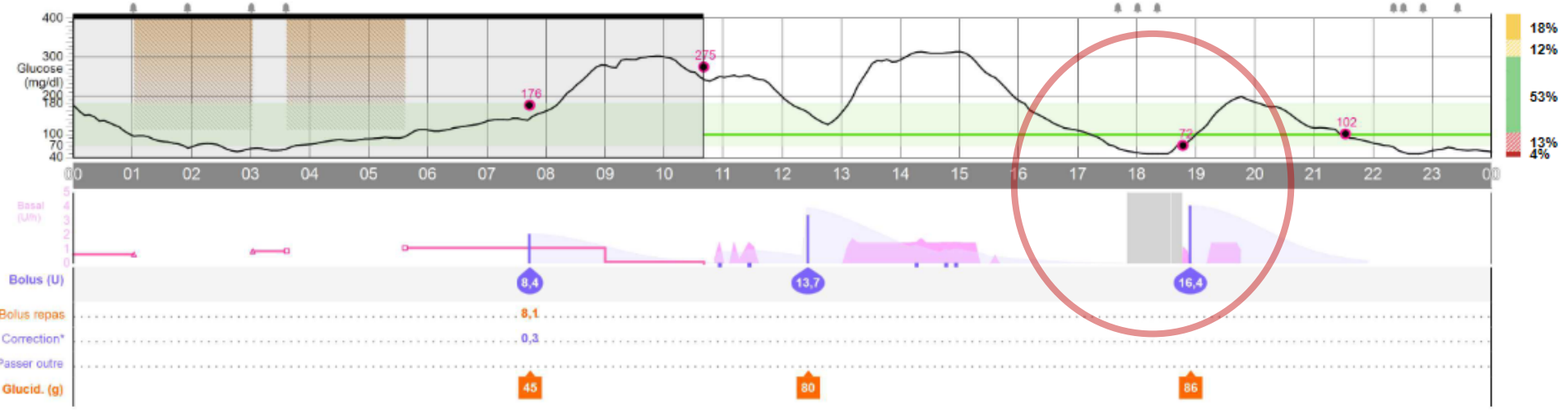
Statistiques

	(A)	(B)
SmartGuard (par semaine)	0% (00h)	--
Mode manuel (par semaine)	100% (7j 00h)	--
Port du capteur (par semaine)	98% (6j 20h)	--
Gluc. capt. moyen ± ET	150 ± 50 mg/dl	--
GMI***	6,9%	--
Coeffic. de variation (%)	33,6%	--
Al. glu. capt. ba./ht (par jour)	3,7 / 0,1	--
Gly. moyenne	147 ± 53 mg/dl	--
Glycémie/calibration (par jour)	5,5 / 3,4	--
Dose quotidienne totale (par jour)	49,7 unités	--
Quantité de bolus (par jour)	32,4U (65%)	--
Dose bolus corr. auto (par jour)	--	--
Quantité basale/Auto basal (par jour)	17,3U (35%)	--
Remplacement du cathéter	Tous les 4,0 j	--
Changement de réservoir	Tous les 4,0 j	--
Repas (par jour)	3,5	--
Glucides saisis (par jour)	172 ± 26 g	--
Durée ins. active	2:00 h	--

