

INSULINE DÉTÉMIR (LEVEMIR®) DANS L'ÉTUDE PREDICTIVE : résultats obtenus chez les patients diabétiques de type 1 de la cohorte belge

J.C. PHILIPS (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : L'insuline détémir (Levemir®) est un analogue de l'insuline humaine, couplé à un acide gras et doté d'une liaison réversible à l'albumine, ce qui entraîne une action plus prolongée et plus reproductible que celle de l'insuline NPH prise comme référence. Grâce à ce profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, l'insuline détémir est surtout utilisée dans le schéma basal-bolus. Nous rapportons les résultats obtenus chez 232 patients diabétiques de type 1 recrutés en Belgique dans l'étude internationale observationnelle ouverte prospective PREDICTIVE. Chez des patients préalablement traités par insuline NPH ou par insuline glargine, suivis pendant 26 semaines, le passage à l'insuline détémir ne modifie pas le taux d'HbA_{1c}, mais réduit la moyenne et la variabilité des glycémies à jeun tout en diminuant le risque hypoglycémique, en particulier nocturne. Il en résulte une amélioration significative de la qualité de vie. Ces changements sont obtenus avec une légère augmentation de la dose journalière d'insuline et sans prise de poids.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 1 - Hypoglycémie - Insuline détémir - PREDICTIVE - Qualité de la vie*

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui conduit à la destruction progressive, mais à terme le plus souvent complète, des cellules bêta du pancréas. Cette physiopathologie explique que les injections d'insuline constituent, à ce jour, l'unique traitement de cette affection (1). Depuis la découverte de l'insuline en 1921, l'utilisation de cette hormone a permis de sauver plusieurs millions de vie. Cependant, le traitement par injections multiples impose, toujours actuellement, une prise en charge fastidieuse et parfois difficile, à la fois pour les médecins et les patients. Les résultats du célèbre «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) ont clairement démontré les avantages de viser une glycémie aussi proche que possible de la normale grâce à une insulinothérapie intensive. En effet, les complications en rapport avec la micro-angiopathie (néphropathie, rétinopathie, neuropathie) et la macro-angiopathie (coronaropathie, artériopathie périphérique) sont fortement réduites lorsque l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) s'approche des valeurs normales et que cet objectif

INSULIN DETEMIR IN THE PREDICTIVE STUDY : RESULTS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES IN THE BELGIAN COHORT

SUMMARY : Insulin detemir (Levemir®) is a soluble human insulin analogue acylated with a 14-carbon fatty acid, which reversibly binds to albumin, thereby providing a more prolonged metabolic effect with lower variability as compared to NPH insulin taken as reference. Thanks to this pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, insulin detemir is essentially used within a basal-bolus regimen. We report the results obtained in 232 type 1 diabetic patients recruited in Belgium in the frame of the international observational, open, prospective PREDICTIVE study. In patients initially treated with either NPH insulin or glargine, followed for 26 weeks, the shift to insulin detemir did not change HbA_{1c} levels, but significantly reduced both the mean and the variability of fasting blood glucose levels while diminishing the risk of hypoglycaemic episodes, especially at night. Therefore, insulin detemir was associated with significantly improved quality of life. These changes were obtained with a slight increase in daily insulin doses but without weight gain.

KEYWORDS : *Detemir insulin - Hypoglycaemia - Type 1 diabetes - PREDICTIVE - Quality of life*

est maintenu dans le temps (2-4). Cet objectif, s'il est possible dans un grand essai de recherche clinique est, hélas, souvent difficile à transposer «sur le terrain», c'est-à-dire dans une pratique quotidienne dite de routine. En effet, l'objectif de viser une glycémie la plus proche de la normale ne se fait pas sans risque puisqu'il s'accompagne d'une incidence accrue d'hypoglycémies graves, multipliée par trois dans le DCCT (2). En pratique clinique, la survenue des hypoglycémies est, sans aucun doute, l'élément le plus limitant lorsque l'intensification du traitement par insuline doit être envisagé (5, 6). De même, une prise de poids et, parfois, une certaine détérioration de la qualité de vie sont également retrouvées lorsque les patients diabétiques de type 1 tentent d'améliorer leurs objectifs glycémiques avec un schéma insulinaire intensif.

