

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'insuline détémir (Levemir®)

A.J. SCHEEN (1), R.P. RADERMECKER (2), J.C. PHILIPS (2), N. PAQUOT (3)

RÉSUMÉ : L'insuline détémir (Levemir®) est un analogue soluble de l'insuline humaine à longue durée d'action, caractérisé par une acylation avec un acide gras de 14 atomes de carbone. Cette modification permet à l'insuline détémir de se lier de façon réversible à l'albumine, ce qui lui confère une absorption sous-cutanée plus lente et un effet métabolique plus prolongé (allant jusqu'à 24 heures) et moins variable. En effet, chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2, l'insuline détémir a un effet hypoglycémiant plus prévisible et consistant, avec moins de variabilité glycémique intra-patient (notamment glycémie du lever à jeun), par comparaison à l'insuline de référence NPH (Neutral Protamine Hagedorn). L'insuline détémir est au moins aussi active que l'insuline NPH pour contrôler le profil glycémique global, avec un moindre risque d'hypoglycémie nocturne. Elle offre également l'avantage d'une moindre prise de poids par rapport aux autres insulines basales. Levemir®, présenté en cartouches pour le stylo-injecteur NovoPen® 3 et administré prioritairement en une injection au coucher (au besoin matin et soir), est une nouvelle option intéressante pour assurer une insulinothérapie basale chez les patients diabétiques, en particulier ceux traités par un schéma basal-bolus.
MOTS-CLÉS : *Diabète sucré – Insulinothérapie – Analogues de l'insuline – Insuline détémir – Hypoglycémie – Pharmacocinétique – Pharmacodynamie*

INTRODUCTION

L'insulinothérapie occupe une place essentielle dans le traitement du diabète de type 1 et de plus en plus importante dans celui du diabète de type 2 (1). Chez le patient diabétique de type 1, le traitement par insuline est indispensable à la survie (diabète insulino-dépendant) et son optimisation, visant à se rapprocher le plus possible de la normoglycémie, permet de prévenir ou de ralentir la survenue des complications, notamment la microangiopathie (2). Chez le patient diabétique de type 2, le traitement par insuline ne s'applique habituellement qu'après l'échec des mesures hygiéno-diététiques et des antidiabétiques oraux (diabète devenu insulino-requérant) (3); il vise alors essentiellement à améliorer le contrôle glycémique devenu insuffisant sous traitement oral, avec comme objectif une atténuation des symptômes liés à l'hyperglycémie et une diminution du risque ultérieur de complications micro- et macro-angiopathiques.

Même si l'insulinothérapie doit être considérée comme une avancée remarquable dans l'histoire de la médecine, force est de reconnaître qu'elle

INSULIN DETEMIR (LEVEMIR®)

SUMMARY : Insulin detemir (Levemir®) is a soluble long-acting human insulin analogue acylated with a 14-carbon fatty acid. The fatty acid modification allows insulin detemir to reversibly bind to albumin, thereby providing slow absorption and a prolonged metabolic effect (up to 24 hours) with low variability. Indeed, in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus, insulin detemir has a more predictable, protracted and consistent effect, with less intrapatient variability in glycaemic control (particularly fasting plasma glucose levels), compared with NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insulin. Insulin detemir, is at least as effective as NPH insulin in maintaining overall glycaemic control, with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia. It also provides the additional benefit of less body weight gain as compared to other basal insulins. Levemir®, presented in cartridges for the pen device NovoPen® 3 and administered preferably at bedtime (if necessary morning and evening), is a promising new option for basal insulin therapy in diabetic patients, especially those on a basal-bolus scheme.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus – Insulin therapy – Insulin analogues – Insulin detemir – Hypoglycaemia – Pharmacokinetics – Pharmacodynamics*

présente encore actuellement des limites importantes (4). La voie sous-cutanée ne permet pas de reproduire parfaitement la boucle de régulation physiologique (5) de telle sorte que l'obtention d'une normoglycémie sans risque excessif d'hypoglycémie reste un véritable challenge (6-8). Par ailleurs, la reproductibilité de la résorption de l'insuline injectée par voie sous-cutanée, chez le même sujet d'un jour à l'autre, est très imparfaite, surtout avec les insulines à action retard, ce qui contribue à une certaine variabilité glycémique, en partie imprévisible et donc particulièrement anxiogène (5,9,10). Enfin, le traitement insulinique, surtout s'il vise la normoglycémie, est souvent associé à une prise pondérale (11). Celle-ci est habituellement plus marquée chez le patient diabétique de type 2 que chez le patient diabétique de type 1 et est alors particulièrement dommageable chez une personne déjà en surcharge pondérale et le plus souvent avec un syndrome métabolique associé (12).

