

Insuline inhalée et orale

Journée Romande du Diabète
Genève, 18 novembre 2006

Dr. Aileen Caulfield

Insuline: historique

1922 Première utilisation thérapeutique d'insuline



1924 production à large échelle d'insulines d'origine animale



1930 production d'insulines à durée d'action plus longue

1960 identification de séquence d'acide aminés de l'insuline humaine



Insuline: historique

- 1970-1980 conversion enzymatique d'insuline porcine en insuline humaine
- Production d'insulines analogues par modification séquence d'acides aminés
- A ce jour plus de 180 marques d'insuline injectables à travers le monde



Voies d'administration alternatives

- Tout a été essayé !
 1. Gouttes oculaires
 2. Voie rectale
 3. Transdermique
 4. Intra nasale
 5. Buccale ou sublinguale
 6. Gastro-intestinale (comprimés)
 7. Pulmonaire



Voie orale ou sublinguale

Avantages

- Accès aisé
- Bien vascularisé

Désavantages

- Flux salivaire
- Muqueuse buccale difficilement pénétrable

Voie orale ou sublinguale

- Oralin®
- Forme liquide d'insuline associée à promoteur d'absorption et propulseur de particules
- Pic d'action 25 min
- Efficacité pour contrôle post-prandial
- Problèmes: reproductibilité, tolérance, effet à long terme

Voie per-orale

Avantages

- Administration aisée



Désavantages et problèmes

- Dégradation dans l'estomac
- Digestion par enzymes intestinaux
- Ne passe pas la muqueuse intestinale

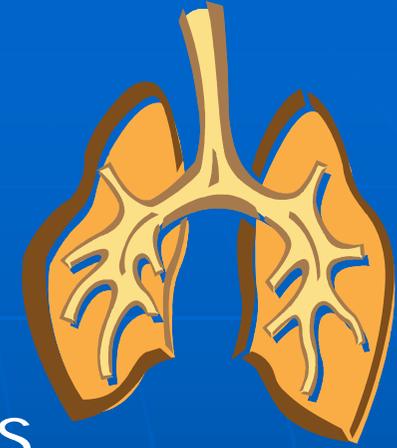
Voie per-orale (2)



Stratégies

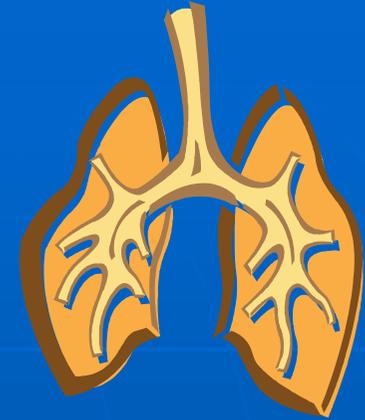
- Augmentation de solubilité (sels biliaires, acides gras, liposomes, encapsulation) et stabilité (inhibiteurs d'enzymes digestives)
- Pic d'action 60 min
- Durée d'action 4h
- Pourrait être utile pour le contrôle post-prandial
- Résultats partiels et variables
- Etudes en cours

Insuline inhalée



- Recherche a commencée > 50ans
- Avantages de la voie pulmonaire:
- Grande surface d'absorption 100m²
- Passage aisé du poumon vers le sang
- Absence d'enzymes protéolytiques

Insuline inhalée



Deux formes:

- Poudre (Exubera[®], AIR[®], Technosphere[®])
- Liquide (AERx[®], Aerodose[®])

Absorption

- au niveau des alvéoles
- dépend de:
 - taille des particules (optimale 1-3 μ m)
 - vitesse de propulsion des particules

Exubera®: caractéristiques

- Insuline rapide
- Excipients (mannitol, glycine, sodium, nitrate)
- Appareil en 3 parties
 - Activateur de dose
 - Chambre d'inhalation
 - Embout buccal

