

Systemes endocriniens:

8. Pancréas endocrine

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

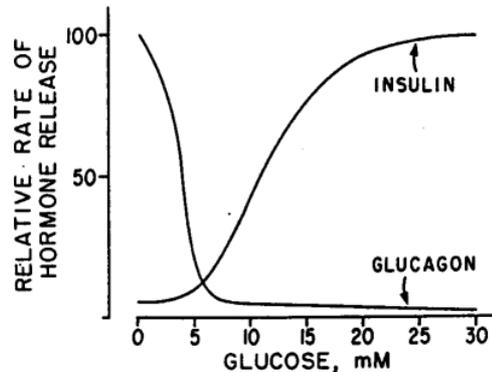
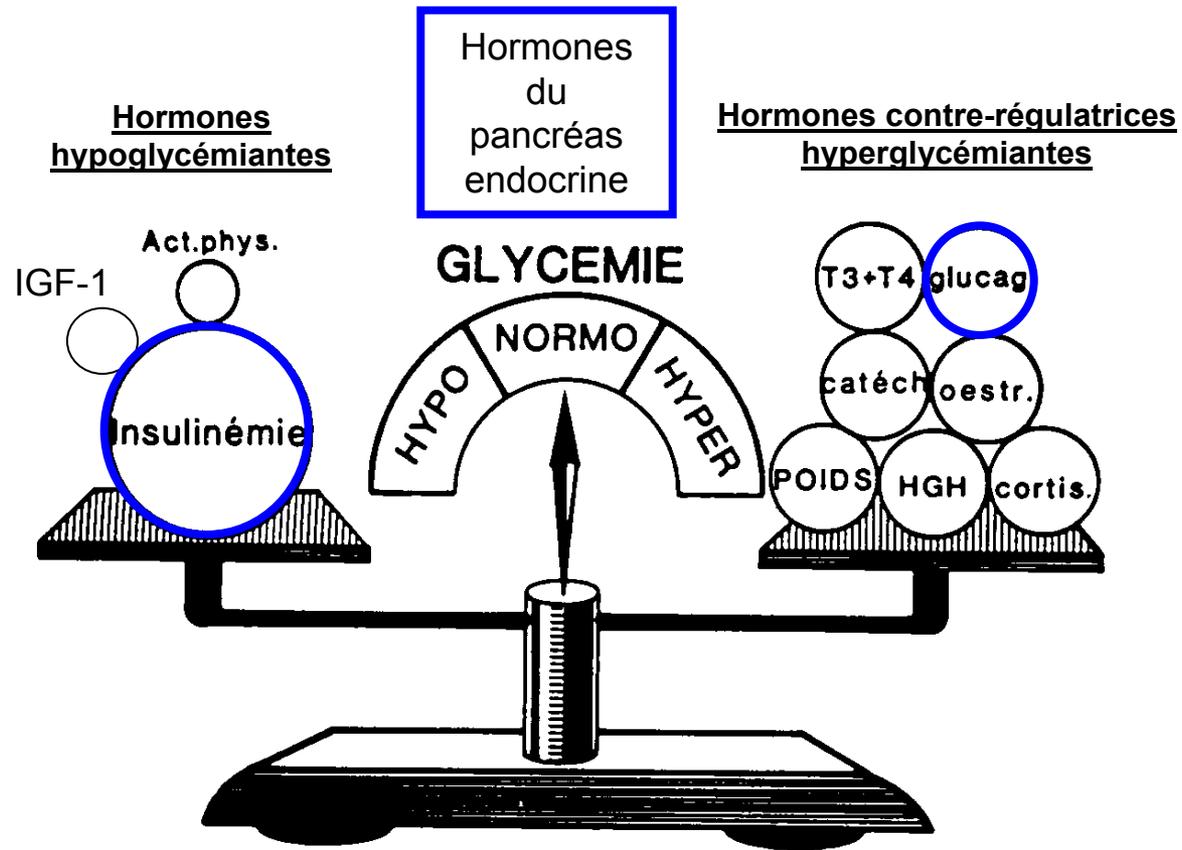


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin

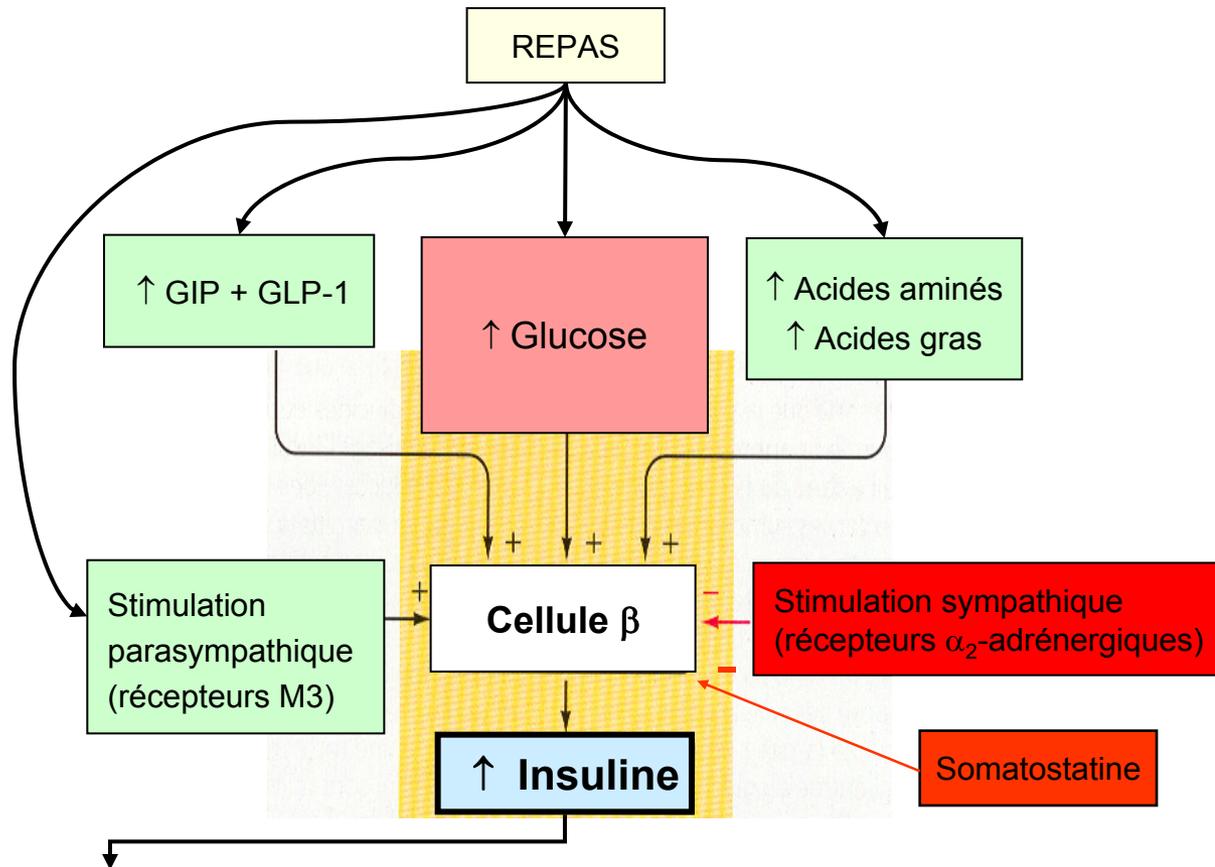


Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. J.C. Jonas (avec ajouts et avec l'aide du Prof. F. Van Bambeke)