** Seuls les éléments ayant la priorité la plus élevée sont affichés
 *** Indicateur de gestion du glucose

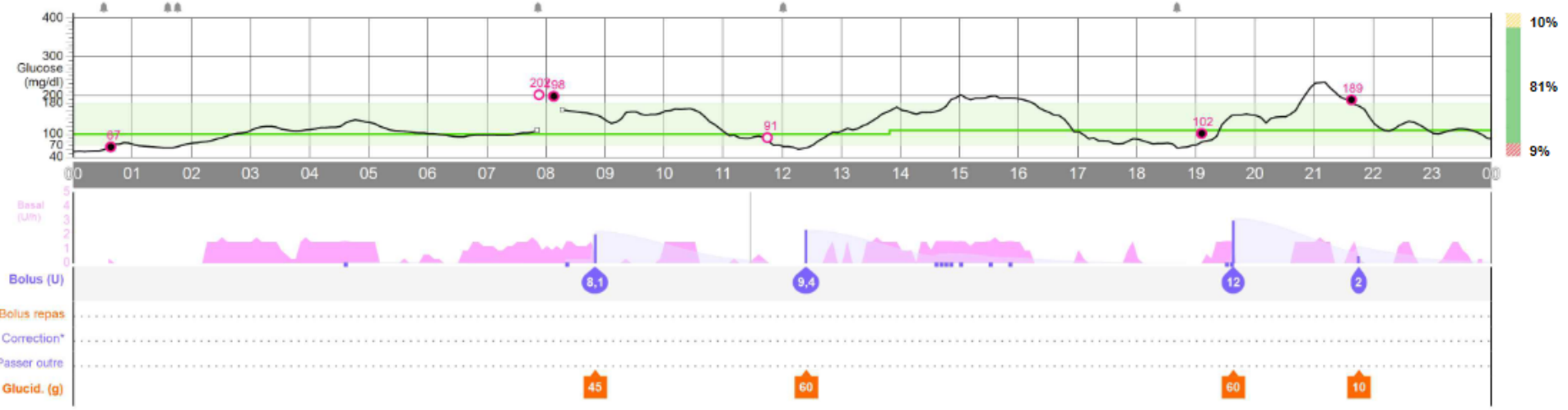
Mercredi 03/11

Dose totale quot. 55,6 u Total basal 18% | 10,1 u Total bolus 82% | 45,5 u { Bolus 85% | 38,5U + Bolus de correc. auto 15% | 7U } Durée dans la plage



Jeudi 04/11

Dose totale quot. 51,3 u Total basal 30% | 15,5 u Total bolus 70% | 35,8 u { Bolus 88% | 31,5U + Bolus de correc. auto 12% | 4,3U } Durée dans la plage



Réglages :

- Insuline active : 4h

- Ratios :