Heureusement, des progrès notables ont été réalisés ces dernières années dans l'élaboration et les modalités d'administration de l'insuline. Les insulines d'origine animale ont été remplacées par l'insuline humaine. Par la suite, la structure de cette dernière a été modifiée, de différentes manières, pour bénéficier de certaines propriétés pharmacocinétiques plus favorables. Les analogues de l'insuline humaine ont ainsi

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur Ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

été développés ces dernières années, procurant des avantages intéressants pour le vécu quotidien des patients diabétiques (7). Grâce à une action plus précoce et de plus courte durée, les analogues dits ultra-rapides ont permis d'améliorer la gestion pratique des injections (en permettant une administration juste avant le repas, voire même directement après), de mieux contrôler le pic glycémique post-prandial et de réduire la fréquence des hypoglycémies à distance des repas, y compris en début de nuit. Les analogues dits lents (à action basale) permettent de réduire le pic d'insuline qui survenait avec les insulines à action retard traditionnelles (notamment l'insuline NPH pour «Neutral Protamine Hagedorn») et leur durée d'action a également pu être allongée grâce à des modifications biochimiques judicieuses : ces avantages ont permis d'obtenir moins d'épisodes d'hypoglycémie (nocturnes notamment) et une meilleure maîtrise, plus reproductible, des glycémies à jeun (7, 8). Enfin, le recours à des insulines prémixées, combinant un analogue ultra-rapide et une insuline protaminée, peut aussi être proposé, avec des avantages assez comparables. Cette dernière approche, en 2 ou 3 injections quotidiennes, a surtout sa place dans le traitement du diabète de type 2 insulino-requérant ainsi que discuté dans un article récent de la revue à propos de la commercialisation de l'insuline NovoMix® 50 (9).

L'insuline détémir (Levemir®, Novo Nordisk, Danemark) est un analogue soluble de l'insuline humaine, caractérisé par une acylation avec un acide gras de 14 atomes de carbone (10, 11). 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. Elle est positionnée comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (12, 13). Les études avec l'insuline détémir chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un effet hypoglycémiant souvent plus prévisible, avec moins de variabilité glycémique intra-patient, par rapport à l'insuline lente de référence, l'insuline NPH (12, 13). Elle offre également un avantage supplémentaire en occasionnant une moindre prise de poids (11, 14). L'insuline détémir est disponible en Belgique depuis plusieurs années (10) et est remboursée chez les patients diabétiques de type 1 traités avec un schéma à 3-4 injections minimum dit basal-bolus, en combinaison avec de l'insuline humaine rapide ou, plus souvent, un analogue ultra-rapide de l'insuline avant chaque repas.

PREDICTIVE («Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification

and Control to Target : an International Variability Evaluation») est une grande étude internationale observationnelle, ouverte et prospective qui avait comme objectif d'évaluer les paramètres de sécurité et d'efficacité de l'insuline détémir en pratique clinique dite «de routine». Plus de 40.000 patients diabétiques (de type 1 et de type 2) ont été recrutés dans plus de 20 pays différents (15). L'intérêt principal de cette étude est de récolter des données dans des conditions de pratique médicale de routine, différentes de celles assez particulières des essais cliniques rigoureux recrutant des patients bien sélectionnés et imposant un suivi intensif strict. Nous disposons maintenant des résultats obtenus dans l'échantillon belge de PREDICTIVE (16) et cet article a pour but de partager ces données.

COHORTE BELGE DE PREDICTIVE

En Belgique, cette étude a permis d'enrôler 232 patients diabétiques de type 1, suivis durant 26 semaines. Il est important de spécifier que la cohorte belge ne comprend que des patients diabétiques de type 1 alors que les deux types de diabète étaient inclus au niveau international (15). En effet, le remboursement de l'insuline détémir en Belgique n'est actuellement autorisé que dans le diabète de type 1; dès lors, il est logique que la cohorte belge ne comprenne que ce type de patients, d'autant plus que le «design» de PREDICTIVE correspond, de manière volontaire, à une étude observationnelle dite «de terrain». Tous ces patients étaient traités par un schéma basal-bolus, tel qu'il est classiquement proposé dans le diabète de type 1 (8), et suivis par des diabétologues dans des centres conventionnés.