Hormones du pancréas endocrine et glycémie



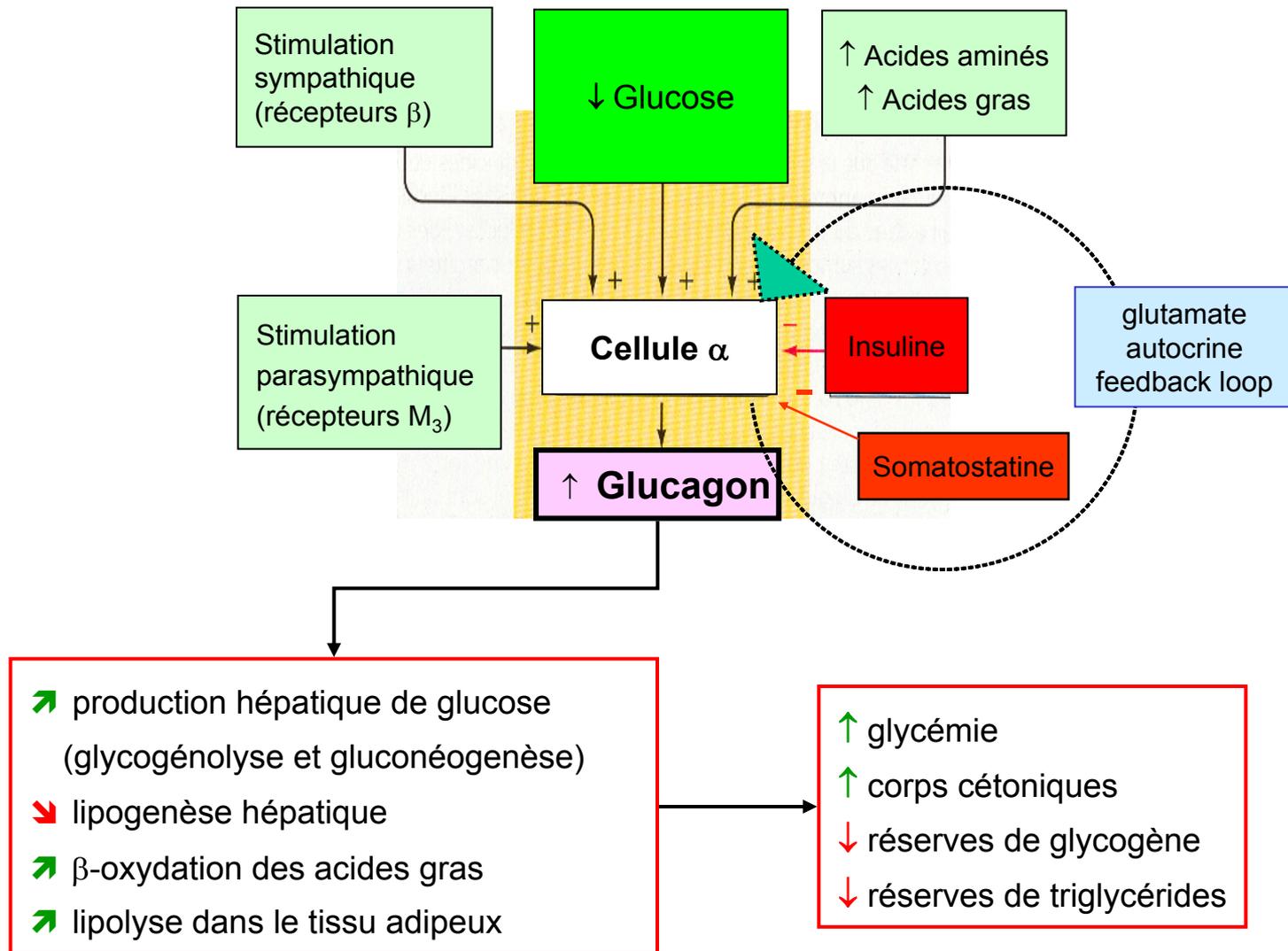
Régulation de la sécrétion d'insuline



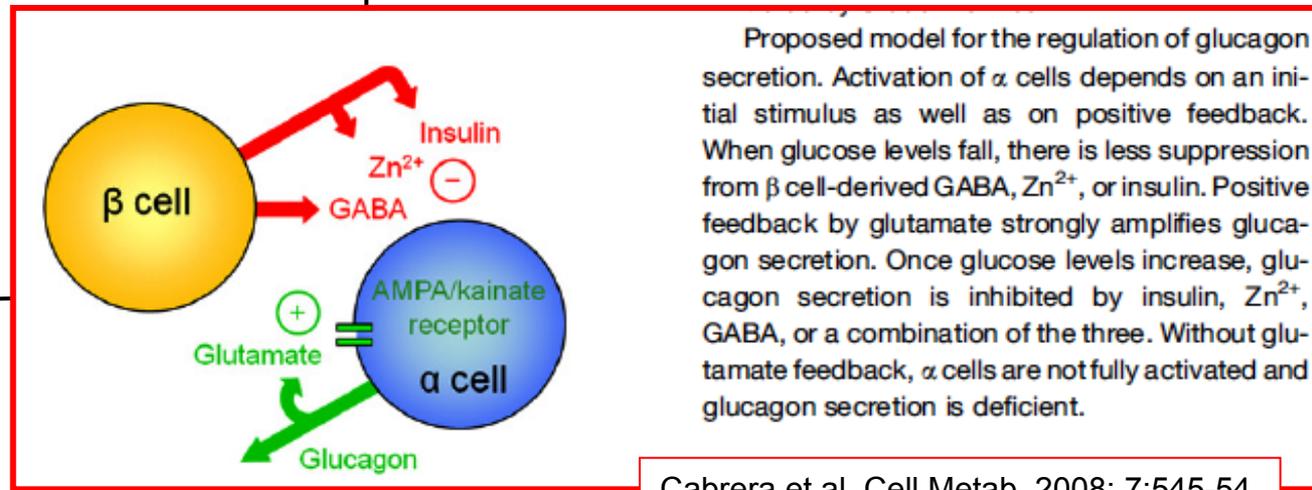
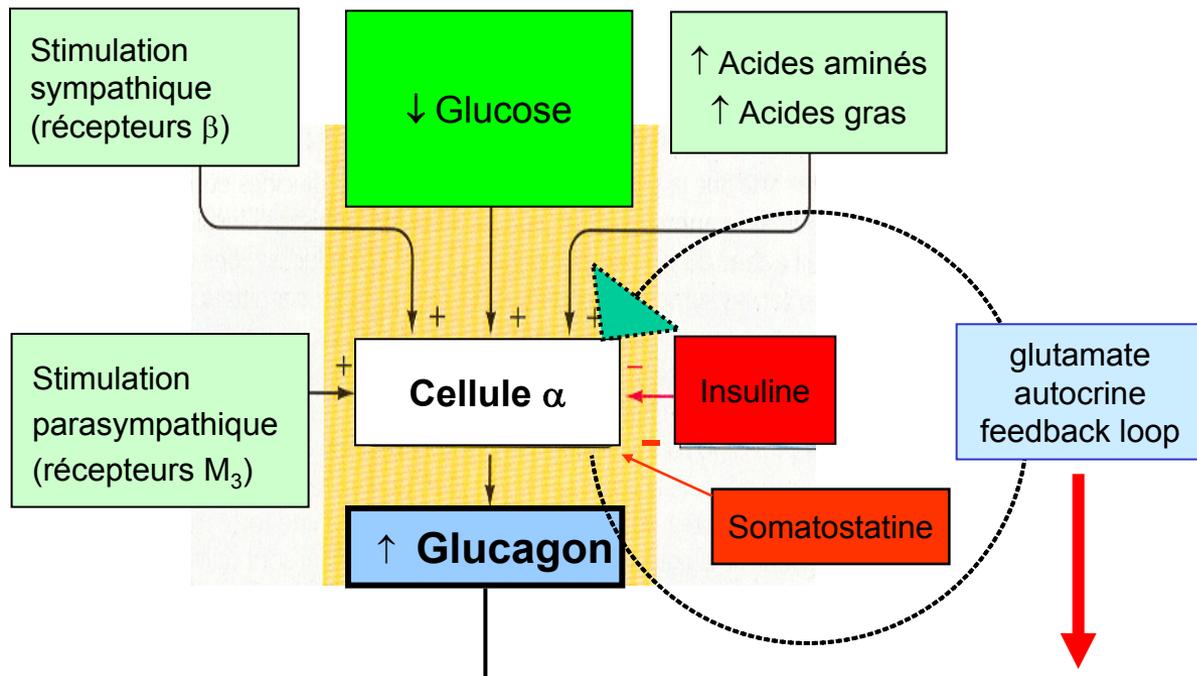
- captation et utilisation du glucose
- synthèse de glycogène
- lipogenèse
- captation des acides aminés
- synthèse protéique
- Glycogénolyse et gluconéogenèse
- lipolyse

- ↓ glycémie
- ↓ acides gras plasmatiques
- ↓ acides aminés plasmatiques
- ↑ réserves de glycogène
- ↑ réserves de triglycérides
- ↑ anabolisme