De nouvelles insulines ont été développées récemment (13). Il s'agit d'analogues de l'insuline humaine obtenus en inversant ou en substituant certains acides aminés clés ou en ajoutant une chaîne d'acide gras, de façon à modifier favorablement les propriétés pharmacocinétiques après injection sous-cutanée, tout en conservant l'action pharmacodynamique, sans induire d'effets indésirables particuliers (14,15). Ces analogues de l'insuline sont de type ultra-rapide, de type prémixé, ou de type lent (basal).

(1) Professeur ordinaire, Chef de Service, (2) Résident spécialiste, (3) Agrégé, Professeur de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

Les premiers (Humalog®, NovoRapid®) visent à mieux maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale tout en réduisant le risque d'hypoglycémie à distance du repas. Les seconds (dont seul NovoMix® 30 est actuellement disponible en Belgique) combinent l'effet hypoglycémiant post-prandial de l'analogue ultra-rapide avec une couverture insulinaire inter-prandiale. Les derniers, dont l'insuline glargine (Lantus®) déjà présentée dans la revue (16), visent à assurer une bonne imprégnation insulinaire basale pour mieux contrôler l'hyperglycémie inter-prandiale, en particulier durant la période de jeûne nocturne. L'insuline détémir (Levemir®) fait partie de cette dernière classe des analogues lents de l'insuline (17).

CARACTÉRISTIQUES DE L'INSULINE DÉTÉMIR

L'insuline détémir (Levemir®), commercialisée par la firme Novo Nordisk, est un analogue de l'insuline humaine (produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*), à action prolongée (17,18). L'insuline détémir est présentée en solution neutre, limpide et incolore. Elle est soluble à pH neutre et reste donc sous forme liquide dans le tissu sous-cutané, contrairement à la préparation acide de l'insuline glargine qui précipite à pH neutre (16) et à l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn : Insulatard®, Humuline® NPH) qui forme des dépôts cristallins. Les particularités physico-chimiques de l'insuline détémir contribuent à réduire la variabilité de l'absorption à partir du site d'injection sous-cutanée (Tableau I). L'insuline a été modifiée en ajoutant un acide gras à 14 atomes de carbone, l'acide myristique (= acide

TABLEAU I : RÉSUMÉ DES PROPRIÉTÉS DE L'INSULINE DÉTÉMIR (LEVEMIR®).

- Solution neutre, limpide et incolore
- Analogue de l'insuline humaine obtenue par la méthode de l'ADN recombinant
- Acylation en position B29 de la molécule d'insuline avec un acide gras
- Mode d'action unique par une forte liaison réversible à l'albumine
- Résorption progressive et reproductible de l'insuline après injection sous-cutanée
- Insuline basale avec pic insulinaire moins prononcé que l'insuline NPH
- Action hypoglycémiante jusqu'à 24 heures
- Administration en une ou deux injections par jour, avec recommandation pratique de commencer avec une injection par jour (au coucher)
- Amélioration et meilleure reproductibilité de la glycémie à jeun
- Moindre risque d'hypoglycémie (en particulier nocturne)
- Pas de prise de poids indésirable lors de l'intensification de l'insulinothérapie
- A utiliser en combinaison avec insuline (ultra) rapide (schéma basal-bolus)
- Amélioration clinique de la valeur HbA1c en combinaison avec NovoRapid®
- Disponible en cartouche Penfill® 3 ml pour «stylo-injecteur» NovoPen® 3

tétradécanoate), en position B29, et en enlevant l'acide aminé terminal en position B30 (Figure 1). Son action prolongée s'explique par deux mécanismes complémentaires : d'une part, une forte association des molécules d'insuline détémir entre elles au niveau du site d'injection (formation de dimères, d'hexamères, voire de poly-hexamères); d'autre part, la liaison réversible à l'albumine présente dans le tissu interstitiel et dans le plasma par l'intermédiaire de la chaîne latérale d'acide gras. L'insuline détémir se distribue ainsi plus lentement que l'insuline NPH de référence dans les tissus cibles périphériques et présente l'avantage d'un profil d'action plus reproductible.

