

L'insulinothérapie par voie inhalée (Exubera®), une révolution ?

The inhaled human insulin (Exubera®) : a revolution ?

J.C. Daubresse¹ et J. Sternon²

¹Service d'Endocrinologie, C.H.U. de Charleroi

²Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

Le traitement du diabète de type 2 évolue généralement palier par palier pour finalement aboutir à l'insulinothérapie. Cette dernière étape est franchie avec beaucoup de retard dans la plupart des cas et on sait que les nombreuses années passées avec un contrôle métabolique insuffisant vont entraîner une augmentation des complications micro- et macro-angiopathiques. Le retard pour passer à l'insuline est lié à la fois à la peur de l'insuline, à la crainte de la piqûre et à un manque d'initiative des praticiens. Toute méthode qui favoriserait le recours plus rapide à l'insuline est la bienvenue et c'est le cas avec l'insuline administrée par voie transpulmonaire. Si on respecte les indications et les contre-indications de l'insuline inhalée, il s'agit d'une méthode élégante et efficace d'administration de l'insuline avant les repas. Les résultats cliniques à près de 4 ans montrent que les risques thérapeutiques sont faibles par rapport aux avantages. Actuellement, il n'y a pas eu d'étude coût/bénéfice et le surcoût de ce type d'insulinisation risque d'en retarder l'usage.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 493-7

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a step by step process which, at the end, leads to insulin injections. This last step is accomplished in many cases with great delay which increases the risk of micro- and macro-vascular complications.

Patients are often reluctant to accept insulin injections and clinicians frequently postpone insulin prescription for many reasons.

Any method which could favour more insulin initiation is welcome and this is the case with inhaled insulin.

Efficacy has been demonstrated in type 2 and type 1 patients as well as safety if indications are strictly followed by patients and physicians.

Long-term results (about 4 years) have been published, indicating efficacy and safety.

At the present time, no cost/benefit study has been published and the extra cost of such a treatment will probably retard its clinical application.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 493-7

Key words : inhaled human insulin, efficacy, safety, questions on hold

INTRODUCTION

Le diabète de type 2, appelé auparavant, par erreur, diabète non insulino-dépendant, évolue avec le temps vers une diminution progressive des possibilités sécrétoires des cellules β -de Langerhans et nécessitera quasiment toujours le recours à l'insuline, si on veut garder l'objectif du contrôle glycémique optimal, c'est-à-dire d'avoir une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) en dessous de 7 %. D'abord pris en charge par les mesures hygiéno-diététiques habituelles, le diabétique de type 2 se verra rapidement obligé d'avoir recours aux anti-diabétiques oraux (ADO). Il s'agit là de deux grandes classes thérapeutiques : les insulino-sensibilisateurs (metformine et glitazones) et les insulino-sécréteurs (sulfonylurées et glinides). A côté de ces deux grandes classes thérapeutiques, se situe l'acarbose (Glucobay®) qui agit sur l'absorption intestinale des sucres.

La stratégie thérapeutique habituelle est de proposer d'abord un médicament, souvent la metformine comme premier choix et puis d'associer un deuxième voire un troisième anti-diabétique oral. C'est le principe de l'escalade thérapeutique qui débouche finalement sur l'insulinothérapie seule ou plus souvent associée aux ADO.

Idéalement, les différents échelons de l'escalade thérapeutique doivent être franchis rapidement de 3 mois en 3 mois si l'objectif des 7 % d'Hb glyquée n'est pas atteint, mais il n'en est pas souvent ainsi dans la pratique. La plupart des patients restent de nombreux mois, voire des années, avec des hémoglobines glyquées au-delà des 7 % car ils sont réticents à recourir à l'insuline.

Il y a, pour expliquer ce retard, plusieurs facteurs : des facteurs " patients " et des facteurs " praticiens ". Parmi les facteurs " patients ", il y a certainement des diabétiques qui refusent systématiquement l'insulinothérapie jusqu'au moment où un coma hyperosmolaire les acculera aux injections qu'ils ont jusque-là refusées. La crainte de grossir est également un facteur important qui se fait sentir surtout chez les femmes et il est important de faire comprendre aux patientes que, le plus souvent, l'insuline fait simplement reprendre les kilos perdus au cours du déséquilibre de la maladie et de la glycosurie massive. La crainte des piqûres existe aussi mais prend rarement un tour sévère. En effet, avec les seringues et les aiguilles modernes ou les stylos piqueurs, la douleur

d'injection et les difficultés de préparer sa dose sont à mettre au passé. Pour les rares patients qui sont en incapacité pathologique de se piquer, il existe des systèmes automatiques comme le Penmate® (Novo Nordisk). Malgré toutes ces avancées thérapeutiques, le passage à l'insuline est retardé et le patient reste de nombreuses années soumis à des perturbations métaboliques comme l'hyperglycémie prolongée et les dyslipidémies, qui augmentent considérablement le risque de complications de macro- et de micro-angiopathies.