MÉTHODES

Les données enregistrées à l'entrée dans l'étude concernent le type d'insulines lente (glargine ou NPH) et rapide (aspartate, lispro, glulisine ou insuline humaine) préalablement utilisées. Dès l'inclusion, tous les patients ont été placés sous insuline détémir, les insulines rapides restant inchangées chez la majorité des patients. La dose de départ de l'insuline détémir et la fréquence des injections a été laissée au libre choix du diabétologue. Tenant compte de cette notion importante d'étude dite de pratique clinique, il est utile de préciser que chaque médecin avait la liberté de modifier les doses et les différents types d'insulines rapides comme il l'entendait en fonction de l'évolution du patient. Aucun schéma de titration forcée n'était proposé ni encore moins imposé.

Différentes données ont été récoltées à 12 et 26 semaines (fin de l'étude) et comparées à celles mesurées à l'inclusion. A chaque visite, le poids du patient, l'indice de masse corporelle (IMC), le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), les épisodes hypoglycémiques, des indices relatifs à la variabilité des glycémies et les dernières valeurs de l'auto-contrôle glycémique à jeun ont été notifiés. Une importance particulière était portée à la description des phénomènes d'hypoglycémie, renseignés comme mineurs ou majeurs (épisodes lors desquels le patient doit recourir à une tierce personne pour réaliser un resucrage adéquat) et analysés selon les moments de survenue (épisodes nocturnes notamment). L'examen des différents types d'insulines rapides utilisés dans le décours de l'étude ainsi que des doses journalières administrées a également été réalisé. Une échelle (graduée de 1 à 10) a été utilisée pour évaluer la satisfaction du patient avec son nouveau traitement à base d'insuline détémir. Toute manifestation indésirable était notifiée et l'usage de l'insuline détémir devait être stoppé si le médecin jugeait qu'un effet délétère attribuable au traitement était observé.

Dans cette étude ouverte, le critère d'évaluation primaire est la sécurité de l'insuline détémir telle qu'elle est employée en routine clinique : recherche d'effets secondaires propres à la molécule ainsi que survenue d'épisodes hypoglycémiques majeurs. Les critères dits secondaires correspondent à l'évaluation des effets bénéfiques de l'insuline détémir proposée dans une prise en charge habituelle : évolution de l' HbA_{1c} , moyennes glycémiques à jeun, variabilité de la glycémie à jeun ainsi que survenue des épisodes hypoglycémiques (surtout nocturnes).

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Les données démographiques des patients diabétiques de type 1 inclus dans la cohorte belge de PREDICTIVE se résument comme suit : 55% d'hommes, âge moyen de 45 ans, durée moyenne de diabète de 18 années, IMC de 26,1 kg/m^2 pour les hommes et 25,5 kg/m^2 pour les femmes, dose d'insuline basale de 0,33 UI/kg/jour, dose d'insuline rapide de 0,41 UI/kg/jour et HbA_{1c} moyenne de $8,3 \pm 1,2\%$ (valeurs normales : 4-6 %). L'insuline lente préalable à l'instauration de la détémir était de la glargine (Lantus®) dans 78% des cas et de la NPH dans 22% des cas. Deux injections d'insuline basale étaient réalisées chez 20% des patients sous NPH et 11% des patients sous glargine. A l'inclusion, le taux d' HbA_{1c} était légèrement meilleur (8%) chez les patients initialement sous NPH par rapport à ceux sous glargine (8,4%) : ceci pourrait

être expliqué par un biais de sélection puisqu'on peut imaginer que les patients bien contrôlés par la glargine n'ont pas été inclus dans l'étude. En effet, sur base du questionnaire à l'inclusion des patients, les diabétologues souhaitaient introduire l'insuline détémir afin d'améliorer l'équilibration du diabète dans 69% des cas, réduire les variabilités glycémiques dans 62% des cas et diminuer le risque hypoglycémique dans 47% des cas.

RÉSULTATS

Le critère d'évaluation primaire relatif à la sécurité de l'insuline détémir dans la pratique clinique a permis de démontrer une moindre incidence des épisodes hypoglycémiques mineurs et majeurs. Le nombre moyen d'épisodes hypoglycémiques rapportés dans les 4 semaines préalables à la visite (inclusion, 12 et 26 semaines) a diminué si on compare les données à la fin de l'étude avec celles obtenues à l'inclusion. Il a été calculé que le nombre d'hypoglycémies (de tout type) par année-patient est passé de 65,2 à 39,4 chez les patients pour qui l'insuline NPH avait été remplacée par la détémir; ce chiffre passe de 102,6 à 58,7 chez ceux qui sont passés de l'insuline glargine à la détémir (différences significatives sur le plan statistique, $p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement). En tenant compte uniquement des épisodes hypoglycémiques rapportés comme majeurs, on remarque que le nombre de 3,6 épisodes d'hypoglycémie sévère par année-patient tombe à 0,3 lorsqu'on substitue l'insuline NPH par la détémir ($p < 0,01$). La même tendance est observée lors du remplacement de la glargine par la détémir puisque le taux passe de 3,3 à 1,9, sans que cette différence n'atteigne cependant le seuil de la signification statistique (Tableau I).