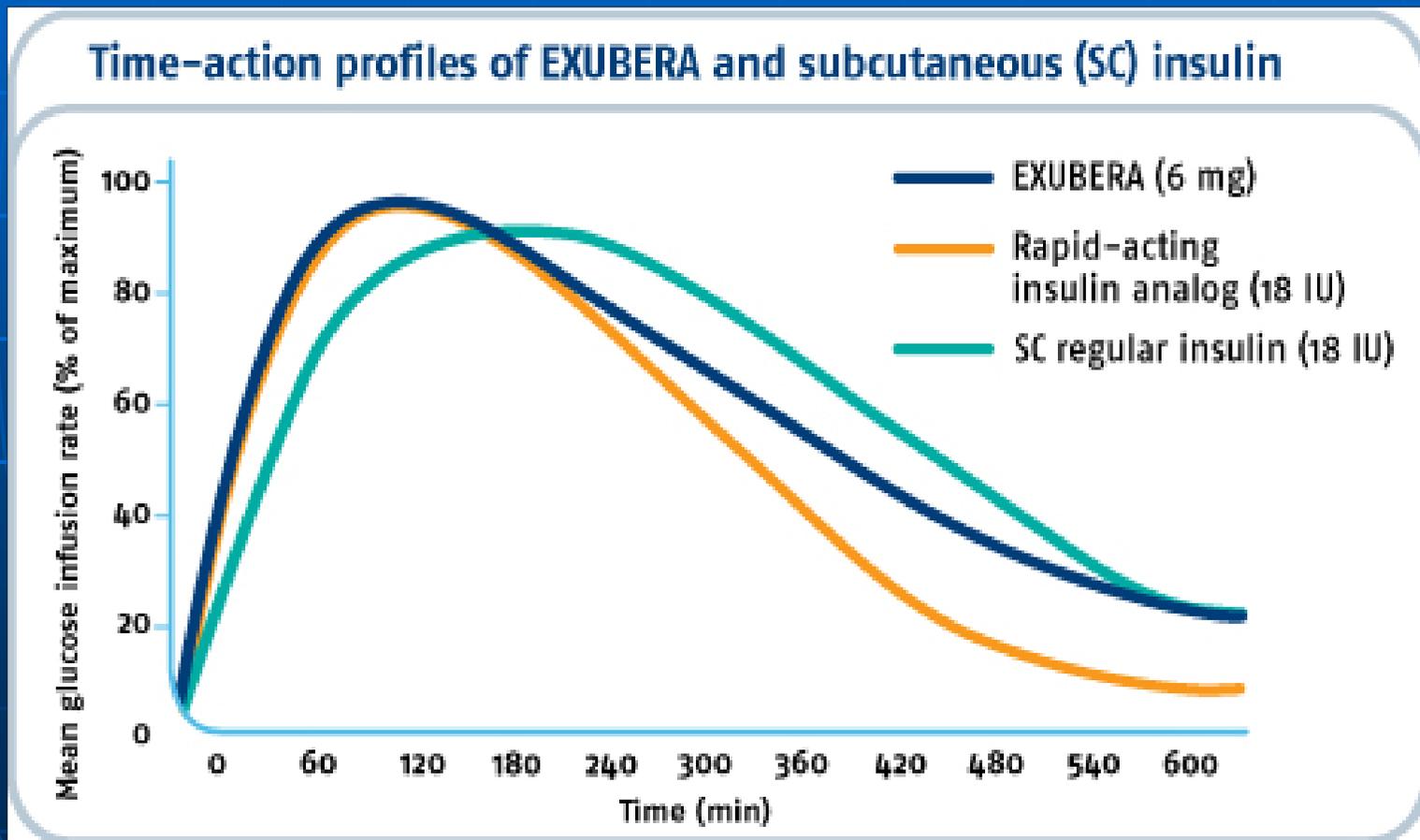


Exubera®



Poudre mg	Dose insuline mg	Particules fines mg	Unités d'insuline sous-cut.
1,7	1,0	0,4	3
5,1	3,0	1,0	8

Pic et durée d'action



Insuline inhalée: pour qui?

- Insuline pré-prandiale: 10-15min avant repas

Diabète de type 1: en association avec insuline basale

Diabète de type 2: en association avec antidiabétiques oraux ou insuline basale

Insuline inhalée: Effets secondaires

- Toux sèche, mal de gorge, sécheresse de la bouche
- Hypoglycémies
- Diminution fonctions pulmonaires
- Formation d'anticorps anti-insuline

Insuline inhalée: effets secondaires

- Diminution fonctions pulmonaires:
 - premiers mois de traitement
 - se stabilise par la suite
 - réversible à l'arrêt du traitement
- Contrôle fonctions pulmonaires avant, à 6mois, à 1an, puis annuel
- Nécessite poursuite des études à long terme

Contre-indications

- Fumeurs
- Maladies pulmonaires chroniques instables (asthme, emphysème, etc.)
- Enfants et adolescents

Conclusions

- Insuline orale: plusieurs formes en études actuellement ,mais persistance de problèmes de stabilité et d'absorption
- Insuline inhalée: utilisation pré prandiale. Efficacité comparable à insuline sous-cutanée rapide
- Questions subsistent concernant effets pulmonaires à long terme



Merci de votre attention !