0h-11h : 5.5 g pour 1 U

11h-15h : 5.7 g pour 1 U

16h-0h : 5 g pour 1 U

- Seuil : 100mg/dl

Alerte : le moins possible

- Alerte hypo : 65mg/dl

Dimanche 17/10

Dose totale quot. 49,1 u

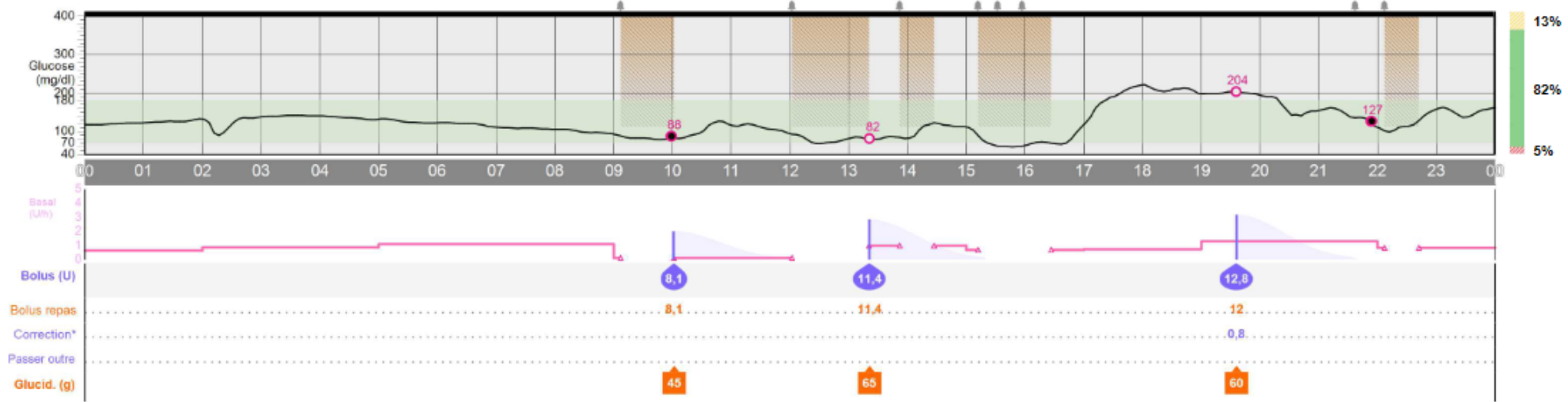
Total basal 34% | 16,8 u

Total bolus 66% | 32,3 u

{ Bolus 100% | 32,3U

+ Bolus de correc. auto 0% | 0U }

Durée dans la plage



Lundi 18/10

Dose totale quot. 51,2 u

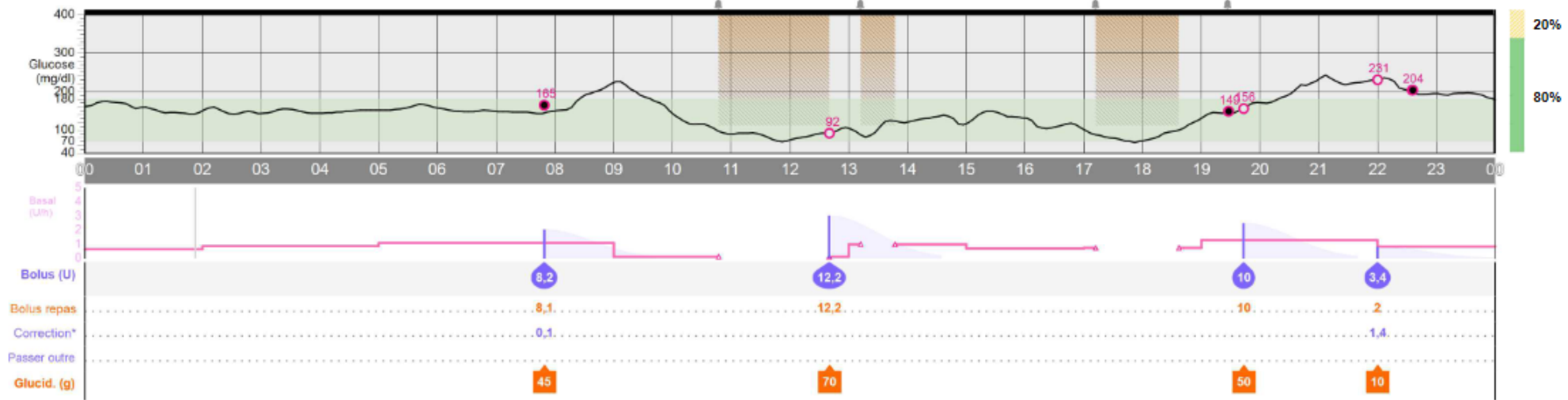
Total basal 34% | 17,4 u

Total bolus 66% | 33,8 u

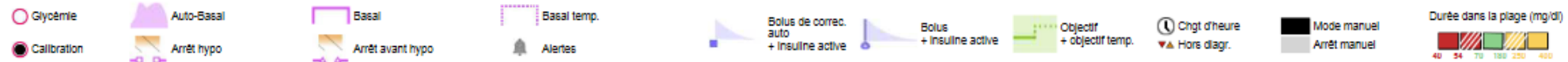
{ Bolus 100% | 33,8U

+ Bolus de correc. auto 0% | 0U }

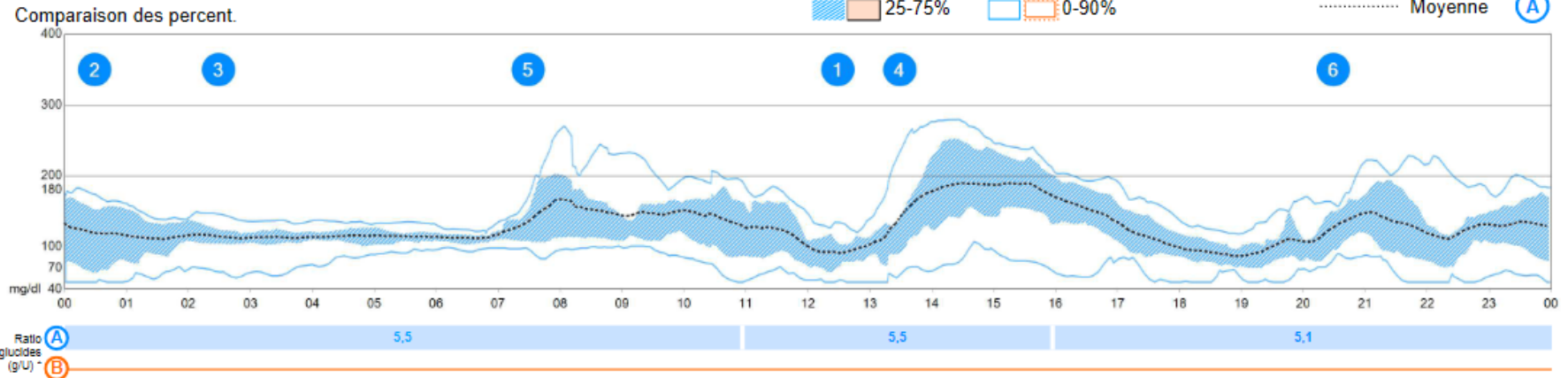
Durée dans la plage



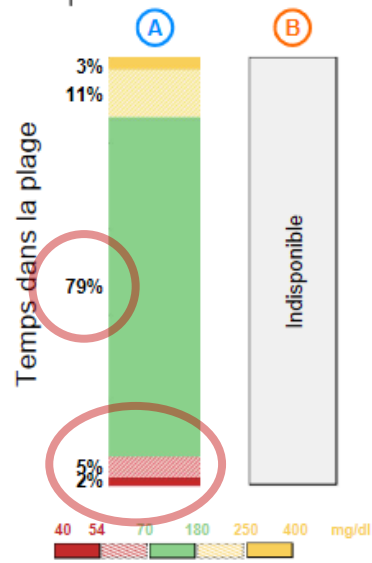
*Insuline active envisagée



Rapport des 15 premiers jours en BF



Tendances hypoglycémiques (8)** Nbre d'épisodes (par jour) : 1,6			Tendances hyperglycémiques (4)** Nbre d'épisodes (par jour) : 1,8		
(A) 1	12:00 - 12:59 (4 occurrences)	(A)	(B) 4	13:00 - 13:59 (6 occurrences)	(B)
(A) 2	00:00 - 00:59 (2 occurrences)	(B)	(A) 5	07:00 - 07:59 (4 occurrences)	(A)
(A) 3	02:00 - 02:59 (2 occurrences)	(B)	(A) 6	20:00 - 20:59 (4 occurrences)	(A)



Sorties SmartGuard	(A)	(B)
Aucune calibration	0	--
Admin. max. SmartGuard	0	--
Admin. min. SmartGuard	0	--