A la fin de l'étude, quelques effets indésirables, plutôt anodins, ont été rapportés chez 6 patients (réaction locale au site d'injection, maux de tête ou crampes); tous ont été résolus spontanément.

Sur le plan de l'équilibration glycémique, les valeurs moyennes d' HbA_{1c} n'ont pas subi de modifications significatives au cours du suivi, aussi bien dans la cohorte entière que dans les deux sous-groupes préalablement traités par NPH ou par glargine. Par contre, il a été observé une diminution des valeurs moyennes de glycémie à jeun lorsque l'insuline détémir a été initiée, surtout chez les patients préalablement traités par la NPH, avec une glycémie moyenne à jeun passant de 172 ± 54 à 143 ± 43 mg/dl, $p = 0,004$. Cette différence n'était pas significative

TABLEAU I. COMPARAISON DES PARAMÈTRES D'ÉVALUATION À L'INCLUSION ET APRÈS 6 MOIS DE TRAITEMENT PAR INSULINE DÉTÉMIR. LES RÉSULTATS SONT PRÉSENTÉS DANS LES DEUX SOUS-GROUPES TRAITÉS AU DÉPART PAR INSULINE NPH OU PAR INSULINE GLARGINE. NS : NON SIGNIFICATIF.

		Inclusion (avant détémir)	6 mois (sous détémir)	Signification statistique (p)
HbA _{1c} (%)	NPH	8	8	NS
	glargine	8,4	8,5	NS
Poids (kg)	NPH	72,9	72,9	NS
	glargine	75,2	74,6	NS
Moyenne glycémies à jeun (mg/dl)	NPH	173	163	p<0,001
	glargine	168	143	NS
Variabilité glycémique à jeun (mg/dl)	NPH	57,3	50,7	NS
	glargine	71,7	59,5	p<0,0001
Nombre d'hypoglycémies (par année-patient)	NPH	65,2	39,4	p<0,01
	glargine	102,6	58,7	p<0,0001
Episodes d'hypoglycémie sévère (par année-patient)	NPH	3,6	0,3	p<0,01
	glargine	3,3	1,9	NS
Echelle de satisfaction : 1 (très mécontent) à 10 (très satisfait)	NPH	6,0	7,8	p<0,0001
	glargine	6,4	7,1	p<0,0001

pour les patients qui bénéficiaient de l'insuline glargine à l'inclusion (diminution de 170 ± 48 à 162 ± 46 mg/dl, NS). De manière intéressante, la variabilité des glycémies à jeun (évaluées par les écarts-type de 6 mesures glycémiques) était moindre avec la mise en route du traitement par insuline détémir, avec une diminution des valeurs de 12 ± 35 mg/dl à la fin de l'étude par rapport à l'inclusion ($p < 0,0001$).

Dans la cohorte belge de PREDICTIVE, il a été observé que les doses totales d'insuline ont été augmentées de manière globale au cours du suivi (de $0,74 \pm 0,28$ à $0,82 \pm 0,14$ U/kg/jour, $p < 0,0001$). Les doses d'insuline détémir ($0,36$ versus $0,33$ U/kg/jour, $p < 0,0001$) ainsi que celles des insulines rapides ($0,43$ versus $0,41$ U/kg/jour, $p < 0,0001$) sont légèrement mais significativement plus élevées 6 mois après l'inclusion. Cette augmentation des doses d'insuline a surtout été objectivée lors du remplacement de la glargine par l'insuline détémir, principalement lorsque cette dernière était administrée en deux fois, matin et soir. Signalons, à ce propos, que le pourcentage de patients recevant 2 injections quotidiennes d'insuline détémir est passé de 14% à l'inclusion à 24% en fin d'étude.