Régulation de la sécrétion de glucagon



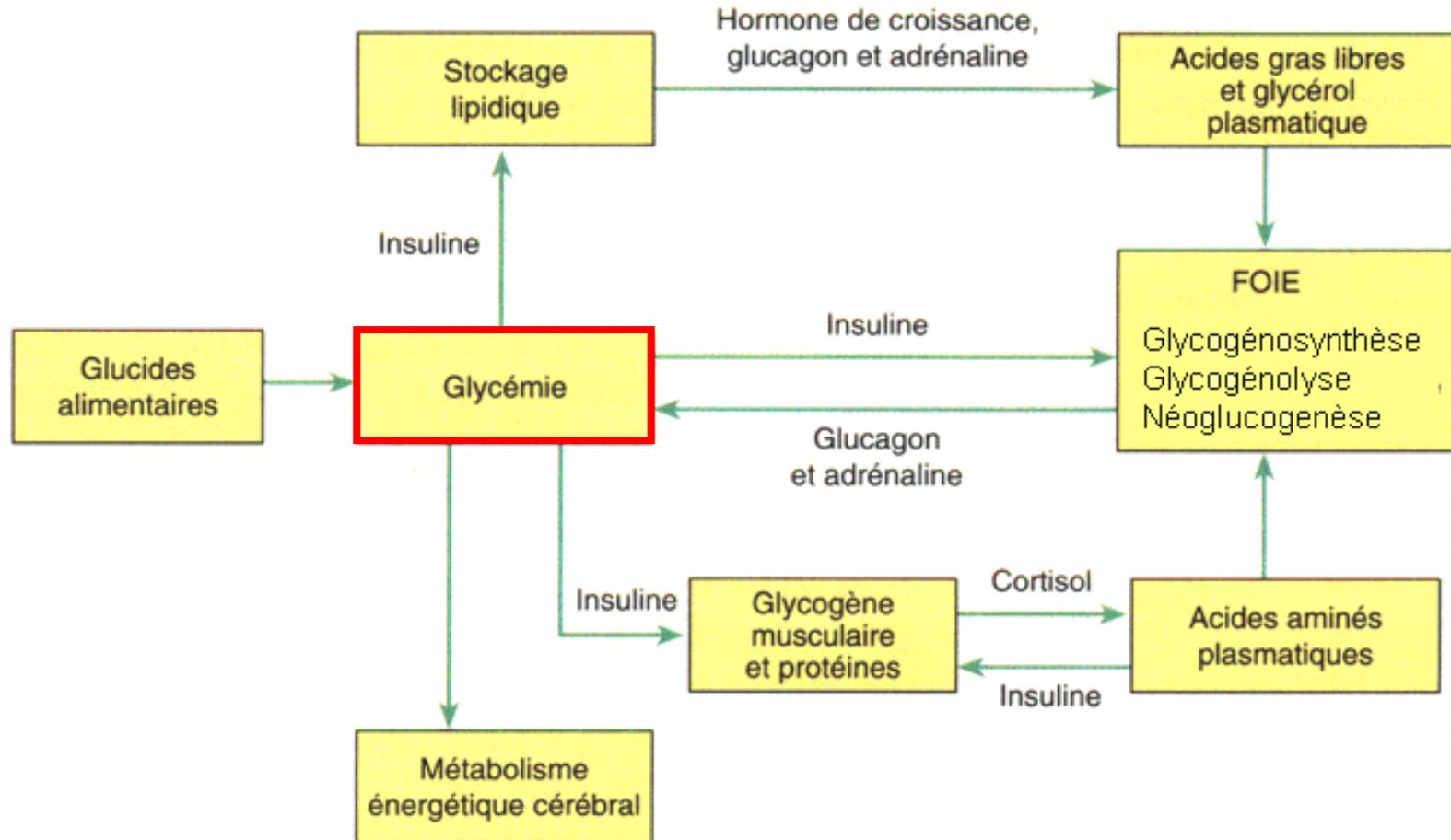
Régulation de la sécrétion de glucagon



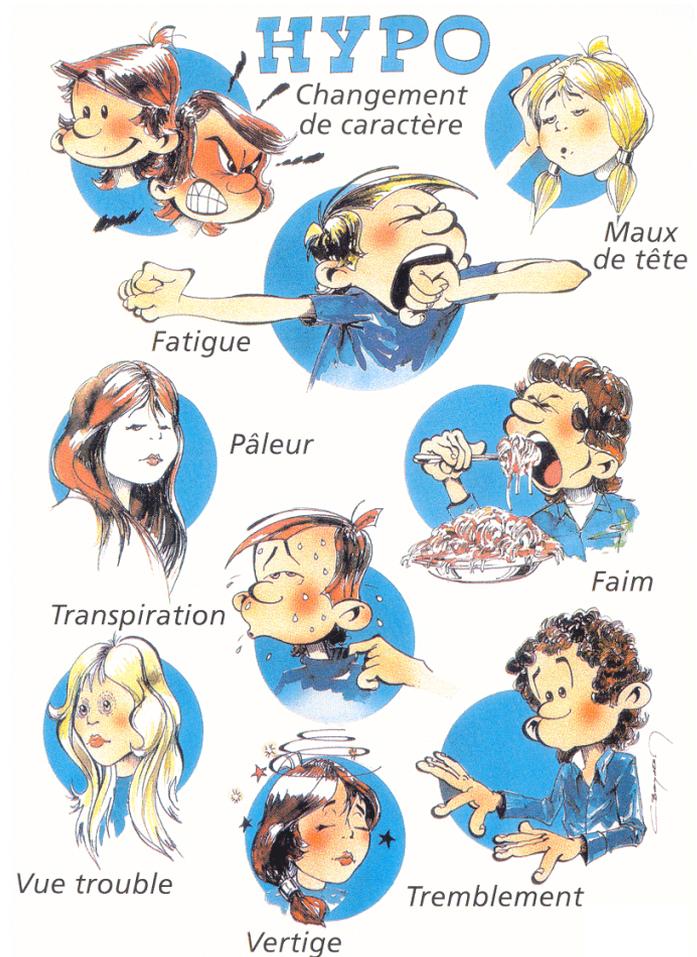
- ↑ glycémie
- ↑ corps cétoniques
- ↓ réserves de glycogène
- ↓ réserves de triglycérides

Cabrera et al. Cell Metab. 2008; 7:545-54

Régulation hormonale de la glycémie



Hypoglycémie



Définition :

glycémie < 2.8 mM ou 50 mg/dl

coma si glycémie < 1 mmol/L \Rightarrow décès

Causes :

- excès d'insuline, insuffisance de cortisol ou GH
- exercice
- iatrogène (sulfamidés hypoglyc., insulinothérapie)

Hypoglycémie

Traitement:

Hypoglycémie avec perte de conscience :

- 0.5-1 mg glucagon IM ou SC

$T_{1/2} = 3-6$ minutes

Effets secondaires : nausées, vomissements

- 10-15 g glucose IV : sol. hypertonique (4 g /10 ml)

Effets secondaires : irritation-douleur veineuse

Hypoglycémie sans perte de conscience :

- glucose per os (attention aux fausses déglutitions)

Insulinome :

- résection de la tumeur; pancréatectomie partielle

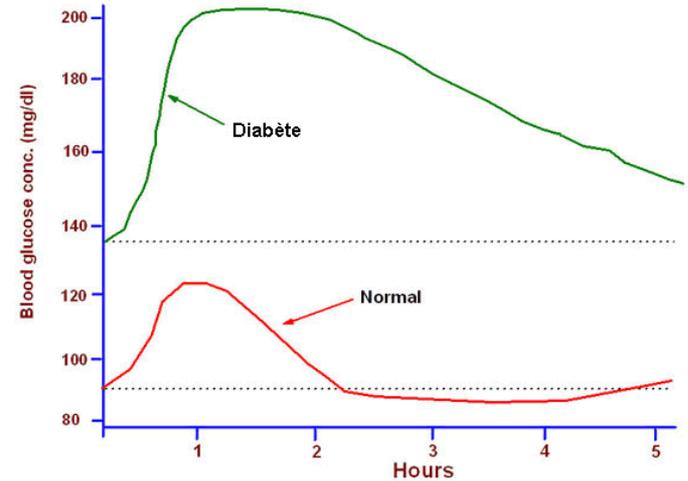
- inhibition de la sécrétion d'insuline avec

- le diazoxide (ouvre les canaux K_{ATP})

- l'octréotide (analogue de la somatostatine à durée d'action prolongée)

Hyperglycémie

Épreuve d'hyperglycémie par voie orale



Définition :

Interpretations of fasting plasma glucose (FPG) and two hour oral glucose tolerance test plasma glucose (2 hr OGGT PG) levels

FPG	Interpretation	2 hr OGGT PG	Interpretation
<110 mg/dL <6.11 mM	Normal	<140 mg/dL <7.78 mM	Normal
110–125 mg/dL 6.11–6.94 mM	Impaired fasting glucose (IFG)	140-199 mg/dL 7.78-11.06	Impaired glucose tolerance (IGT)
≥126 mg/dL ≥7.0 mM	Hyperglycemia	≥200 mg/dL ≥11.11 mM	Hyperglycemia

HYPER

Somnolence



Fatigue



Langue sèche



Polyurie



Soif



Signature

Hyperglycémie

Pathogénie :

Diabète de type 1 :

destruction progressive des cellules β

- ⇒ traitement : **insulinothérapie substitutive**
- greffe reins-pancréas
- greffe d'îlots ?

Diabète de type 2

insulino-résistance périphérique

associé au syndrome métabolique; facteurs génétiques, apparaît souvent > 40 ans

- ⇒ traitement : mesures hygiéno-diététiques
- hypoglycémifiants oraux
- insuline en dernier recours

Buts du traitements du diabète

A court terme: contrôle de la glycémie

A long terme: prévention des complications micro- et macrovasculaires

- **manifestations de macro-angiopathie**

- athérosclérose => infarctus myocarde
- gangrène, ulcères => amputations...

- **manifestations micro- angiopathie**

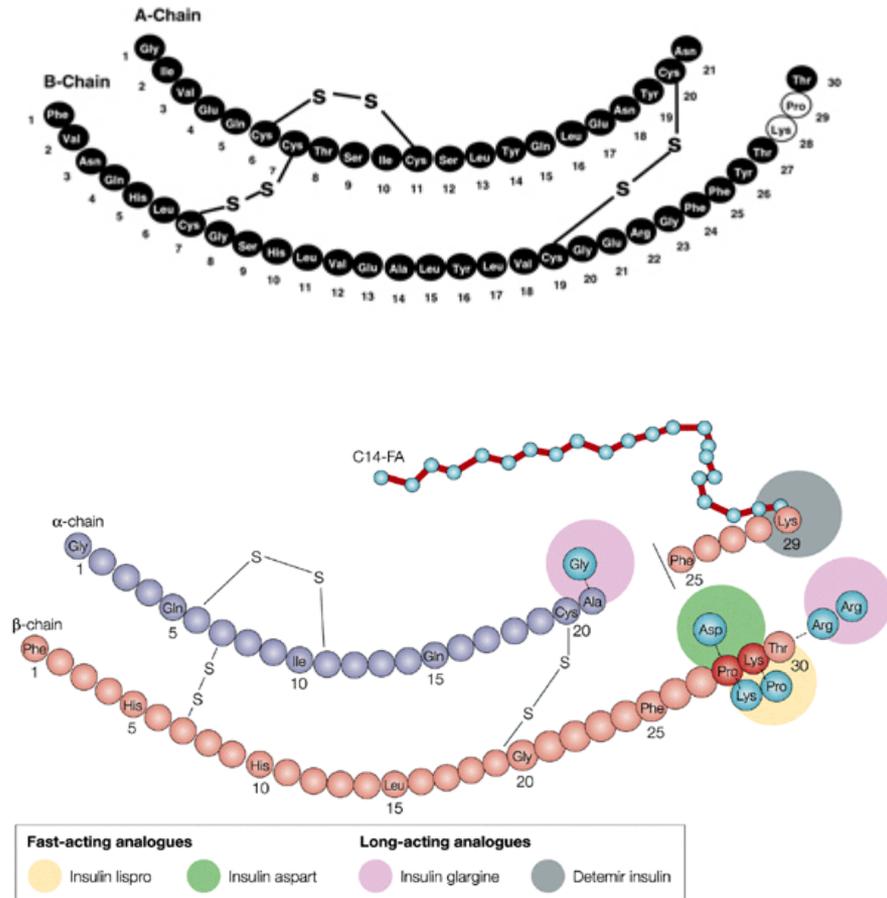
- rétinopathie => prolifération vaisseau rétiniens, hémorragies
=> cécité
- néphropathie => microalbuminurie, protéinurie, insuffisance rénale
=> dialyse rénale, greffe de rein
- neuropathie => perte de sensibilité
=> mal perforant plantaire

**Ces complications sont directement liées au degré d'hyperglycémie chronique
=> importance d'un bon contrôle glycémique ! (HbA1c < 7%)**

Insulines

Chimie, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique

- insulines biosynthétiques humaines
- dosées à 100 UI / ml
- durée d'action prolongée par cristallisation avec Zn ou fixation sur la protamine
- variantes à action très rapide et courte ou très prolongée développées (modification de séquence en acides aminés)
- administration IM/SC
- administration IV **UNIQUEMENT** pour les insulines à action rapide
- associations fixes
insuline/insuline isophane:
10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50



Nature Reviews | Drug Discovery

Insulines: formulations disponibles

Table 61-3

Properties of Currently Available Insulin Preparations

TYPE	APPEARANCE	ADDED PROTEIN	ZINC CONTENT, mg/100 U	BUFFER*
Rapid				
Regular soluble (crystalline)	Clear	None	0.01–0.04	None
Lispro	Clear	None	0.02	Phosphate
Intermediate				
NPH (isophane)	Cloudy	Protamine	0.016–0.04	Phosphate
Lente	Cloudy	None	0.2–0.25	Acetate
Slow				
Ultralente	Cloudy	None	0.2–0.25	Acetate
Protamine zinc	Cloudy	Protamine	0.2–0.25	Phosphate
Glargine and Detemir	Clear	None	0.03	None