Les études *in vitro* de liaison au récepteur ont montré que l'affinité de l'insuline détémir pour le récepteur à l'insuline et pour le récepteur à l'insulin-growth factor-1 (IGF-1) et, dès lors, ses effets métaboliques et mitogènes sont moins prononcés que ceux observés avec l'insuline humaine ou avec l'insuline glargine (17). Les études pharmacodynamiques *in vivo* ont montré que l'activité hypoglycémiante de l'insuline détémir était équivalente à environ 25 % de celle de l'insuline humaine. Cette différence a été compensée par la commercialisation d'une formulation 4 fois plus concentrée sur une base molaire, de telle sorte que la parité en doses unitaires et en volumes à injecter a été maintenue par rapport à l'insuline humaine classique (17,18). Les études précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie en ce qui concerne la toxicologie, la génotoxicité et les fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'espèce humaine (17).

D'un point de vue *pharmacocinétique*, la concentration sérique maximale d'insuline est atteinte entre 6 et 8 heures après l'injection sous-cutanée de l'insuline détémir. La demi-vie ter-

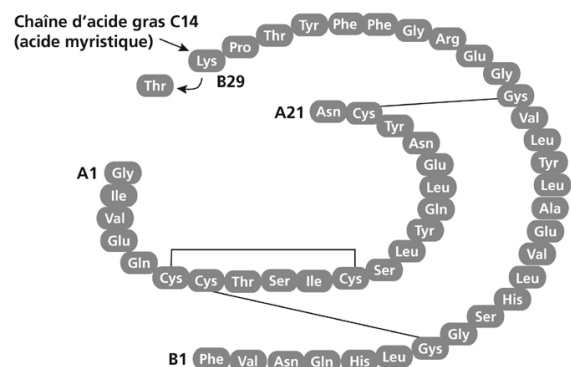


Figure 1 : Illustration de la structure de l'insuline détémir

minale d'élimination après une administration sous-cutanée est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané et est comprise entre 5 et 7 heures en fonction de la dose. Les concentrations sériques observées après injection sous-cutanée (concentration maximale, étendue de l'absorption) sont proportionnelles à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Lorsque la dose est administrée deux fois par jour, les concentrations sériques à l'équilibre sont atteintes au bout de 2 ou 3 administrations. La biodisponibilité absolue de l'insuline détémir administrée par voie sous-cutanée est d'environ 60 %. Son volume de distribution apparent (environ 0,1 l/kg) indique qu'une part importante de l'insuline détémir circule dans le sang, dont 98-99 % sous forme liée à l'albumine. Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'insuline détémir n'a été observée entre les différentes populations étudiées (sujets jeunes et âgés, sujets avec troubles rénaux ou hépatiques, ...) susceptibles de présenter des variations dans les taux plasmatiques d'albumine. Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* de liaison aux protéines suggèrent qu'il n'existe pas d'interaction cliniquement significative entre l'insuline détémir et les acides gras ou d'autres médicaments se liant aux protéines (17,18).

D'un point de vue *pharmacodynamique*, la réponse observée (effet maximum, durée d'action et effet général) après injection sous-cutanée est proportionnelle à la dose (19). Pour des doses comprises entre 0,2 et 0,4 U /kg, l'insuline détémir exerce plus de 50 % de son action dès 3-4 heures et jusqu'à 14 heures environ après l'administration sous-cutanée (17,18). Son pic d'action est moins prononcé que celui de l'insuline NPH de référence. La durée d'action peut atteindre, selon la dose, 24 heures. La variabilité intra-individuelle du profil d'action de l'insuline détémir est nettement et significativement réduite par rapport à celle de l'insuline NPH, comme en attestent les coefficients de variation intra-individuelle diminués d'au moins de moitié en ce qui concerne les principaux effets pharmacodynamiques (effet hypoglycémiant maximal et effet total sur 24 heures) (17,18). A cet égard, et comme le démontre l'unique étude comparative directe (« head to head ») aujourd'hui disponible entre les 2 analogues lents, la variabilité d'absorption intra-individuelle de l'insuline détémir est moindre que celle de l'insuline glargine (20).