L'évolution du poids des patients a été bien analysée car il s'agit souvent d'un élément limitant dans la prise en charge des patients diabétiques (mais sans doute davantage chez les patients diabétiques de type 2 que chez ceux de type 1) (14). Malgré une augmentation significative des doses d'insuline, il n'a été observé aucune évolution sur le plan pondéral au cours du suivi

($74,0 \pm 14,8$ kg à l'inclusion, $74,2 \pm 14,9$ kg à 12 semaines et $74,5 \pm 14,6$ à 26 semaines, NS).

Enfin, les échelles de satisfaction relatives à l'introduction de l'insuline détémir ont révélé une augmentation significative ($p < 0,0001$), reflétant ainsi un sentiment plutôt favorable vis-à-vis de l'usage de cette insuline : les échelles ont progressivement augmenté de $6,3 \pm 1,5$ à l'inclusion à $6,9 \pm 1,9$ à 12 semaines puis $7,2 \pm 1,6$ à 26 semaines ($p < 0,0001$). Cette amélioration du taux de satisfaction était observé surtout chez les patients traités préalablement avec l'insuline NPH.

DISCUSSION

La grande étude observationnelle PREDICTIVE, avec un suivi de 40.000 patients diabétiques de type 1 et de type 2, a comme objectif d'évaluer les effets favorables (ou pas) de l'insuline détémir utilisée comme insuline basale en routine clinique (15). Plus de 20 pays ont participé à cette étude. Les données relatives aux 232 patients diabétiques de type 1 recrutés en Belgique sont intéressantes car elles reflètent la réalité dite «de terrain» dans notre pays (16). En effet, un élément (négatif) souvent mis en avant lors de l'interprétation de grandes études en diabétologie consiste à dire qu'il s'agit de cohortes dites «idéales» (critères d'inclusion et d'exclusion parfois très différents de la population diabétique tout venant). De plus, le suivi proposé dans certaines études, comme dans le DCCT (2), en termes de fréquence des visites, intensité de l'autosurveillance glycémique, recours

à des contacts téléphoniques réguliers avec les patients..., est souvent difficile, voire impossible à proposer dans une pratique médicale telle qu'elle est réalisable dans notre pays. Tenant compte de ces éléments, les études observationnelles, même si, par définition, elles ne sont pas contrôlées et donc plus sujettes à caution, sont informatives pour les cliniciens car ce qu'il en ressort correspond parfois mieux au vécu quotidien des médecins et, surtout, des patients.

Le critère d'évaluation primaire de PREDICTIVE est la sécurité d'emploi de l'insuline détémir. Il ressort de cette étude qu'aucun problème particulier ne doit être redouté à l'initiation de ce traitement. Les quelques désagréments rapportés sur 6 mois, chez 6 patients, ressemblent à des effets marginaux, potentiellement non en rapport direct avec l'emploi de l'insuline détémir (hormis les éventuelles réactions minimales au site d'injection). La tolérance et la satisfaction qui en découlent sont excellentes chez les patients diabétiques de type 1 inclus dans l'étude et tous traités par un schéma basal-bolus. La satisfaction exprimée par les patients est sans doute à mettre en rapport avec l'intérêt de l'insuline détémir par rapport aux phénomènes hypoglycémiques. Cette réduction des épisodes hypoglycémiques (totaux, majeurs et nocturnes) a été objectivée dans plusieurs autres études contrôlées incluant des patients diabétiques de type 1 et de type 2 traités par insuline détémir (17, 18), ainsi que résumé dans deux revues récentes (11, 12). L'analyse de la cohorte belge de PREDICTIVE indique que, dans cette population, le risque d'hypoglycémie est diminué avec l'utilisation de l'insuline détémir, non seulement chez les patients qui recevaient l'insuline basale NPH au préalable, mais également chez les patients traités par glargine à l'inclusion. Ceci peut paraître surprenant car une réduction des épisodes hypoglycémiques avait déjà été clairement démontrée avec l'insuline glargine, également plus intéressante de ce point de vue que l'insuline NPH (19). Ainsi que déjà mentionné, un biais de sélection est néanmoins probable dans PREDICTIVE puisqu'on peut estimer que seuls les patients chez qui l'insuline glargine ne donnait pas satisfaction (au diabétologue, voire au patient, notamment en termes de risque hypoglycémique) ont été inclus dans l'essai et placés sous insuline détémir. Les études comparant directement ces deux insulines (glargine et détémir) ne sont pas nombreuses, mais une publication récente a aussi rapporté un moindre risque hypoglycémique avec la détémir, en comparaison avec la glargine, chez des patients diabétiques de type 1 traités par un schéma basal-