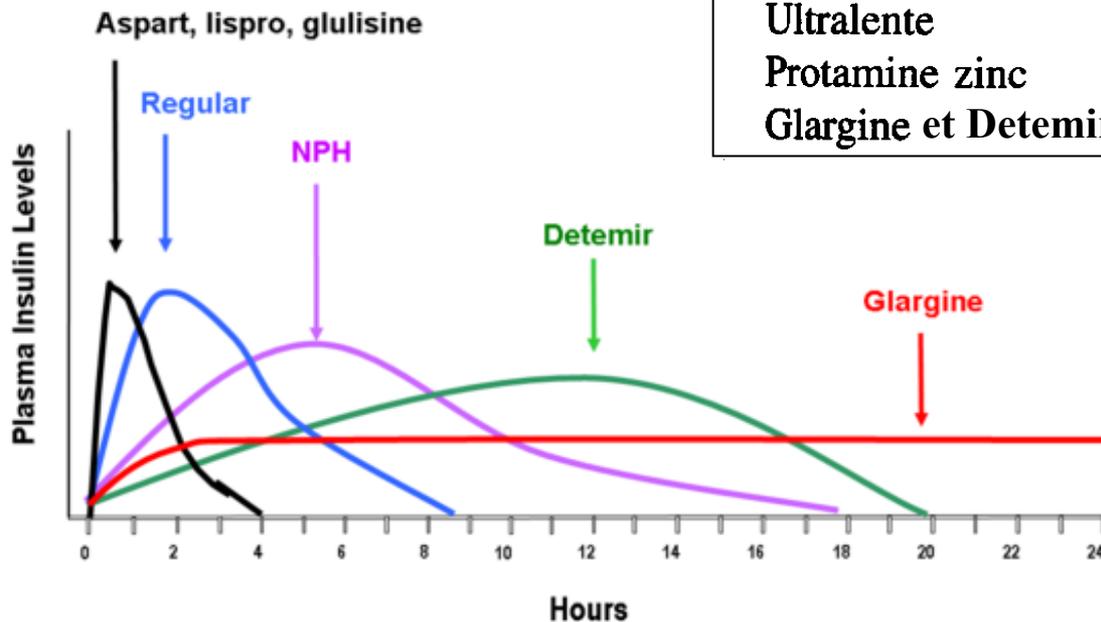
*Most insulin preparations are supplied at pH 7.2–7.4. Glargine is supplied at a pH of 4.0.

†These are approximate figures. There is considerable variation from patient to patient and from time

Insulines

Pharmacocinétique et durée d'action

TYPE	ACTION, HOURS† (SC injection)		
	<i>Onset</i>	<i>Peak</i>	<i>Duration</i>
Rapid			
Regular soluble (crystalline)	0.5–0.7	1.5–4	5–8
Lispro -Aspart-Glulisine	0.25	0.5–1.5	2–5
Intermediate			
NPH (isophane)	1–2	6–12	18–24
Lente	1–2	6–12	18–24
Slow			
Ultralente	4–6	16–18	20–36
Protamine zinc	4–6	14–20	24–36
Glargine et Detemir	2–5	5–24	18–24



LisPro, Glargine ???

- **LisPro:** the penultimate **lysine** and **proline** residues on the C-terminal end of the B-chain are reversed. This modification does not alter receptor binding, but blocks the formation of insulin dimers and hexamers. This allows larger amounts of active monomeric insulin to be immediately available for postprandial injections.
- **Glargine:** substitution of **glycine** for **asparagine** at N21 and **addition of 2 arginines** added to the carboxy terminal of B chain. The arginine amino acids shift the isoelectric point from a pH of 5.4 to 6.7, making the molecule more soluble at an acidic pH, allowing for the subcutaneous injection of a clear solution.
!!! In the neutral subcutaneous space, higher-order aggregates form, resulting in a slow, peakless dissolution and absorption of insulin from the site of injection. It can achieve a peakless level for at least 24 hours.

Insulino-thérapie

Indications :

- diabète de type 1
- diabète de type 2 insulino-requérant
- diabète de type 2 si grossesse ou stress important (infection, chirurgie...)

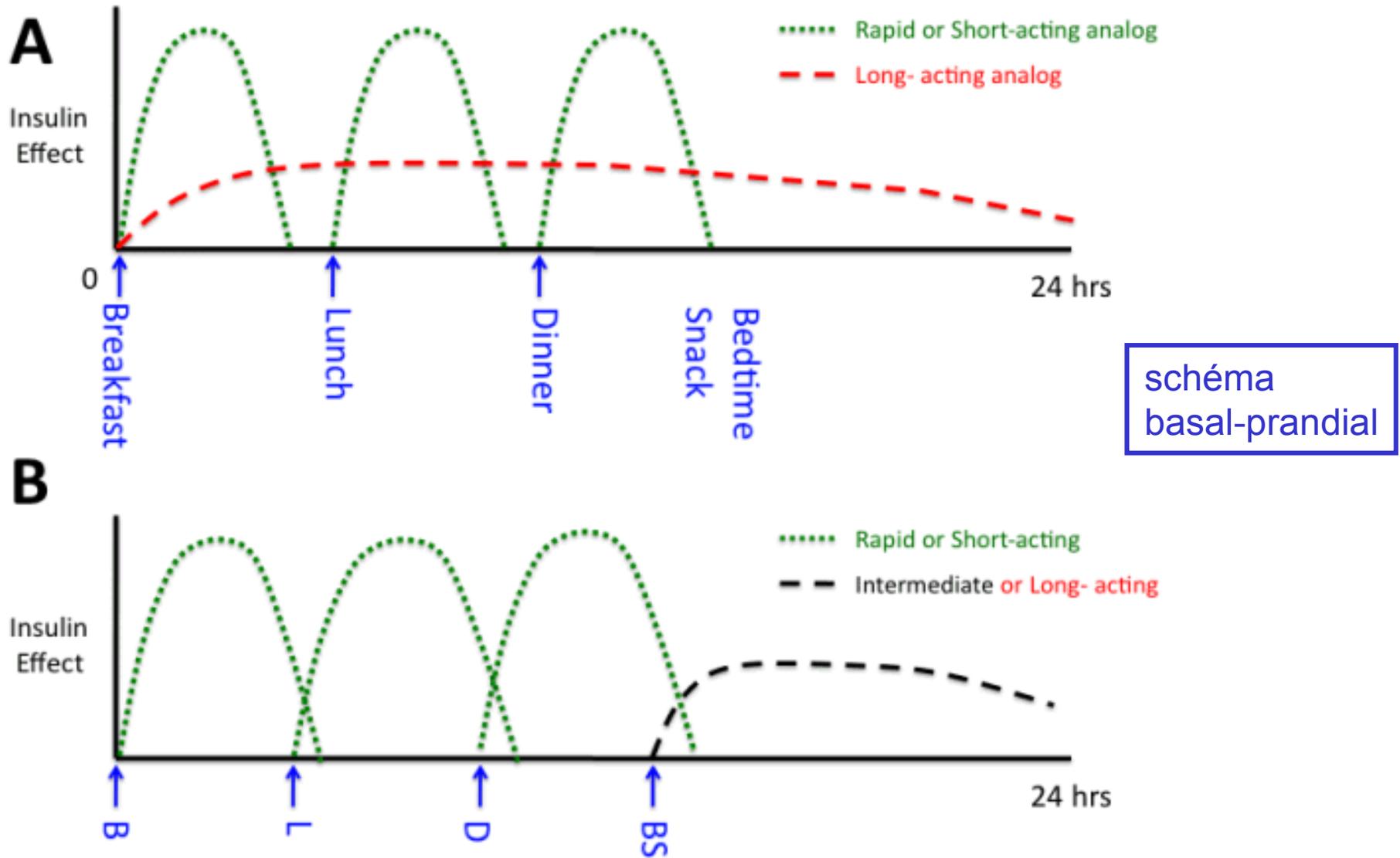
Effets secondaires :

- hypoglycémie ! Toujours avoir du sucre sur soi !
- allergie (rare)
- lipodystrophie au site d'injection
- hypokaliémie dans le traitement de l'acido-cétose diabétique si pas de compensation

Doses :

début de ttt = 0.5-0.7 UI/kg, adapter selon besoins (glycémies, repas, exercice...)
schéma basal-prandial : 50% basale (2 x lente, 1x glargine ou pompe SC)
50% prandiale (adapter la dose en fonction du repas)
schéma classique : anticipative (2x mélange)
=> adapter les repas et collations à la glycémie