Glycémie requise pour SmartGuard	0	--
Algorithme du capteur trop bas	0	--
Mise à jour du capteur	0	--
Aucune valeur glyc. capteur	0	--
Capteur en fin de vie	0	--
SmartGuard désactivé par l'utilisateur	0	--
Arrêt temp. prolongé	0	--
Initialisation SmartGuard	0	--
Non identifiée	0	--

Statistiques	(A)	(B)
SmartGuard (par semaine)	97% (6j 19h)	--
Mode manuel (par semaine)	3% (05h)	--
Port du capteur (par semaine)	97% (6j 20h)	--
Gluc. capt. moyen ± ET	128 ± 49 mg/dL	--
GMI***	6,4%	--
Coeffic. de variation (%)	38,5%	--
Al. glu. capt. ba./ht (par jour)	5,5 / 0,3	--
Gly. moyenne	128 ± 48 mg/dL	--
Glycémie/calibration (par jour)	4,0 / 3,7	--
Dose quotidienne totale (par jour)	50,9 unités	--
Quantité de bolus (par jour)	36,5U (72%)	--
Dose bolus corr. auto (par jour)	3,6U (10%)	--
Quantité basale/Auto basal (par jour)	14,4U (28%)	--
Remplacement du cathéter	Tous les 4,0 j	--
Changement de réservoir	Tous les 4,0 j	--
Repas (par jour)	3,6	--
Glucides saisis (par jour)	180 ± 15 g	--
Durée ins. active	4:00 h	--

* Les réglages de la pompe les plus récents sont affichés
 ** Seuls les éléments ayant la priorité la plus élevée sont affichés
 *** Indicateur de gestion du glucose

Après 1 mois de « pancréas artificiel : amélioration du TIR à 80%? HbA1c estimée : 6,5%