bolus intensif (20). Il est intéressant de signaler que cette réduction des phénomènes hypoglycémiques telle que celle décrite dans la cohorte belge de PREDICTIVE est observée alors que les doses totales d'insuline (lente et rapide) ont augmenté au cours de l'étude, de même que le nombre de patients traités par 2 injections quotidiennes d'insuline détémir. La nécessité d'augmenter quelque peu les doses d'insuline détémir par comparaison à celles utilisées avec l'insuline NPH ou l'insuline glargine est un phénomène fréquemment observé en routine clinique. Il a également été observé dans les essais cliniques contrôlés, dans le diabète de type 1 (20) et dans le diabète de type 2 (21), surtout lorsque l'insuline détémir est utilisée en deux injections d'insuline par jour pour mieux couvrir les 24 heures. Cette différence s'explique sans doute par les modifications chimiques de l'insuline détémir et sa liaison à l'albumine. Néanmoins, cette constatation quant aux doses souvent plus élevées ne se traduit pas par une augmentation des épisodes hypoglycémiques (que du contraire) ou du poids. Ceci est confirmé dans PREDICTIVE, aussi bien dans la cohorte belge chez des patients diabétiques de type 1 que dans d'autres pays chez des patients diabétiques de type 1 (22) ou de type 2 (23, 24).

Une certaine déception, voire une frustration, est fréquemment ressentie par les cliniciens lorsque les études menées chez les patients diabétiques ne parviennent pas à démontrer l'influence favorable d'une intervention sur le taux d'HbA_{1c}. En effet, il est toujours souhaitable d'améliorer cette valeur chez les patients diabétiques insuffisamment équilibrés car leur risque de développer les complications en dépend, que ce soit pour les phénomènes en rapport avec la microangiopathie ou la macroangiopathie (2-4). PREDICTIVE n'a pas montré d'amélioration de cette valeur d'HbA_{1c} en utilisant l'insuline détémir. Ceci n'est pas réellement une surprise puisque, très tôt dès la publication des premières études se rapportant à l'utilisation des analogues de l'insuline (rapides ou lents), il a été observé des effets favorables minimales ou absents pour ce critère d'évaluation (7). Il faut aussi remarquer que, contrairement à ce qui avait été testé dans certains essais cliniques contrôlés de type «*treat-to-target*» où une diminution significative du taux d'HbA_{1c} avait pu être objectivée (25), aucun schéma de titration forcée n'était imposé aux diabétologues participant à l'étude PREDICTIVE. Ceci pourrait expliquer l'absence d'effet favorable sur le taux d'HbA_{1c} six mois après l'introduction de l'insuline détémir. Il faut aussi rappeler que le suivi proposé n'était pas particu-

lièrement intensif puisque les sujets sélectionnés pour le changement d'insuline n'étaient revus systématiquement qu'après 12 et 24 semaines. Enfin, fait intéressant, il faut remarquer également une amélioration significative de la glycémie à jeun malgré une valeur d'HbA_{1c} qui est restée stable : ceci pourrait laisser sous-entendre que les glycémies post-prandiales étaient moins satisfaisantes et l'adaptation des doses d'insuline rapide peut-être insuffisante.

L'usage des analogues de l'insuline a mis en évidence un avantage, important également, autre qu'une amélioration spectaculaire du taux d'HbA_{1c} : une meilleure qualité de vie pour les patients. La réduction du risque des épisodes hypoglycémiques totaux, nocturnes et/ou dits majeurs, n'est certainement pas un critère d'évaluation dénué d'intérêt pour les patients. L'absence de prise de poids malgré un changement ou une intensification de traitement est également un élément important. Enfin, les variabilités glycémiques, parfois majeures et souvent inexplicables, qui caractérisent le diabète de type 1 constituent un point négatif fréquemment relevé par les patients. Les résultats de PREDICTIVE montrent une moindre variabilité de la glycémie à jeun avec l'insuline détémir, ce qui confirme les résultats obtenus dans des essais cliniques contrôlés (18, 26, 27). Les inconvénients, interrogations et craintes que ces variations glycémiques suscitent empiètent souvent, de manière importante, sur leur qualité de vie. L'introduction de l'insuline détémir dans PREDICTIVE a permis d'observer des avantages significatifs tant en termes de réduction de variabilité glycémique qu'en termes d'amélioration de la qualité de vie des patients et ce, au fil des semaines de l'étude.