Ainsi pour éviter les injections mais garder les avantages de l'insulinothérapie, l'industrie s'est dépensée en trésor d'imagination : insuline orale^{1,2}, par voie nasale³, par voie rectale, insuline injectée au moyen d'un pistolet sous-pression et plus récemment, insuline inhalée. L'insuline administrée par voie orale pose problèmes puisque les enzymes intestinaux détruisent l'insuline et l'usage de suppositoires n'est certainement pas le plus facile ni le plus élégant. L'insuline par voie intra-nasale a connu un moment de succès mais il faut l'associer avec un certain nombre de produits pour assurer une bonne absorption. Ces produits sont irritants à la longue et cette voie d'administration a été rapidement abandonnée.

L'inhalation d'insuline fait partie d'un vieux rêve puisque déjà en 1925, Gansslen y pensait⁴. Au fil des années, les firmes pharmaceutiques productrices d'insuline se sont associées avec des sociétés technologiques pour développer différents outils permettant d'administrer l'insuline par voie transpulmonaire⁵⁻⁹.

Le Tableau résume les différents moyens disponibles à l'heure actuelle.

Le système Exubera® est probablement la technique la plus avancée actuellement et elle est, en tout cas, acceptée par la FDA et par l'EMEA, agences américaine et européenne qui accordent l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments. Exubera® a été développée par la firme Pfizer associée à Sanofi-Aventis et avec l'aide de la firme Nektar Therapeutics. L'insuline est administrée sous forme d'une fine poudre sèche constituée de particules dont le diamètre est inférieur à 5 microns. La firme Novo Nordisk n'est pas en reste puisqu'elle a développé en collaboration avec Aradigm Corporation, le système AERx® qui utilise ici un aérosol liquide¹⁰. Lilly s'est associée avec la société Akermes pour fabriquer Air®

Tableau : Les modalités d'administration de l'insuline inhalée.

Spécialités	Formulation	Stade de développement	Sociétés
Exubera®	Particules de poudre	Accepté par FDA et EMEA	Pfizer/Sanofi-Aventis
AERx®	Aérosol liquide	En phase III	Aradigm/Novo Nordisk
Air®	Grosses particules	En phase III	Lilly/Akermes
Techonosphere®	Poudre sèche	En phase II	Mannkind

qui utilise des particules d'insuline poreuses dont le diamètre se situe entre 5 et 30 microns. Enfin, le système de délivrance de l'insuline par Technosphere®, sous forme de poudre sèche, a été mis au point par la firme Mannkind.

L'Exubera® a fait l'objet de présentations au Congrès de l'*American Diabetes Association* (ADA) en juin dernier et encore plus récemment, à Copenhague, au Congrès de l'Association Européenne du Diabète (EASD). On pouvait, à ce congrès, utiliser le matériel d'administration pour se rendre compte exactement de la façon d'administrer l'insuline en inhalation. Le matériel utilisé par Novo Nordisk et par Lilly est actuellement en phase III et le système Technosphere est en phase II.

PHARMACOCINETIQUE

Après inhalation, 30 % de la poudre d'insuline demeurent dans l'inhalateur et le blister, 28 % se déposent dans l'oropharynx, 10 % dans les voies aériennes et 40 % atteignent le parenchyme pulmonaire.

La biodisponibilité est de l'ordre de 10 %.

L'action hypoglycémiant débute dès la 32^{ème} minute, plus rapidement que l'insuline lispro (41 minutes) et que l'insuline rapide ordinaire (48 minutes).

Quant à la durée d'action de l'insuline inhalée, elle est de 387 minutes, soit plus longtemps que l'insuline lispro (313 minutes) mais moins longtemps que l'insuline rapide (415 minutes).

EXUBERA® : LE DOSSIER BLANC

Exubera® a été acceptée par la FDA et l'EMEA comme possibilité thérapeutique dans le diabète de type 1 et de type 2 chez les adultes.