Insulino-thérapie



Insulino-thérapie

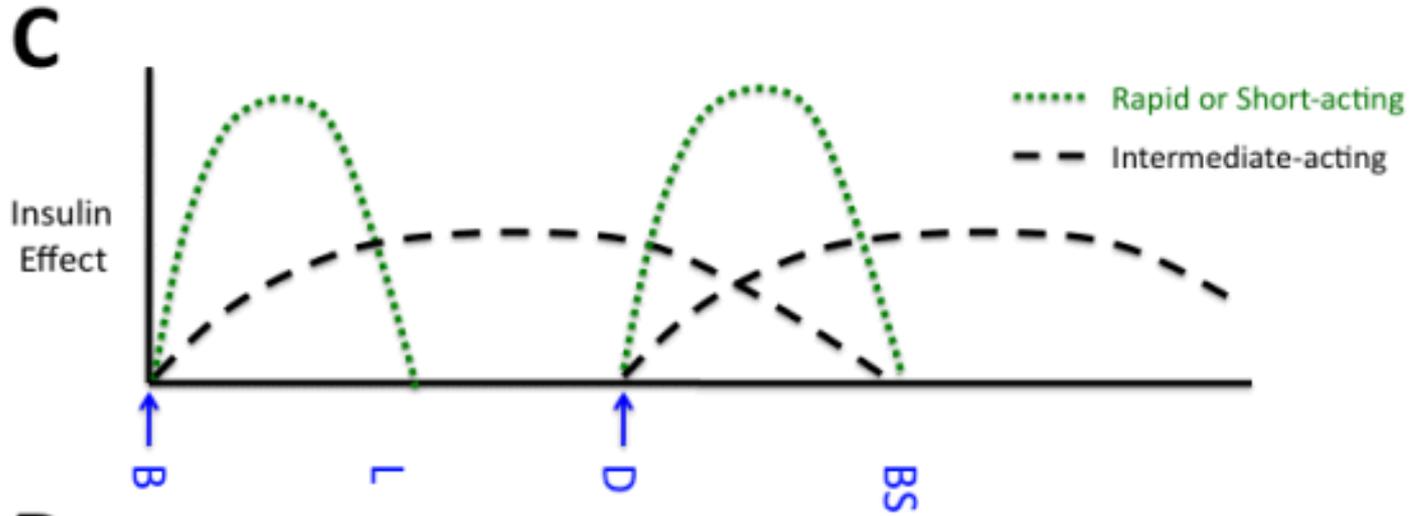
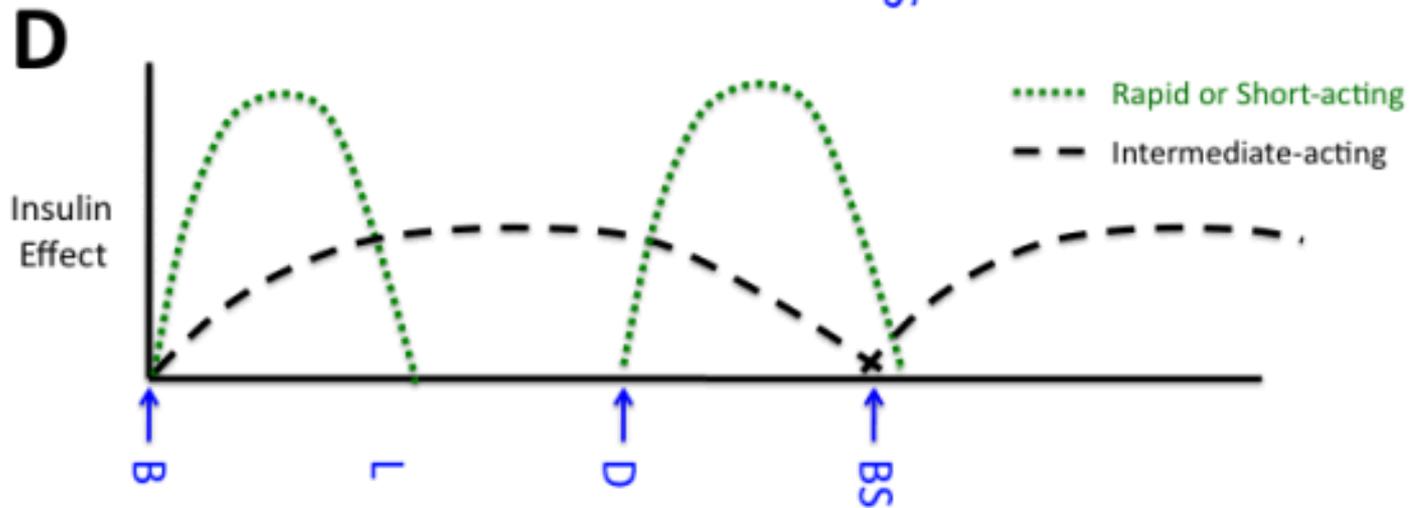
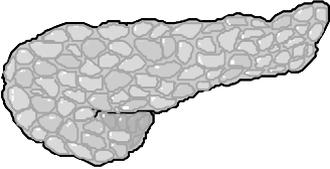
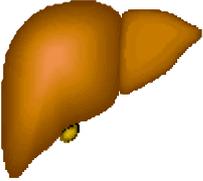
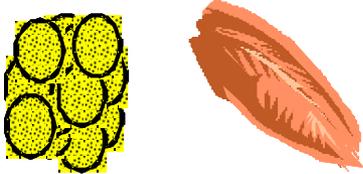


schéma
classique



Médicaments du diabète de type 2

<u>Site d'action</u>	<u>Mode d'action</u>	<u>Agent pharmacologique</u>	
	Insulin secretion	Sulphonylureas Other insulin secretagogues	GLP-1 (exenatide) Gliptines
	Glucose production	Biguanides Thiazolidinediones	GLP-1 (exenatide) Gliptines
	Slow carbohydrate digestion	α-glucosidase inhibitors	GLP-1 (exenatide) Gliptines
	Peripheral insulin sensitivity	Thiazolidinediones (biguanides)	

DeFronzo. Ann Intern Med 1999;131:281-303

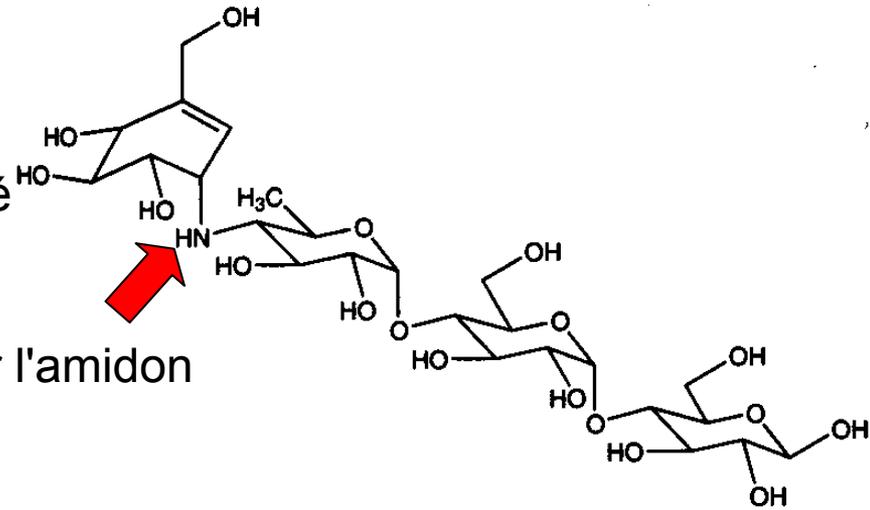
Acarbose

Chimie :

pseudotétrасaccharide avec cyclitol insaturé

Mode d'action:

- inhibiteur de l'alpha-glucosidase active sur l'amidon
- ↓ la résorption intestinale du glucose



Indications : diabète de type 2

Dose : 150-300 mg/j en 3 prises p.o.

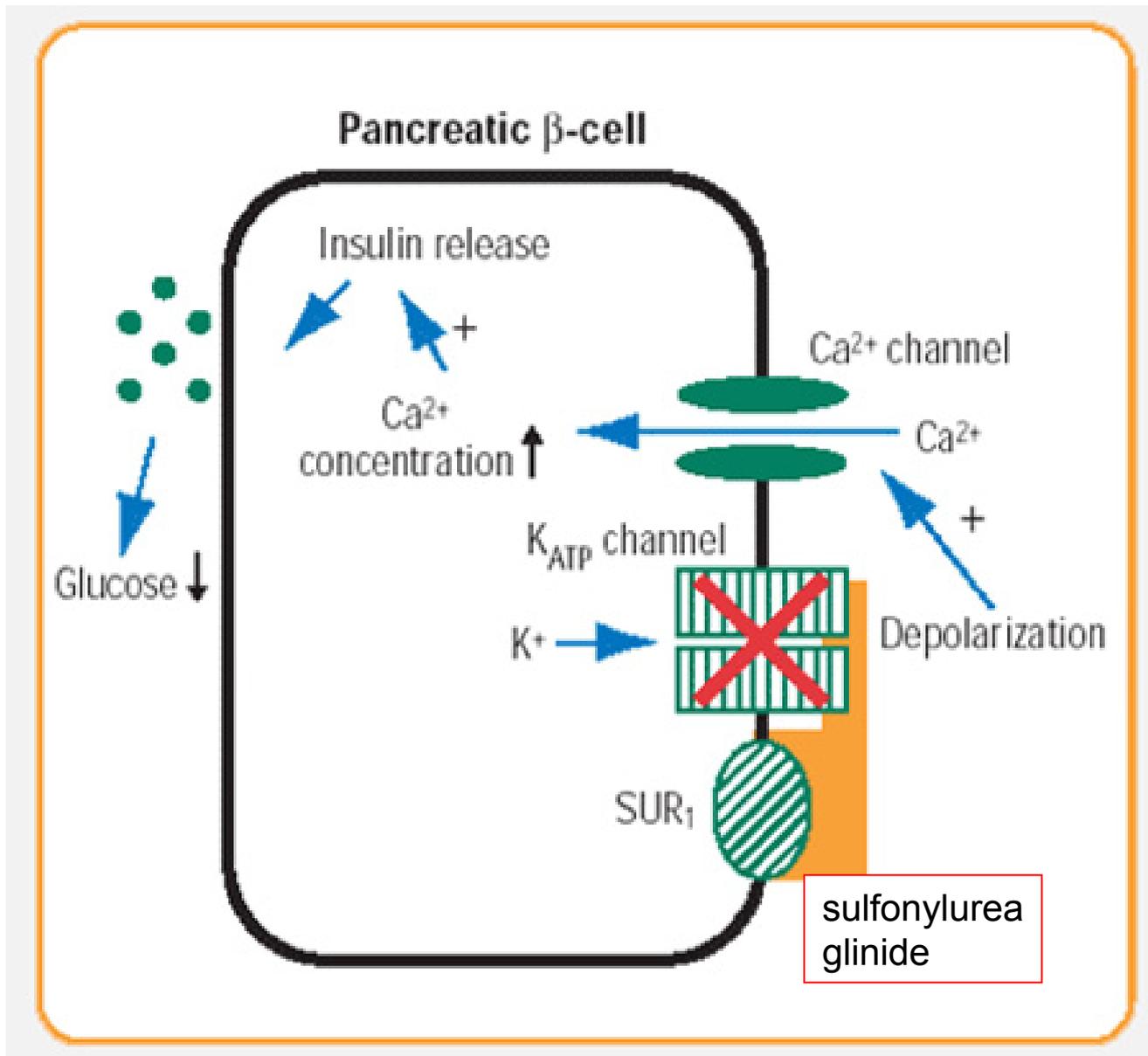
Effets secondaires :

troubles gastro-intestinaux (flatulences, diarrhée, douleurs abdominales...)