CONCLUSION

La cohorte belge de l'étude PREDICTIVE a permis d'étudier le remplacement d'une insuline lente, de type NPH ou glargine, par l'insuline détémir chez 232 patients diabétiques de type 1 traités par un schéma basal-bolus classique. Cette étude ouverte avait comme objectif d'évaluer l'insuline détémir dans un usage dit de routine. En effet, une liberté importante était laissée aux diabétologues participants puisqu'aucune obligation n'était imposée en termes de choix d'insuline (pour les insulines rapides), posologie ou schéma de titration. Dans ces conditions, l'insuline détémir a montré une excellente sécurité d'emploi ainsi qu'un score de satisfaction plus élevé exprimé par les patients. Les résultats favorables sur le risque hypoglycémique,

la glycémie à jeun, la variabilité glycémique à jeun et le poids sont par ailleurs en accord avec les données obtenues dans plusieurs essais cliniques contrôlés et dans d'autres populations participant à PREDICTIVE dans d'autres pays. Le manque d'efficacité en termes de réduction d'HbA_{1c} doit cependant être souligné car il est probable que les éléments favorables décrits ci-dessus ne soient pas suffisants pour mieux protéger les patients (mal équilibrés dès l'inclusion dans cette étude) contre les différentes complications de la maladie. Une stratégie plus agressive (de type «treat-to-target») devrait probablement être proposée et devrait être facilitée par les qualités observées avec l'insuline détémir dans PREDICTIVE à savoir une diminution de la variabilité glycémique, une réduction du risque hypoglycémique en particulier nocturne et une absence de prise de poids. Des études à plus long terme devront confirmer et compléter les données obtenues dans la cohorte belge de PREDICTIVE. Par ailleurs, les résultats de l'étude internationale complète sont attendus avec intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bloomgarden Z.— Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 230-238.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.— Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 381-389.
4. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.— Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2643-2653.
5. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 329-334.
6. Bott S, Bott U, Berger M, et al.— Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*, 1997, **40**, 926-932.
7. Hirsch I.— Insulin analogues. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 174-183.
8. Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
9. Radermecker RP, Scheen AJ.— L'insuline biphasique 50 (Novomix® 50). *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 688-692.
10. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Le médicament du mois : l'insuline détémir (Levemir®). *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 814-819.

11. Philips JC, Scheen AJ.— Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*, 2006, **2**, 277-283.
12. Morales J.— Defining the role of insulin detemir in basal insulin therapy. *Drugs*, 2007, **67**, 2557-2584.
13. Devries JH, Nattrass M, Pieber TR.— Refining basal insulin therapy : what have we learned in the age of analogues ? *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, **23**, 441-454.
14. Bush MA.— Intensive diabetes therapy and body weight : focus on insulin detemir. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, **36**, 33-44.
15. Lüddecke H, Sreenan S, Aczel S, et al.— PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**, 428-434.
16. Preumont V, Buyschaert M.— Safety and efficacy of insulin detemir in routine clinical practice : a 26-week follow-up in type 1 diabetic patients from the Belgian PREDICTIVE cohort. *Acta Clin Belg*, 2009, **64**, 49-55.
17. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al.— Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1081-1087.
18. Kølendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, et al.— Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in type 1 diabetes. *Diabetic Med*, 2006, **23**, 729-735.
19. Wang F, Carabino JM, Vergara CM.— Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther*, 2003, **25**, 1541-1577.
20. Pieber T, Treichel H, Hompesch B, et al.— Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabetic Med*, 2007, **25**, 635-642.
21. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al.— A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2008, **51**, 408-416.
22. Dornhorst A, Luddeke H, Honka M, et al.— Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 diabetes patients : 14-week data from the European cohort of the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 369-376.
23. Dornhorst A, Luddeke H, Sreenan S, et al.— Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract*, 2008, **62**, 659-665.
24. Fajardo Montanana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M.— Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients : the PREDICTIVE BMI trial. *Diabet Med*, 2008, **25**, 916-923.
25. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A.— Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals : a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabetic Med*, 2008, **25**, 442-449.
26. Wutte A, Plank J, Bodenlenz M, et al.— Proportional dose-response relationship and lower within-patient variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, **115**, 461-467.
27. Heise T, Nosek L, Biilmann Rønn 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.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr JC Philips, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège 4000 Liège, Belgique.