En règle générale, les études publiées jusqu'à présent montrent que l'Exubera® a une efficacité comparable à celle de l'insuline administrée par voie sous-cutanée sur le contrôle glycémique. Comme avec les injections d'insuline, des anticorps anti-insuline apparaissent mais plus fréquemment et à des taux plus élevés que ce que l'on observe par voie sous-cutanée. Cependant, après 2 ans, il n'y a pas d'effet significatif sur les besoins en insuline au long cours ni sur le contrôle glycémique ni sur la fonction pulmonaire¹¹⁻¹².

Administration chez le diabétique de type 2

Dès 2001, une étude pilote réalisée chez un petit nombre de patients rapportait une supériorité d'un schéma associant l'insuline inhalée avant chaque repas à une injection sous-cutanée d'insuline Retard au coucher par rapport à un schéma classique de 2 à 3 injections d'un mélange d'insuline rapide et NPH¹³.

Plus récemment, Hollander *et al* ont confirmé, à plus large échelle, l'efficacité de l'Exubera® associée à une insuline Retard sans toutefois démontrer une supériorité par rapport au schéma classique¹⁵.

Administrée en monothérapie, l'insuline inhalée s'est avérée légèrement plus efficace en termes d'hémoglobine glyquée que la rosiglitazone (Avandia®) chez des patients insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques¹⁴.

Substituée ou combinée à une bithérapie orale inefficace, elle permet de réduire l'hémoglobine glyquée de 1,4 à 1,9 %²¹.

En cas d'échec d'une monothérapie par metformine (Glucophage®) ou glibenclamide (Euglucon®), l'adjonction d'Exubera® est aussi efficace que celle d'un deuxième anti-diabétique oral si, au départ, l'HbA_{1c} est < 9,5 % et un peu plus efficace en cas de déséquilibre sévère avec HbA_{1c} > 9,5 %^{22,23}.

Administration chez le diabétique de type 1

Dans ce type de diabète, la sécrétion d'insuline est fortement diminuée voire inexistante. Les patients sont traités par des schémas insuliniques comportant 3 à 4 injections. Le patient se voit proposer l'insuline inhalée à la place des injections pré-prandiales et pour les corrections en cas d'hyperglycémie anormale. La cinétique de l'insuline inhalée se situe entre l'insuline rapide et l'insuline ultra rapide. Elle agit plus vite que l'insuline rapide ordinaire et plus longtemps que l'ultra rapide comme la lispro (Humalog®) ou l'aspart (Novorapid®).

Plusieurs études cliniques ont comparé des sujets qui étaient sous schéma basal-prandial classique avec des patients qui recevaient Exubera® en remplacement de l'insuline rapide. Le contrôle métabolique s'est avéré comparable en termes d'hémoglobine glyquée et de pourcentage de patients atteignant une HbA_{1c} < 7 %¹⁶⁻¹⁸.

Sous Exubera®, on a également noté une amélioration de la glycémie matinale et il n'y a pas d'explication à ce phénomène, sinon peut-être une prolongation de l'action de l'insuline inhalée du fait de l'existence d'anticorps anti-insuline.

* * *

Que ce soit dans le diabète de type 1 ou de type 2, les indices de satisfaction des patients sont meilleurs avec l'insuline inhalée qu'avec l'insuline injectée. C'est vrai, en particulier, pour la facilité d'administration, le confort et la flexibilité du traitement par rapport aux repas. Cappelieri *et al* ont montré que les patients traités par piqûres souhaitaient passer aux inhalations et que ceux qui avaient d'abord été traités par inhalation, souhaitaient conserver ce type d'administration¹⁹.

Une revue de la *Cochrane* a confirmé que même si la qualité du contrôle métabolique était comparable, les patients qui reçoivent l'insuline inhalée ont une meilleure qualité de vie que les sujets qui recevaient des injections²⁰.

EXUBERA® : LE DOSSIER NOIR

Diverses précautions d'emploi

L'inhalation doit être lente et régulière par un embout buccal, suivie d'une apnée de 5 secondes puis d'une expiration normale. Le patient ne doit pas être fumeur ou avoir arrêté de fumer depuis moins de 6 mois. Il ne peut pas non plus s'administrer un bronchodilatateur en raison des risques accrus d'hypoglycémie.

