

L'insuline en inhalation

Bernard Deshaies et Nathalie Gauvin



**Vous voulez prescrire de l'insuline ?
Lisez ce qui suit !**

La commercialisation imminente de l'insuline en inhalation marque une percée importante dans l'histoire de ce médicament, dont le récit est digne d'Hollywood. Les premières tentatives d'administration de l'insuline par inhalation remontent aux années 1920. Cependant, jusqu'en 1980, il était impossible d'obtenir des concentrations sanguines efficaces. Il a fallu attendre la mise au point d'une insuline concentrée en poudre dont les particules sont bien absorbées. Approuvée par la FDA le 27 janvier 2006, Exubera (nom commercial américain) est la première insuline en inhalation sur le marché. Plusieurs autres sont actuellement en cours d'élaboration. Les produits se classent en deux catégories selon qu'ils sont en poudre sèche ou en aérosol. Le produit Exubera appartient à la première.

M. Bernard Deshaies est pharmacien au Centre de jour de diabète du Centre hospitalier régional de Trois-Rivières, au CSSS de Maskinongé et dans une pharmacie de quartier, à Trois-Rivières. La D^e Nathalie Gauvin, omnipraticienne, exerce à l'unité de médecine familiale du Centre hospitalier régional de Trois-Rivières.



**Quelques outils
pour vous aider à prescrire**

Le *tableau* compare l'insuline en inhalation et les insulines injectables. Exubera se présente dans un emballage-coque contenant une poudre sèche d'insuline. Le produit se conserve à la température de la pièce et est offert en deux doses, soit 1 mg et 3 mg. L'insuline doit être inhalée dix minutes avant les repas. Par la suite, les particules de un à trois microns de diamètre se déposent dans les alvéoles des poumons qui sont perméables aux macromolécules. Le médicament est ensuite absorbé par les capillaires. De 6 % à 10 % de l'insuline inhalée parvient à la circulation générale.

Le produit est indiqué dans le traitement du diabète de type 1 en association avec une insuline à action prolongée ainsi que dans celui de type 2 seul ou en association avec des hypoglycémifiants oraux ou une insuline à action prolongée.

L'efficacité de l'insuline en inhalation – mesurée par le taux de HbA_{1c} – semble comparable à celle de l'insuline sous-cutanée, tant chez les diabétiques de type 1 que de type 2. Lorsqu'on demande aux patients d'indiquer leur degré de satisfaction et de qualité de vie pour les deux types d'insuline, celle en inhalation semble plus appréciée.

Insuline en inhalation, insuline à action rapide et insuline à action très rapide

	Humalog (Insuline lispro)	NovoRapid (Insuline aspart)	Insuline à action rapide (Régulière ou Toronto)	Exubera (Poudre sèche d'insuline humaine)
État	Sans ordonnance	Sans ordonnance	Sans ordonnance	Approuvée aux États-Unis
	RAMQ : liste régulière	RAMQ : liste régulière	RAMQ : liste régulière	Pas encore approuvée au Canada
Fabricant	Eli Lilly	Novo Nordisk	Eli Lilly et Novo Nordisk	Pfizer
Début d'action	0–15 minutes	0–10 minutes	30 minutes	0–20 minutes
Pic	1–2 heures	1–3 heures	2–4 heures	1,5–2 heures
Durée d'action	3–4 heures	3–5 heures	6–8 heures	6 heures

La variabilité intra- et interindividuelle de l'effet d'Exubera se compare à celle de l'insuline humaine ordinaire injectée par voie sous-cutanée, tant chez les diabétiques de type 1 que de type 2. L'absorption de l'insuline en inhalation est indépendante de l'indice de masse corporelle (IMC), contrairement à l'absorption de l'insuline humaine sous-cutanée qui diminue lorsque l'IMC augmente.



Les pièges à éviter

...relativement au patient

À la perspective des injections, certains patients repoussent, parfois indûment, le passage des hypoglycémifiants oraux à l'insuline. Bien que l'insuline en inhalation puisse indéniablement améliorer la qualité de vie, il ne faut pas oublier qu'elle possède plusieurs effets indésirables de l'insuline en injection, notamment l'hypoglycémie et le gain de poids.

...relativement au produit

Comme 1 mg d'Exubera équivaut approximativement à trois unités d'insuline sous-cutanée et que 3 mg équivalent à environ huit unités, il faut éviter de remplacer une coque de 3 mg par trois coques de 1 mg.

Les patients ayant besoin de fortes doses d'insuline devront prendre de nombreuses inhalations pour obtenir l'équivalent d'une dose sous-cutanée.



Je fais une réaction, est-ce mon insuline ?

Les principaux effets indésirables d'Exubera sont l'hypoglycémie, la toux et la sécheresse buccale. Comme pour les autres formes, l'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline en inhalation. La toux, quant à elle, se manifeste habituellement peu après l'inhalation, mais son incidence tend à diminuer avec le temps.

Dans les études, l'insuline Exubera a causé une légère diminution de la fonction pulmonaire. Il est donc recommandé de faire des tests de fonction pulmonaire (spirométrie) avant le début du traitement, après six mois, puis tous les ans par la suite. Il faut souligner qu'une fonction pulmonaire réduite nuit à l'absorption de l'insuline.