En cas d'hypoglycémie, donner des monosaccharides (glucose, fructose) et pas du "sucre" (disaccharide) ou des aliments amylacés

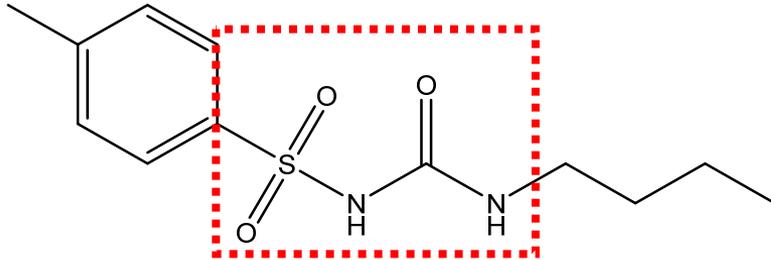
Contre-indications : grossesse, allaitement, affections intestinales

Modulateurs de la sécrétion d'insuline

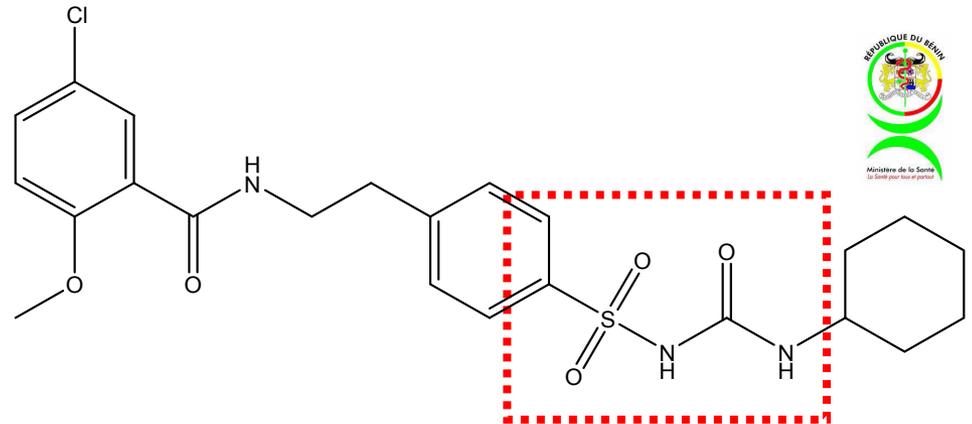


Sulfonylurées

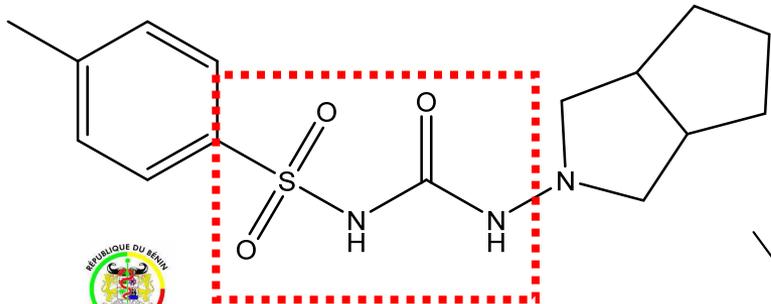
2ème génération



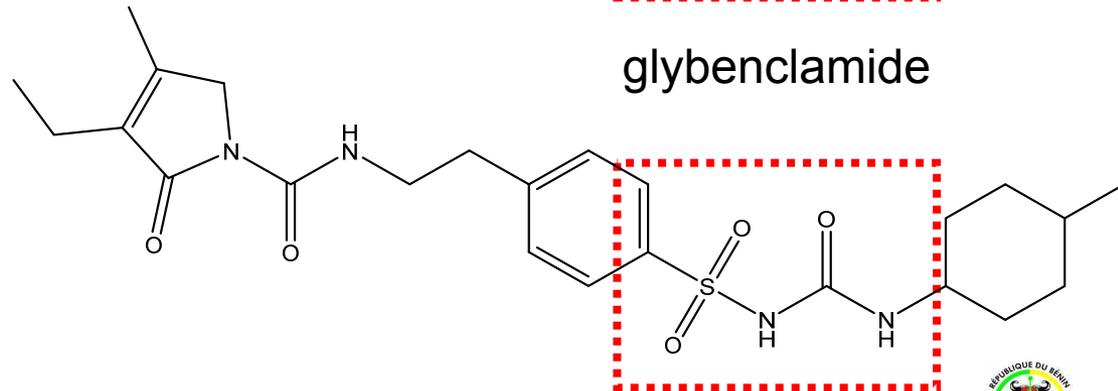
tolbutamide



glybenclamide



glyclazide



glymepiride

1ère génération



Sulfonylurées

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie :

- Administration p.o., 20-30 min avant le repas
- Liaison forte à l'albumine et autres protéines plasmatiques
=> interactions médicamenteuses
- Métabolisme hépatique/élimination rénale
- $T_{1/2} \sim 4-36h$, durée d'action 5-60h selon molécule
=> accumulation possible si insuffisance rénale et/ou hépatique, patients âgés

Posologie : dépend de l'efficacité de la molécule à fermer les canaux K_{ATP}

=> augmenter progressivement en fonction des résultats

Drug	Relative potency ^a	Duration of action and (half-life) in hours	Pharmacokinetic aspects ^b
Tolbutamide	1	6–12 (4)	Some converted in liver to weakly active hydroxytolbutamide; some carboxylated to inactive compound Renal excretion
Glibenclamide ^c	150	18–24 (10)	Some is oxidised in the liver to moderately active products and is excreted in urine; 50% is excreted unchanged in the faeces
Glipizide	100	16–24 (7)	Peak plasma levels in 1 hour. Most is metabolised in the liver to inactive products, which are excreted in urine; 12% is excreted in faeces.

^aRelative to tolbutamide. ^bAll are largely protein bound (90–95%).

Sulfonylurées

Indications :

- monothérapie : diabétique de type 2 **maigre**
si mesures hygiéno-diététiques insuffisantes
- bithérapie : association possible avec metformine ou glitazone chez patient obèse

Effets secondaires :

- hypoglycémie !
- prise de poids, trouble gastro-intestinaux
- allergie croisée (sulfamides antibiotiques), photosensibilité
- rarement : ictère cholestatique, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose
- risque cardio-vasculaire suite à la fermeture des canaux K_{ATP} du myocarde ?

Contre-indications :

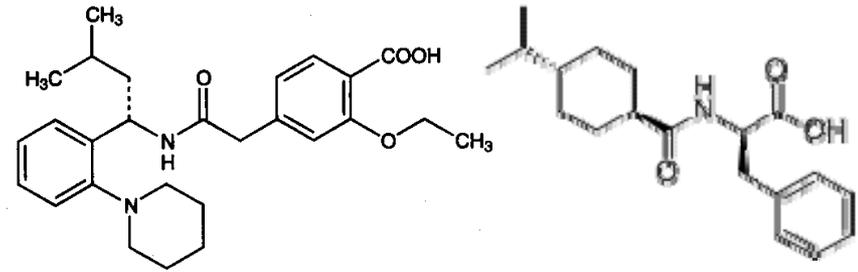
- grossesse
- diabète de type 1, diabète de type 2 avec stress intense
- insuffisance rénale, surtout si longue durée d'action (glibenclamide)

interactions médicamenteuses :

risque accru d'hypoglycémie avec AINS, coumarines, éthanol, antibactériens (sulfamides), β -bloquants...

Glinides

Glinides = répaglinide et natéglinide



Pharmacocinétique/pharmacodynamie :

- action plus rapide et plus courte que les sulfamidés hypoglycémiants
=> contrôle de l'hyperglycémie postprandiale par prise juste avant le repas (0.5-4 mg).
- élimination : métabolisme hépatique (CYP3A4)

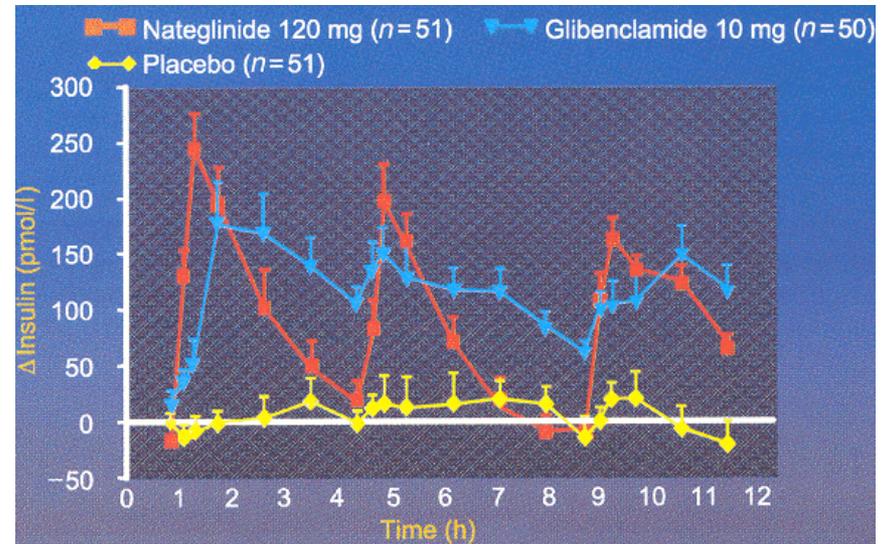
Interactions médicamenteuses : attention à l'association avec le gemfibrozil :
↑ [Répaglinide] ⇨ ↑ Hypoglycémies

contre-indications :

idem sulfamidés hypoglycémiants
insuffisance hépatique grave

Avantage par rapport aux sulfamidés hypoglycémiants :

- moins d'hypoglycémies graves
- meilleure correction du défaut de sécrétion dans diabète de type 2