La posologie quotidienne de départ est de 0,15 mg/kg à répartir en 3 prises quotidiennes avant les repas. Il existe une équivalence approximative de 1 mg d'insuline inhalée avec 3 UI d'insuline sous-cutanée d'action rapide et une équivalence de 3 mg d'insuline inhalée avec 8 UI.

L'ajustement posologique est classique ; il se réalisera selon la composition des repas, les valeurs des glycémies pré-prandiales et les efforts physiques prévus.

Les contre-indications

- La consommation de tabac durant les 6 derniers mois, menace d'hypoglycémie.
- Les pathologies pulmonaires, en particulier l'asthme grave, instable, non contrôlé et la BPCO au stade III ou IV (selon la classification de Gold).

Les situations d'allergie à l'insuline nécessitent une prise en charge particulière (désensibilisation, évitement de l'excipient en cause) et ne représentent pas une contre-indication. Il en est de même pour les hypoglycémies qui sont inévitables si l'on veut atteindre les objectifs recommandés par les experts, à savoir une HbA_{1c} < 7 %, voire à 6,5 %.

Les recommandations

Les **recommandations de non-prescription** par manque d'étude concernent une large frange de la population diabétique : les enfants et adolescents, la grossesse, après 75 ans, en cas d'insuffisance cardiaque et d'œdème pulmonaire, d'insuffisance respiratoire marquée, d'insuffisance rénale ou hépatique.

La **pratique d'une spirométrie** est recommandée avant l'administration d'insuline inhalée, puis après 6 mois, enfin annuellement.

Les **recommandations de retrait** sont d'application en cas de diminution du VEMS de plus de

20 %, ainsi qu'en cas de reprise du tabagisme ou de bronchospasme.

Les interactions

Les interactions spécifiques de l'insuline inhalée se limitent à la **majoration** de l'effet hypoglycémiant par le tabac et les bronchodilatateurs qui augmentent la vitesse et l'amplitude de l'absorption.

Les effets indésirables

- Très fréquents (> 1/10) : toux sèche peu de temps après l'inhalation, nécessitant l'arrêt du traitement chez 1 % des patients.
- Fréquents (> 1/100 mais < 1/10) : dyspnée et toux productive.
- Peu fréquents (> 1/1.000 mais < 1/100) : épistaxis, bronchospasme, douleurs thoraciques non coronaires.

L'incidence de l'hypoglycémie est comparable à celle de l'insuline standard sous-cutanée.

* * *

En outre, on peut déplorer :

- Une diminution du VEMS de plus de 15 % chez 5 % des diabétiques de type 2.
- L'apparition d'anticorps anti-insuline plus fréquente et à des taux plus élevés qu'avec l'insuline humaine sous-cutanée, sans toutefois de signification clinique.
- Des réactions d'hypersensibilité parmi lesquelles une éruption généralisée, du bronchospasme, un œdème de Quincke, de l'hypotension, un choc.
- Les dimensions de l'inhalateur volumineux et encombrant, à l'opposé de l'inhalateur Air®.
- La faible biodisponibilité (≈ 10 %) de l'insuline administrée par voie inhalée avec, comme conséquence, une augmentation importante des doses, de la fréquence des inhalations et du coût.

Les questions en suspens

- Les incertitudes quant à la sécurité pulmonaire à long terme.
- L'amélioration du *design* de l'inhalateur.
- La relation entre la dose et la durée d'action, comme observée avec l'insuline sous-cutanée.
- La reproductibilité intra-individuelle de l'action de l'insuline inhalée, qui serait comparable avec celle de l'insuline sous-cutanée*.

CONCLUSIONS

Le diabétique de type 2, contrairement à l'ancien concept le considérant comme non insulino-indépendant, devient à la longue relativement insulino-pénique en raison de " l'épuisement " des cellules β du

* Fountein *et al* : Meeting Annuel de l'ADA, Washington (Poster et Abstract), 2006.

pancréas. Cela se traduit par l'échec progressif des hypoglycémisants oraux (même en trithérapie) à assurer un contrôle glycémique acceptable avec une Hb glyquée inférieure à 7 %.

Aujourd'hui, on ne peut que se réjouir de l'arrivée prochaine sur le marché d'une insuline humaine inhalée (Exubera®) d'action rapide, indiquée chez les non-fumeurs pour traiter l'adulte diabétique de type 1 et de type 2, indemne de pathologie broncho-pulmonaire²⁴.