Le tabac augmente de deux à cinq fois l'effet de

l'insuline en inhalation. Par conséquent, cette insuline ne doit pas être prescrite aux fumeurs ni aux patients qui ont fumé dans les six mois précédant le début du traitement. Par ailleurs, l'effet du tabagisme passif sur l'absorption n'est pas encore clair. Les études ont révélé une production accrue d'anticorps en réaction à l'insuline en inhalation comparativement à l'insuline injectée par voie sous-cutanée, mais cette réaction n'avait pas nui à la régulation de la glycémie, à la durée d'action de l'insuline ni au taux d'hypoglycémie. Les conséquences cliniques de cette découverte sont inconnues.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Certains médicaments en inhalation peuvent modifier l'absorption de l'insuline administrée aussi de cette façon. Par exemple, le salbutamol (Ventolin et autres) pris trente minutes avant l'insuline en inhalation augmente de 25 % à 50 % l'aire sous la courbe et les concentrations maximales d'insuline. Le risque d'hypoglycémie est alors considérable.

L'insuline Exubera est contre-indiquée chez les asthmatiques et chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Que se passe-t-il si le patient attrape le rhume ? Les études montrent que le risque d'hypoglycémie n'est pas plus élevé chez les patients prenant de l'insuline en inhalation comparativement à ceux qui utilisent la voie sous-cutanée. Le patient enrhumé devra donc suivre sa glycémie de plus près et, au besoin, ajuster sa dose d'insuline.



Et le prix ?

Aux États-Unis, l'insuline en inhalation coûte, en gros, trois fois plus cher que l'insuline à action rapide et deux fois plus que celle à action très rapide. Au moment de mettre sous presse, l'insuline en inhalation n'était pas encore approuvée au Canada.



Est-ce sur la liste ou pas ?

L'acceptation de ce produit par la RAMQ dépendra du prix auquel il sera commercialisé au Canada, la différence étant souvent substantielle entre les deux pays à cet égard. 🇨🇦

Lectures suggérées

- Chiasson JL, Desroches F, Gauthier L et coll. *Connaître son diabète... pour mieux vivre!* 5^e éd. Montréal : Éditions Rogers Media 2005.
- Exubera. Monographie américaine du produit consultée au www.exubera.com en juillet 2006.
- Insulin for oral inhalation (Exubera). *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2006 ; 22 (3) : 220308.
- Mandal TK. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005 ; 62 : 1359-64.



Ce que vous devez retenir...

- L'arrivée de l'insuline en inhalation sur le marché canadien est imminente. L'insuline en poudre sèche Exubera, de Pfizer, a été le premier produit approuvé aux États-Unis.
- Bien que l'insuline en inhalation puisse être utilisée tant chez les diabétiques de type 1 que chez ceux de type 2, le marché visé par les fabricants sera principalement celui des diabétiques de type 2 devant passer à l'insuline sous-cutanée. Il est à souhaiter que ce nouveau médicament facilite le passage à l'insuline chez les patients réticents aux injections et qui ont atteint la limite des hypoglycémiantes oraux.
- La commercialisation de l'insuline en inhalation a tardé en raison de ses effets sur la fonction pulmonaire et sur la production d'anticorps anti-insuline. Bien que cela ne semble pas avoir de conséquences cliniques, un suivi à long terme de ces deux éléments sera effectué.
- Comme 1 mg d'insuline Exubera équivaut approximativement à trois unités d'insuline sous-cutanée et que 3 mg équivalent à environ huit unités, il faut éviter de remplacer une coque de 3 mg par trois coques de 1 mg.
- Pour en savoir plus, consultez les sites suivants : www.exubera.com, www.diabetes.org et www.fda.gov
- L'effet du tabagisme passif sur l'absorption n'est pas encore clair.
- Le tabagisme augmente de deux à cinq fois l'effet de l'insuline en inhalation. Par conséquent, cette dernière ne doit pas être prescrite aux fumeurs ni aux patients qui ont fumé dans les six mois précédant le début du traitement.

Remerciements à M^{me} Marie-Noëlle Parenteau, pharmacienne au Centre de jour de diabète du CHRTR, et au D^r Dany Rioux pour leurs commentaires.



Congrès de formation médicale continue FMOQ

Février 2007

8 et 9 **Les soins palliatifs**
Hôtel Delta Québec, Québec

Mars 2007

15 et 16 **La gériatrie**
Hôtel Delta Montréal, Montréal

Avril 2007

19 et 20 **La santé des femmes**
Hôtel Delta Centre-Ville, Montréal

Mai 2007

10 et 11 **La thérapeutique**
Hôtel Sheraton Laval, Laval

Du 13 au 23 **La FMOQ sous d'autres cieux**
Tunisie

Juin 2007

7 et 8 **Pédiatrie-Adolescence**
Hôtel Delta Québec, Québec

Septembre 2007

20 et 21 **La neurologie**
Hôtel Delta Québec, Québec

Octobre 2007

18 et 19 **La dermatologie**
Centre Mont-Royal, Montréal