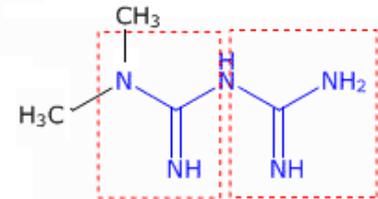


Biguanides: metformine

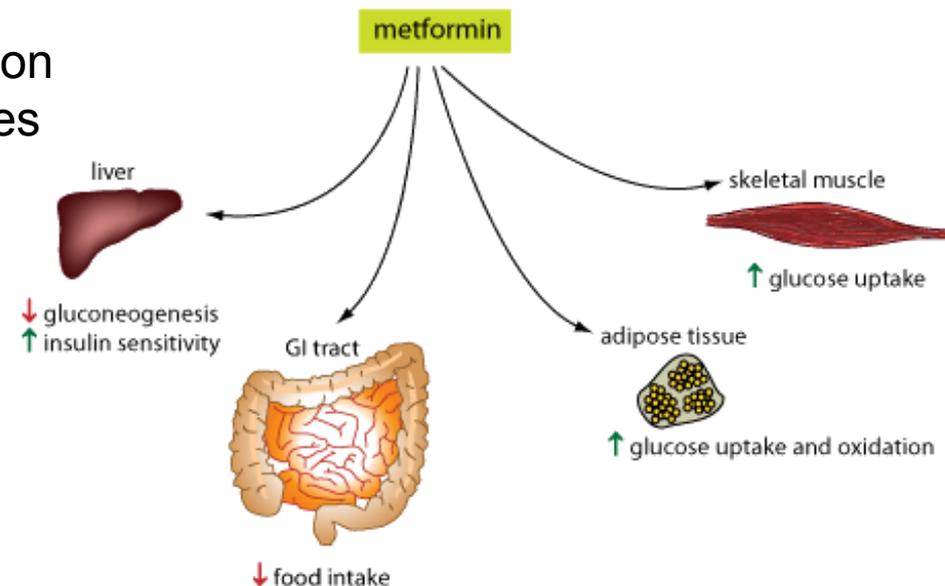
Pharmacodynamie :

- effet au niveau cellulaire encore mal compris (activation AMP-kinase suite à l'inactivation de la chaîne mitochondriale de transport des électrons)
- effets métaboliques:
 - diminution de la production hépatique de glucose
=> bénéfique sur glycémie à jeun
 - perte de poids (inhibition de l'appétit...)
 - améliore l'utilisation du glucose par les tissus insulino-sensibles
 - pas d'effet significatif sur la sécrétion d'insuline aux doses thérapeutiques
 - diminution des triglycérides et acides gras libres plasmatiques
 - effet favorable sur la mortalité cardio-vasculaire

biguanides contain two guanidine moieties as shown by the red boxes



metformin - a biguanide used to treat diabetes



Biguanides: metformine

Effets bénéfiques de la metformine sur les complications micro et macrovasculaires dans le diabète de type 2

Marker	Effect
Any diabetes-related endpoint	Reduced 31% compared with intensive sulfonylurea or insulin therapy in overweight patients ($P = 0.0034$); not evaluated in normal-weight patients
All-cause mortality	Reduced 36% compared with intensive sulfonylurea or insulin therapy in overweight patients ($P = 0.021$); not evaluated in normal-weight patients
Stroke	Reduced 41% compared with intensive sulfonylurea or insulin therapy in overweight patients ($P = 0.032$); not evaluated in normal-weight patients
Serum triglycerides	Decreased 15–45%; reductions correspond to baseline levels, with higher reductions in patients with higher baseline levels
High-density lipoprotein cholesterol levels	Unchanged or slightly increased
Low-density lipoprotein cholesterol levels	Decreased 8–10%
Total serum cholesterol	Reduced 5–10%
Body weight	No weight loss reported in some studies, but most studies show mean weight loss ranging from 0.7 to 5 kg; greater magnitude of weight loss in heaviest patients
Fibrinolysis	Metformin significantly reduces PAI-1 concentrations 20%; also significantly reduces tPA concentrations and euglobin clot lysis time

Biguanides: metformine

Pharmacocinétique :

- administration p.o.
- peu-pas de liaison aux protéines plasmatiques
- $T_{1/2} = 2-3h$
- élimination rénale, peu métabolisé => très peu d'interactions médicamenteuses

Dose : Efficacité croissante de 1-1.7 g/jour en 2-3 prises (compr à 500 ou 850 mg)

Indications :

- monothérapie : diabète type 2 **obèse** si mesures hygiéno-diététiques insuffisantes
- bithérapie : association possible avec insulino-sécrétagogue ou glitazone

Effets secondaires :

- pas de risque d'hypoglycémie ni de prise de poids
- trouble gastro-intestinaux : moindre si prise avec les repas ou forme slow release
- acidose lactique (attention aux AINS)
- déficience en Vit B12 et acide folique si traitement long terme

Contre-indications

- grossesse, diabète de type 1, diabète de type 2 avec stress intense
- pathologies qui augmentent le risque d'acidose lactique grave :
alcoolisme, insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique

Glizazones: pioglitazone

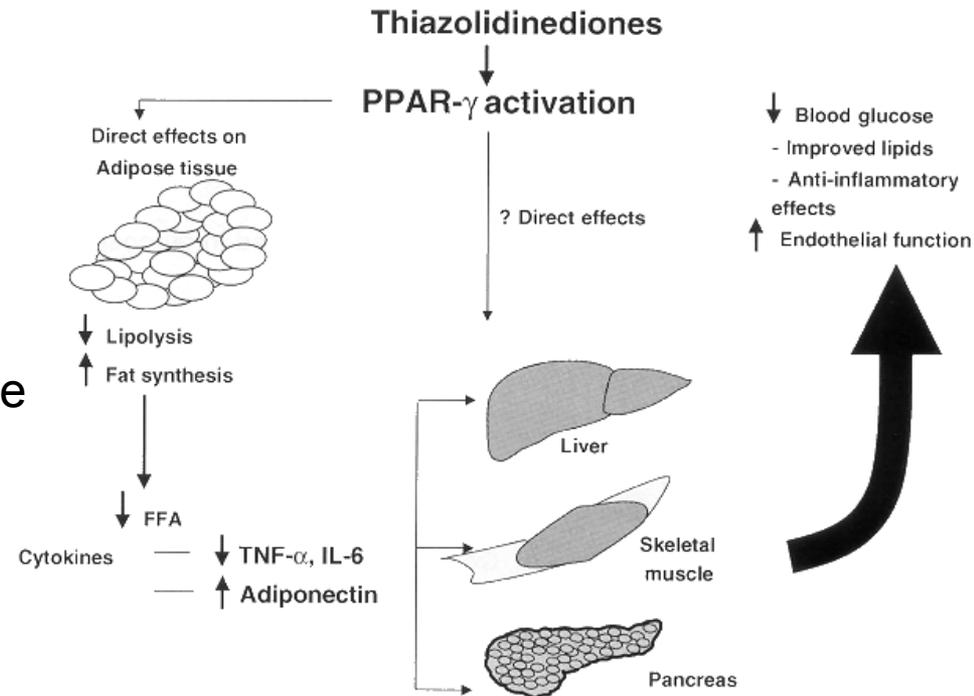
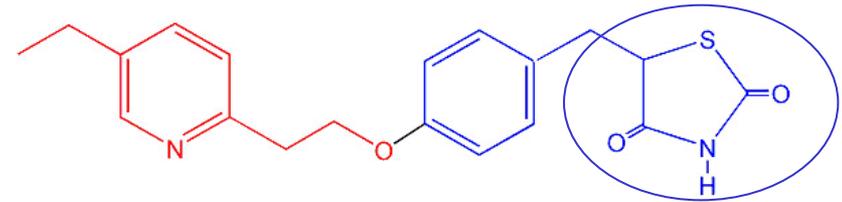
thiazolidinedione

Pharmacodynamie :

ligand activateur des récepteurs nucléaires
PPAR γ (graisse, muscle, foie)

effets :

- insulino-sensibilisateurs
(\downarrow hyper-glycémie post-prandiale,
 \uparrow utilisation du glucose)
- pas d'effet significatif sur la sécrétion
d'insuline aux doses thérapeutiques
- effet favorable sur la masse fonctionnelle
des cellules β -pancréatiques ?
- effet favorable sur le syndrome
plurimétabolique ?



Glizazones: pioglitazone

Pharmacocinétique/pharmacodynamie :

- effets lents (1-2 mois)
- métabolisme hépatique (CYP3A4 -CYP2C8 et CYP2C9)

Indications :

- monothérapie : diabétique de type 2 **obèse** si mesures hygiéno-diététiques insuffisantes et échec des autres traitements
- bithérapie : + insulino-sécrétagogue ou metformine
+ insuline: déconseillée en Europe (risque de décompensation cardiaque)

Effets secondaires :

- rétention hydro-sodée (activation de PPAR γ dans les tubes collecteurs rénaux ?)
=> \uparrow poids, œdèmes périphériques, décompensation cardiaque
- hépatotoxicité => *retrait de la troglitazone*, attention avec les autres !
- \uparrow risque de fracture des extrémités (x 1.5-2) (diminution de l'ostéoprotégérine)
- \uparrow **risque de cancer de la vessie?** (évaluation en cours)

Interaction médicamenteuse: fibrates (gemfibrozil): \uparrow risque effets secondaires

Contre-indications :

grossesse, diabète de type 1, diabète de type 2 avec stress intense
insuffisance cardiaque ou hépatique

Glizazones: pioglitazone

Pharmacocinétique/pharmacodynamie :

- effets lents (1-2 mois)
- métabolisme hépatique (CYP3A4 -CYP2C8 et CYP2C9)

Indications :

- monothérapie : diabétique de type 2 **obèse** si mesures hygiéno-diététiques insuffisantes et échec des autres traitements
- bithérapie : + insulino-sécrétagogues ou metformine
+ insuline: déconseillée (risque cardiaque)

Effets secondaires :

- rétention hydro-sodée (activation de récepteurs α -1 adrénergiques)
=> \uparrow poids, œdèmes périphériques
- hépatotoxicité => *retrait de la pioglitazone*
- \uparrow risque de fracture des extrémités (x 1,2) (diminution de l'ostéoprotéoglycérine)
- \uparrow **risque de cancer de la vessie?** (évaluation en cours)

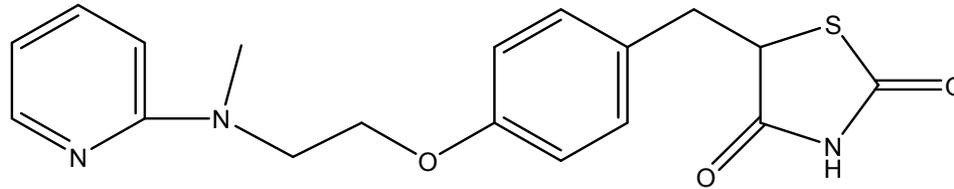
Interaction médicamenteuse: fibrates (gemfibrozil): \uparrow risque effets secondaires