Pouvoir échapper aux injections sous-cutanées répétitives est une performance remarquable qui ne peut que susciter l'intérêt à la fois des patients et du corps médical, à une double condition : un rapport efficacité/effets indésirables favorable (en particulier en ce qui concerne la tolérance pulmonaire et les risques d'hypoglycémie) et un coût acceptable.

La notion du coût thérapeutique devra se poser pour plusieurs raisons. D'abord le fait d'échapper aux injections va probablement augmenter le nombre de patients qui accepteront de passer à l'insulinothérapie. De plus, par rapport à l'insulinothérapie classique, le surcoût est évident en raison de la faible biodisponibilité de l'insuline inhalée.

Par ailleurs, on peut, en utilisant des modèles mathématiques, évaluer l'impact du meilleur contrôle métabolique sur le coût des complications à long terme. C'est ainsi que l'on pourra se faire une opinion sur le rapport coût/efficacité de l'insuline inhalée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clément S, Dandona P, Still JG, Kosutic G : Oral modified insulin (HIM2) in patients with type 1 diabetes mellitus : results from a phase I/II clinical trial. *Metabolism* 2004 ; 53 : 54-8
2. Guevara-Aguirre J : Spray insulin in treatment of type 2 diabetes. A comparison of efficacy of the oral spray insulin (oralin) with subcutaneous (SC) insulin a proof of concept study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 ; 20 : 472-8
3. Paquot N, Scheen A, Franchimont P, Lefebvre P : The intra-nasal administration of insulin induces significant hypoglycaemia and classical counterregulatory hormonal responses in normal man. *Diabetes Metab* 1988 ; 14 : 31-6
4. Gansslen M : Über inhalation von Insulin. *Klin Wochenschr* 1925 ; 4 : 71
5. Laube BL, Benedict GW, Dobs AS : Time to peak insulin level, relative bioavailability, and effect of site deposition of nebulized insulin in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Aerosol Med* 1998 ; 11 : 153-73
6. Brunner GA, Balent B, Ellmerer M *et al* : Dose-response relation of liquid aerosol inhaled insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 305-8
7. Perera AD, Kapitza C, Nosek L *et al* : Absorption and metabolic effect of inhaled insulin : inpatient variability after inhalation via the Aerodose insulin inhaler in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2276-81
8. Steiner S, Pflutzner A, Wilson BR, Harzer O, Heineman L, Rave K : Technosphere/Insulin : proof of concept study with a new insulin formulation for pulmonary delivery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002 ; 110 : 17-21
9. Pflutzner A, Mann SE, Steiner SS : Technosphere/Insulin : a new approach for effective delivery of human insulin via the pulmonary route. *Diabetes Technol Ther* 2002 ; 4 : 589-94

10. Hermansen K, Ronnema T, Petersen AH, Bellaire S, Adamson U : Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system : a 12-week proof-of-concept trial patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 162-7
11. Fineberg SE : Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 10 : 2004-29
12. Heise T, Bott S, Stephan JA *et al* : The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin : a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2161-9
13. Cefalu WT, Skyler JS, Dourides IA *et al* : Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 203-7
14. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT *et al*, for Exubera Phase III Study Group : Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise : a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1922-8
15. Hollander PA, Blonde L, Rowe R *et al* : Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera®) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 2356-62
16. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA *et al* : Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus : a randomized proof-of-concept study. *Lancet* 2001 ; 357 : 331-5
17. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL *et al*, for Exubera Phase III Study Group : Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera®) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes : results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 2622-7
18. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA : Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera®) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1318-23
19. Cappelleri JC, Cefalu WT, Rosenstock J, Kourides IA, Gerber RA : Treatment satisfaction in type 2 diabetes : A comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. *Clin Ther* 2002 ; 24 : 552-64
20. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S : Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 3 : CD003890
21. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ *et al* : Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 549-58
22. Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M, on behalf of the Exubera Phase III Study Group : An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with Glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on Metformin. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1818-25
23. Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M, on behalf of the Exubera Phase III Study Group : An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with Metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a Sulfonylurea. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1282-7
24. The Medical Letter – Inhaled Insulin (Exubera) 2006 ; 48 : 57-8

Correspondance et tirés à part :

J.C. DAUBRESSE
C.H.U. de Charleroi
Service d'Endocrinologie
Boulevard P. Janson 92
6000 Charleroi

Travail reçu le 5 octobre 2006 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} décembre 2006.