ETUDES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'administration sous-cutanée de l'insuline détémir ont été comparées à celles de l'insuline de référence NPH dans plusieurs grandes (incluant chacune plus de 250 sujets) études cliniques multicentriques, randomisées (mais non en double aveugle), chez des patients adultes de type 1 suivis en groupes parallèles pendant des périodes de 16 à 26 semaines (21-26). Deux études de 6 mois ont également rapporté des données sur une période d'extension de 12 mois (revue dans 17,25). Une étude récente a été menée chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans (27).

Chez le patient diabétique de type 1 traité par un schéma basal-bolus (prandial), la glycémie à jeun est améliorée avec l'insuline détémir par rapport à l'insuline NPH (21,22), y compris chez les enfants et les adolescents (27). Par contre, le contrôle glycémique global, attesté par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), est généralement comparable avec celui obtenu avec l'insuline NPH (26), même si certaines études ont montré une réduction significativement plus importante sous insuline détémir (22,23). Néanmoins, à contrôle glycémique équivalent, l'incidence d'épisodes hypoglycémiques nocturnes est significativement diminuée avec l'insuline détémir par comparaison avec l'insuline NPH (8,21-27). De plus, il a été montré que la variabilité de la glycémie à jeun d'un jour à l'autre est significativement réduite avec l'insuline détémir par rapport à celle observée avec l'insuline NPH conventionnelle (10,21-24,26,27). Enfin, aucune étude, dans le diabète de type 1, n'a montré de prise de poids sous insuline détémir, contrairement à l'insuline NPH (11,21-27).

ETUDES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Les études réalisées chez les patients diabétiques de type 2 sont moins nombreuses que celles publiées chez les patients diabétiques de type 1 (17). Les résultats ne montrent pas de différences significatives entre les insulines détémir et NPH en ce qui concerne les taux d'HbA_{1c}, les profils glycémiques journaliers et les glycémies à jeun (28,29). Cependant, comme chez les patients diabétiques de type 1, la variabilité intra-individuelle de la glycémie à jeun était significativement plus basse chez les patients diabétiques de type 2 sous insuline détémir par rapport à celle sous insuline NPH (10,28-30). L'incidence des hypoglycémies nocturnes est également moindre sous insuline détémir que

sous insuline NPH (8), mais il faut bien reconnaître que cette problématique est moins cruciale (prévalence plus faible et sévérité en général moindre des accidents) dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1 (6,7). Par contre, un avantage intéressant dans cette population diabétique de type 2 réside dans une prise de poids systématiquement et significativement plus faible avec l'insuline détémir par comparaison à l'insuline NPH (11,28-30). Comme dans le diabète de type 1, cette différence, bien qu'encore non expliquée, se retrouve dans toutes les études réalisées chez les patients diabétiques de type 2 et représente une supériorité évidente dans une population déjà confrontée à un excès pondéral, d'autant plus que celui-ci est souvent majoré par l'insulinothérapie, *a fortiori* si celle-ci est intensifiée pour se rapprocher de la normoglycémie (11). Cet avantage a été retrouvé dans une grande étude récente chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés sous antidiabétiques oraux chez lesquels soit de l'insuline NPH, soit de l'insuline détémir était ajoutée (30). Dans cette étude, tant la prise pondérale que l'incidence des hypoglycémies étaient moindres sous insuline détémir par rapport à l'insuline NPH, pour une amélioration comparable du contrôle glycémique.

CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

L'insuline détémir est soumise à un remboursement conditionnel. Levemir® peut être remboursé comme insuline basale dans un schéma basal-bolus chez des patients de type 1 (ou ayant subi une pancréatectomie) qui appartiennent aux groupes 1 ou 2 de la convention d'autogestion du diabète. Le remboursement est accordé par le médecin-conseil pour une période de 12 mois, renouvelable par périodes de 12 mois sur base d'un rapport motivé du médecin traitant.

Actuellement, l'insuline détémir n'est donc pas admise au remboursement chez les patients diabétiques de type 1 non traités par un schéma basal-prandial, ni chez les patients diabétiques de type 2, même sous schéma basal-prandial. Cette dernière restriction peut poser un problème pratique pour certains patients des groupes 1 ou 2 de la convention, traités par un schéma basal-prandial. Ce sont, en fait, des patients avec un diabète de type 2 dont l'évolution pendant de nombreuses années a conduit à un épuisement quasi complet de la réserve insulinaire endogène (peptide-C devenu négatif ou très effondré); il n'est donc pas toujours aisé de

distinguer ces patients de ceux avec un diabète de type 1 avéré.