Contre-indications :

grossesse, diabète de type 1, diabète de type 2 avec stress intense
insuffisance cardiaque ou hépatique

retiré en France et
d'autres pays mais pas en Belgique
pour ce risque

Rosiglitazone



- Despite effectiveness at decreasing blood sugar in type 2 diabetes mellitus, its use decreased dramatically as studies showed **apparent associations with increased risks of heart attacks and death.**
- The drug **remains available in the US** after a six-year, randomized control trial failed to show any of the previously-suggested cardiac risks associated with the drug.
- But in **Europe**, the European Medicines Agency (EMA) recommended in September 2010 that the drug be **suspended from the European market.**
- In New Zealand, rosiglitazone was withdrawn from the market in April 2011. It was banned in India in 2010.[12]

Back-up

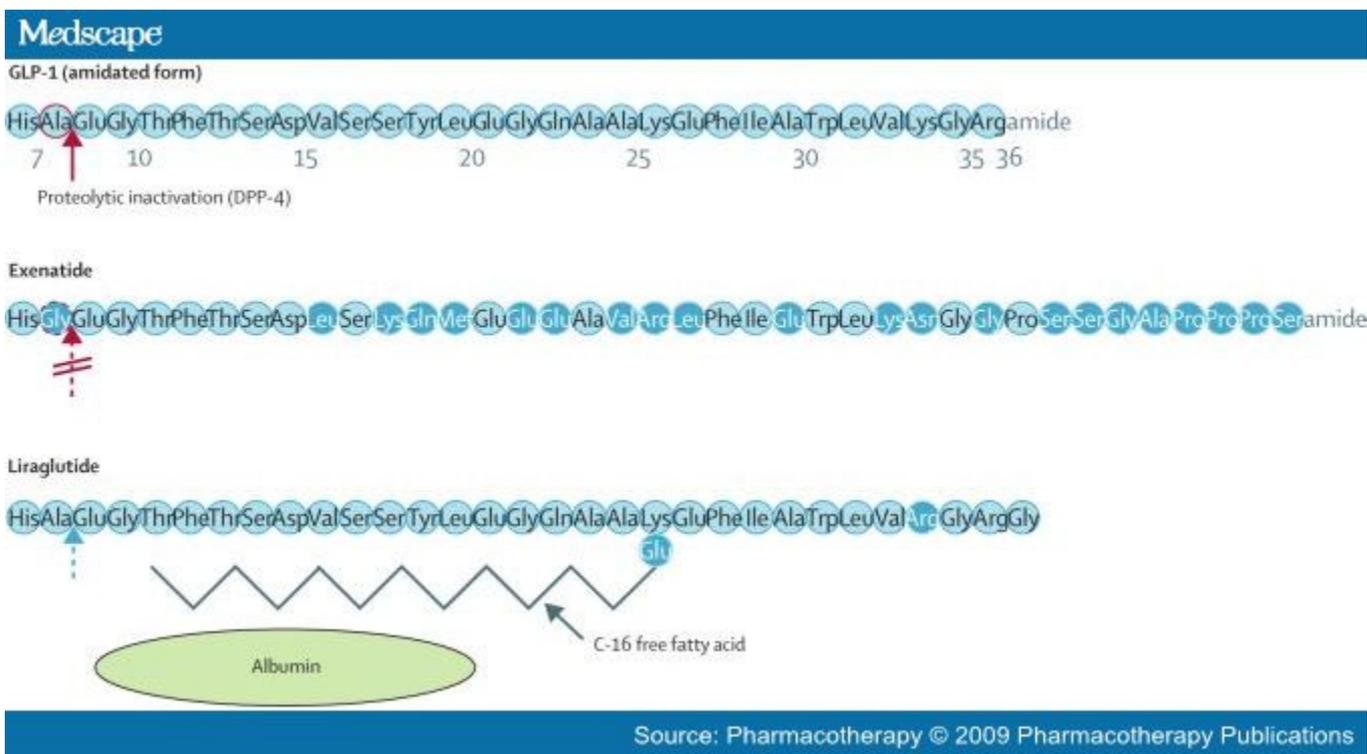
Analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

peptide dérivé du proglucagon (cellules L intestinales)

très rapidement inactivé par la dipeptidyl peptidase IV (DPPIV ou DPP4).

exendine 4 (exenatide) = analogue plus stable isolé du lézard Gila Monster

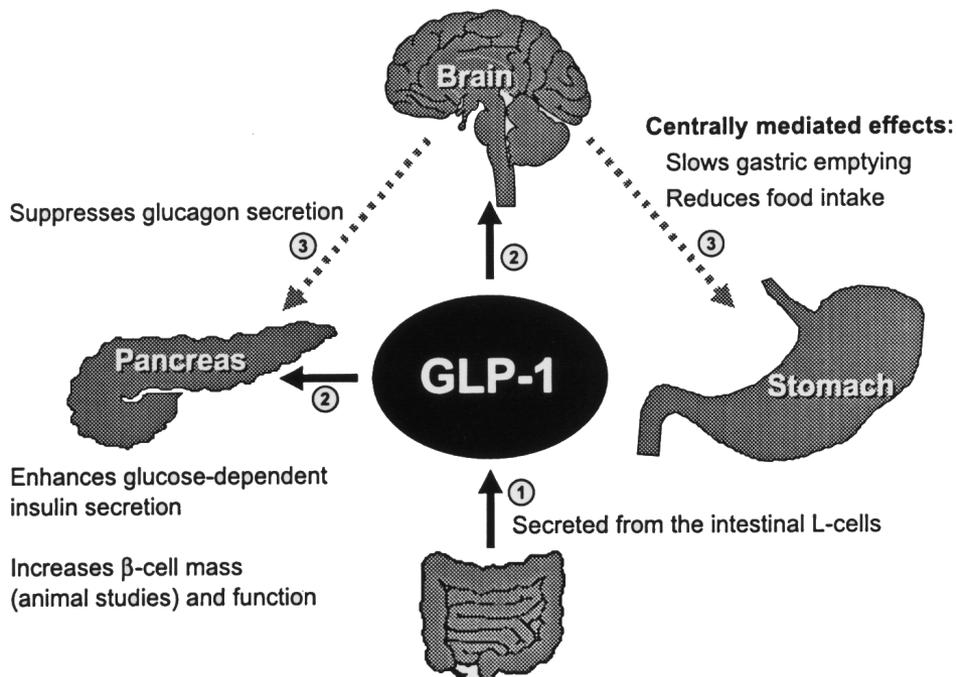
liraglutide = analogue synthétique du GLP-1 humain



Analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Pharmacodynamie : activation des récepteurs au GLP-1 (cellules b, SNC...)

effets : réduction supplémentaire de l'HbA1c d'environ 1%



Pharmacocinétique :

- injection SC => pic après 2-3h, retour aux valeurs de départ après ~8-10h
- formes LAR (long acting release) en développement : durée d'action > 1 semaine

Analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Indications :

exenatide approuvé par la FDA aux USA

- en complément de la mono ou bithérapie (metformine +/- sulfonylurée)
- injections SC dans l'heure qui précède le repas du matin et du soir
- 1 injection par semaine ou moins pour les formes LAR en développement

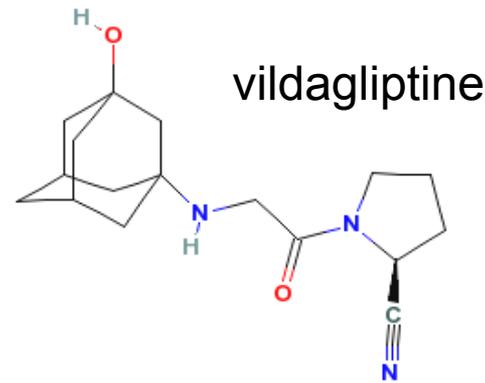
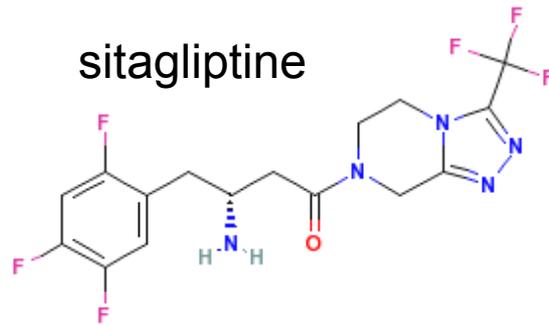
Effets secondaires :

- nausées-vomissements-diarrhée
- hypoglycémies légères, surtout si en association avec une sulfonylurée
- pancréatite aiguë grave (toujours en cours d'évaluation)

Contre-indications :

- grossesse et allaitement
- gastroparésie

Inhibiteurs de la dégradation du GLP-1



Pharmacodynamie :

Inhibiteurs sélectifs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4), une prolyl oligopeptidase de la famille des sérines protéases présente à la membrane (extracellulaire) et dans le plasma. La DPP4 contribue à l'inactivation très rapide du GLP-1 ($T_{1/2} \sim 2$ min) mais aussi du GIP et d'autres peptides circulants (neuropeptide Y, PACAP, substance P...)



effets : augmentation du GLP-1 et du GIP actifs circulant après les repas
=> Effet incrétine augmenté ou restauré
=> amélioration de la tolérance au glucose ni perte ni prise de poids

Inhibiteurs de la dégradation du GLP-1

Pharmacocinétique/pharmacodynamie :

- pic avec inhibition quasi complète de l'activité DPP4 1 h après la prise orale
- inhibition persistant ~16h.
- métabolisme hépatique
- élimination rénale (sauf linagliptine)
=>réduire la dose de sitagliptine si insuffisance rénale importante (CC<50 ml/min)

Indications :

diabète de type 2,
en complément de la metformine, d'une glitazone ou d'un sulfamidé hypoglycémiant

Contre-Indications :

grossesse et allaitement, diabète de type 1

Effets secondaires :

- peu de nausées-vomissements, contrairement à l'exenatide
- peu de risque d'hypoglycémie, sauf si association avec sulfonurée
- infections respiratoires hautes (immunodépression ?)
- vildagliptine: troubles hépatiques (à surveiller avant / pendant traitement)
- sitagliptine: dépression, myalgies, réactions allergiques parfois grave
- risque accru de pancréatite et cancer du pancréas ? A suivre

Interactions : inhibition de CYP3A4 par la saxagliptine