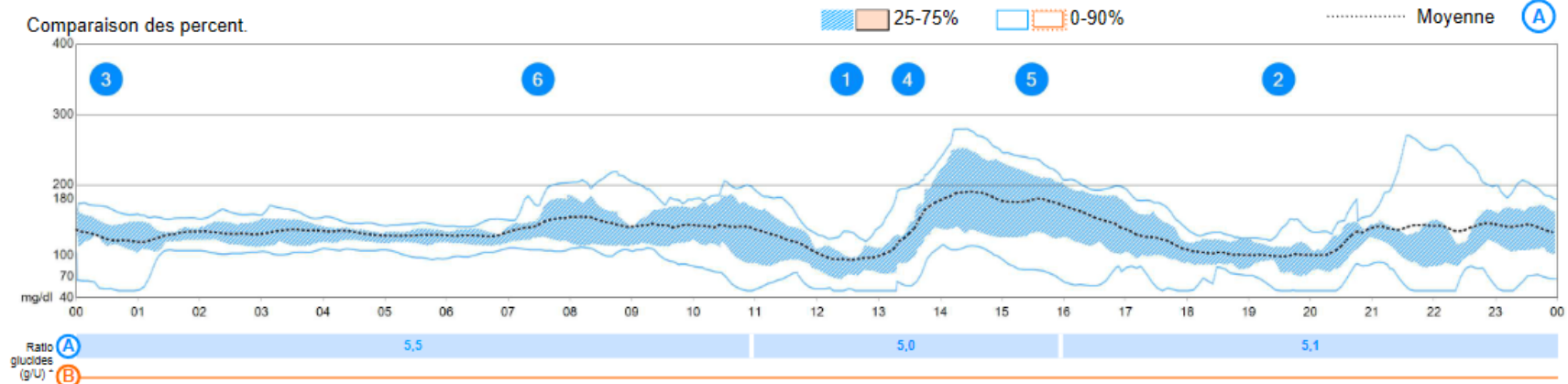
Medtronic

Évaluation et progression
A 09/11/2021 - 22/11/2021 (14 Jours)
B Indisponible

Marchand, Nathalie

Créé : 03/12/2021, 19:28 Page 1/8
Sources données : MiniMed 780G, MMT-1886 (NG2692967H)

Comparaison des percent.



Tendances hypoglycémiques (4)** Nbre d'épisodes (par jour) : 1,3

Tendances hyperglycémiques (5)** Nbre d'épisodes (par jour) : 1,8

1 12:00 - 12:59 (4 occurrences)

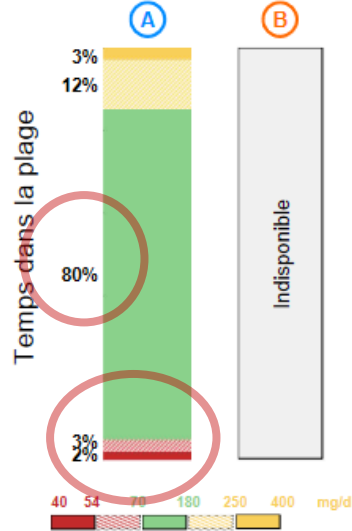
2 19:00 - 19:59 (3 occurrences)

3 00:00 - 00:59 (2 occurrences)

4 13:00 - 13:59 (5 occurrences)

5 15:00 - 15:59 (4 occurrences)

6 07:00 - 07:59 (3 occurrences)



Sorties SmartGuard A B

Aucune calibration	0	--
Admin. max. SmartGuard	0	--
Admin. min. SmartGuard	0	--
Glycémie requise pour SmartGuard	0	--
Algorithme du capteur trop bas	0	--
Mise à jour du capteur	0	--
Aucune valeur glyc. capteur	0	--
Capteur en fin de vie	0	--
SmartGuard désactivé par l'utilisateur	0	--
Arrêt temp. prolongé	0	--
Initialisation SmartGuard	0	--
Non identifiée	0	--

Statistiques A B

SmartGuard (par semaine)	100% (7j 00h)	--
Mode manuel (par semaine)	0% (00h)	--
Port du capteur (par semaine)	97% (6j 18h)	--
Gluc. capt. moyen ± ET	134 ± 48 mg/dl	--
GMI***	6,5%	--
Coeff. de variation (%)	35,6%	--
Al. glu. capt. ba./ht (par jour)	4,1 / 0,6	--
Gly. moyenne	130 ± 41 mg/dl	--
Glycémie/calibration (par jour)	3,3 / 3,1	--
Dose quotidienne totale (par jour)	51,3 unités	--
Quantité de bolus (par jour)	36,7U (72%)	--
Dose bolus corr. auto (par jour)	3,6U (10%)	--
Quantité basale/Auto basal (par jour)	14,6U (28%)	--
Remplacement du cathéter	Tous les 4,0 j	--
Changement de réservoir	Tous les 4,0 j	--
Repas (par jour)	3,6	--
Glucides saisis (par jour)	180 ± 28 g	--
Durée ins. active	4:00 h	--

* Les réglages de la pompe les plus récents sont affichés
** Seuls les éléments ayant la priorité la plus élevée sont affichés
*** Indicateur de gestion du glucose

Des questions ?