Différentes études, toujours en cours, sont susceptibles d'étayer le dossier clinique de l'insuline détémir et il est donc possible que les clauses restrictives du remboursement évoluent dans un proche avenir.

MODALITÉS D'UTILISATION DE L'INSULINE DÉTÉMIR

Levemir® est présenté en cartouches de 3 ml (Penfill®) compatibles avec le stylo-injecteur (NovoPen® 3), connu pour sa facilité d'emploi et sa fiabilité. Il est utilisé comme insuline basale en association avec une insuline d'action ultrarapide ou rapide administrée lors des repas. Compte tenu d'un coût plus élevé que celui de l'insuline de référence NPH, l'insuline détémir sera prioritairement réservée aux patients avec un diabète imparfaitement équilibré (taux d'HbA_{1c} supérieur aux objectifs), avec des glycémies fort variables (surtout à jeun) et/ou avec une problématique d'hypoglycémie, en particulier nocturne. Levemir® offre aussi un traitement alternatif intéressant pour des patients sous schéma basal-bolus qui présentent une prise de poids indésirable, ou qui ont des problèmes de manipulation de stylo injecteur. Le remplacement d'une insuline à action intermédiaire (NPH) ou prolongée (glargine) par l'insuline détémir peut se faire en maintenant le nombre d'unités («dose pour dose»), tout en tenant compte d'un éventuel ajustement de la posologie et des horaires d'administration. Il pourra aussi être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique concomitant, en particulier la posologie et éventuellement les horaires des insulines de courte durée d'action. La durée d'action de l'insuline détémir peut atteindre, selon la dose, 24 heures, laissant la possibilité d'une administration une ou deux fois par jour. Une recommandation pratique est de commencer le traitement avec Levemir®, en 1 injection par jour, au coucher, et de titrer la dose en fonction de la glycémie à jeun (valeur cible <120 mg/dl) (Tableau II). Dans un deuxième temps, si la valeur glycémique souhaitée avant le repas du soir n'est pas obtenue, il est possible de scinder la dose en deux injections (matin et soir). Comme pour toute modification de l'insulinothérapie, il est donc recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement du traitement et durant les premières semaines.

En cas de mélange de l'insuline détémir avec d'autres préparations d'insuline, le profil d'action de l'un ou des deux composants sera modi-

TABLEAU II : SCHEMA PROPOSE POUR LA TITRATION DE L'INSULINE DETEMIR LORS D'UN TRAITEMENT BASAL-BOLUS

Adapter la dose de Levemir®, injectée au coucher, tous les 3 à 5 jours, avec titration de la dose en fonction de la glycémie à jeun	
Glycémie à jeun	Adaptation de la dose
< 120 mg/dl	maintenir la dose
121-180 mg/dl	+ 10%
> 180 mg/dl	+ 20%
en cas d'hypoglycémie nocturne	- 10%

NB : Il est possible de scinder la dose de Levemir® en une injection matin et soir si le niveau de la glycémie avant le repas du soir reste supérieur aux valeurs souhaitées malgré un ajustement de la dose d'insuline rapide injectée avant le repas de midi.

fié. Il est donc conseillé de ne pas mélanger l'insuline détémir avec d'autres insulines, notamment à action rapide. L'insuline détémir ne sera utilisée que par voie sous-cutanée (pas par voie intra-musculaire ou intra-veineuse).

Les études sur la reproduction animale n'ont mis en évidence aucune différence entre l'insuline détémir et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes. Cependant, en l'absence d'expérience clinique concernant l'utilisation de l'insuline détémir pendant la grossesse, cette insuline ne sera prescrite qu'avec prudence chez la femme enceinte. Il en est de même en période d'allaitement. Enfin, l'efficacité et la tolérance de l'insuline détémir n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 6 ans.

CONCLUSIONS

L'insuline détémir (Levemir®) a été développée par la firme Novo Nordisk pour apporter une solution aux limitations de l'insuline NPH et disposer d'une insuline basale à plus longue durée d'action, qui ne présente ni pic insulinaire prononcé ni forte variabilité de résorption. Cet analogue de l'insuline humaine est proposé comme insuline basale dans le schéma basal-bolus. Les propriétés chimiques de cette nouvelle insuline lui permettent de se lier fortement à l'albumine dans le tissu sous-cutané et la circulation sanguine. Cette fixation réversible, suivie d'une lente libération, explique sa plus longue durée d'action et est à la base de sa moindre variabilité intra-individuelle par comparaison à l'insuline de référence NPH. Elle est administrée en une injection par jour, au coucher, et, si nécessaire, en deux injections par jour, matin et soir. Un des arguments principaux en faveur de l'insuline détémir est une meilleure reproductibilité des profils insulinaires et une meilleure prévisibilité des profils glycémiques. Par comparaison à l'insuline NPH, l'insuline

détémir injectée au coucher réduit la variabilité des glycémies au lever, ce qui améliore la confiance du patient diabétique vis-à-vis de la prise en charge de son diabète, et diminue le risque d'hypoglycémies nocturnes. Un autre avantage de l'insuline détémir est une moindre prise de poids lors d'une intensification de traitement par insuline, par comparaison à l'insuline NPH ou à l'insuline glargine. Actuellement, en Belgique, Levemir® est admis au remboursement chez les patients diabétiques de type 1 recevant un traitement basal-bolus, enrôlés dans une procédure de convention d'autocontrôle glycémique (groupes 1 et 2).

RÉFÉRENCES

- DeWitt DE, Hirsch IB.— Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus : scientific review. *JAMA*, 2003, **289**, 2254-2264.
- Philips J-C, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
- Philips J-C, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 419-423.
- Home P.— The challenge of poorly controlled diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 2003, **29**, 101-109.
- Chen JW, Christiansen JS, Lauritzen T.— Limitations to subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2002, **5**, 223-233.
- Cryer PE.— Hypoglycaemia : the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 937-948.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- Mathieu C.— Can we reduce hypoglycaemia with insulin detemir ? *Int J Obes*, 2004, **28** (Suppl 2), S35-S40.
- Heinemann L.— Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther*, 2002, **4**, 673-682.
- Russell-Jones D.— Insulin detemir : improving the predictability of glycaemic control. *Int J Obes*, 2004, **28** (Suppl 2), S29-S34.
- Fritsche A, Häring H.— At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes*, 2004, **28** (Suppl 2), S41-S46.
- Scheen AJ.— Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*, 2004, **29**, 31-45.
- Philips JC, Radermecker RP.— Le point sur les nouvelles insulines. *Rev Med Suisse*, 2005, **30**, 1936-1941.
- Hirsch IB.— Insulin analogues. *New Engl J Med*, 2005, **352**, 174-183.
- Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD.— A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 325-340.
- Scheen AJ.— Insuline glargine (Lantus®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 110-114.
- Chapman TM, Perry CM.— Insulin detemir : a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2004, **64**, 2577-2595.

18. Kurtzhals P.— Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue : the pharmacology of insulin detemir. *Int J Obes*, 2004, **28** (Suppl 2), S23-S28.
19. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al.— A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1107-1112.
20. Heise T, Nosek L, Biilmann Ronn B, et al.— Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, **53**, 1614-1620.
21. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, et al.— Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*, 2004, **26**, 724-736.
22. Home Ph, Bartley P, Russeel-Jones D, et al.— Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1081-1084.
23. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al.— 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, **47**, 622-629.
24. Vague Ph, Selam J-L, Skeie S, et al.— Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 590-596.
25. De Leeuw I, Vague P, Selam J-L, et al.— Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*, 2005, **7**, 73-82.
26. Kolendorf K, Prasek M, Santeusanio F, et al.— Insulin detemir is associated with lower risk of hypoglycaemia compared to NPH insulin in people with Type 1 diabetes (Abstract). *Diabetologia*, 2004, **47** (Suppl 1), A329
27. Robertson K, Schönle E, Gucev Z, et al.— Benefits of insulin detemir over NPH insulin in children and adolescent with type 1 diabetes : lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycemia. *Diabetes*, 2004, **53** (Suppl 2): A144, 606-P.
28. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al.— Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2005, **7**, 56-64.
29. Raslova K, Bogoev M, Raz I, et al.— Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract*, 2004, **66**, 193-201.
30. Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M-A.— Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with Type 2 diabetes (Abstract). *Diabetologia*, 2004, **47** (suppl 1), A273-4.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be