

Glucagon

Version juin 2016

S. Schnorf-Huber, C. Reichert, C. Rauber-Lüthy

- Description:** Hormone polypeptidique, 29 AA, PM 3482.83 Dalton.
CAS - 16941-32-5.
Définition et provenance (cf. pharmacopée): extrait du pancréas (boeuf, porc)! Composition homme vs. animal; obtention par des méthodes biotechnologiques depuis des cellules de levure.
Poudre fine, blanche ou faiblement colorée, presque insipide. Pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans les alcalis et les acides dilués. Pratiquement insoluble dans la plupart des solvants organiques. Conservation dans des récipients hermétiques à des températures inférieures à 8°C (11).
Le glucagon fait l'objet d'une monographie dans la Ph. Eur.
- Effets principaux:** Augmentation du glucose sanguin (stimulation de la gluconéogenèse, glycogénolyse).
Effet inotrope et chronotrope positif (indépendamment des récepteurs bêta-adrénergiques).
- Indications:
(comme antidote)** Intoxications par bêta bloquants comme autre mesure en présence de symptômes réfractaires au traitement (18).
- Disponibilité:** Pharmacies des hôpitaux (liste suisse des antidotes: assortiment de base pour hôpitaux).
- Physiologie:**
Le glucagon est sécrété par les cellules alpha du pancréas. L'insuline et la somatostatine inhibent sa sécrétion. Le stress, la faim, l'hypoglycémie et l'excitation du sympathique (bêta-récepteurs) provoquent une mobilisation du glucagon et par là une gluconéogenèse, lipolyse et glycogénolyse (7). Le glucagon a un effet inotrope et chronotrope positif qui est indépendant des récepteurs bêta-adrénergiques.



Pharmacodynamique:

Le glucagon se lie à la membrane cellulaire extérieure à un récepteur glycoprotéinique de 60 kDa, indépendamment des récepteurs bêta-adrénergiques. L'activation de ce récepteur mène par les protéines Gs de la cellule à la stimulation de l'adényl cyclase, ce qui entraîne une augmentation de la transformation de l'ATP intracellulaire en AMP cyclique (surtout dans le foie, les tissus adipeux et le muscle cardiaque). L'AMPc accélère la phosphorylation des canaux calciques de type L, ce qui augmente l'influx de Ca dans la cellule (6). Des concentrations intracellulaires accrues de Ca suscitent une augmentation de la contractilité des cellules du muscle cardiaque (effet inotrope). L'effet chronotrope s'explique peut-être par la haute densité de canaux calciques de type L/T dans les cellules de Purkinje et les cellules sinoauriculaires. Le mode d'action est influencé par la quantité de calcium ionisé circulant et par le degré de l'insuffisance cardiaque (3). Une hypocalcémie/hypercalcémie empêche l'effet chronotrope maximal possible.

L'apport exogène a pour effet une amélioration de la fonction du myocarde et une augmentation du rythme cardiaque, et ne provoque guère de dysrythmies (3).

L'effet du glucagon est d'autant plus faible qu'une insuffisance cardiaque préexistante est plus importante (3,4), et il dépend d'une homéostasie du calcium normale.

Le glucagon a par ailleurs un effet relaxant sur la musculature lisse du sphincter inférieur de l'oesophage et du reste du tract gastrointestinal (3, 7).

Pharmacocinétique:

Biodisponibilité relative par voie intranasale et i.m. env. 30% (11). Volume de distribution 0.19-0.25 L/kg (12). Début de l'effet suivant l'administration i.v. (0.2-0.5 mg): après 1 min., durée de l'effet env. 5-20 min.; début de l'effet suivant l'administration i.m. (1-2 mg): après 5-15 min., durée de l'effet env. 10-40 min. (13). Elimination surtout par le foie, les reins et le plasma (10). Le temps de demi-vie de l'élimination dans le plasma est de 3-6 min. (enzymes protéolytiques).

Emploi comme antidote:

Adultes: dose initiale 50 µg/kg de poids corporel i.v. (max. 5-10 mg) sur 15 min. dans glucose à 5%, ensuite perfusion continue de 2-5 mg/h.

CAVE: Précipitation du glucagon possible dans la solution de perfusion; donc, contrôler régulièrement la solution glucagon-glucose et ne pas préparer de grosses quantités de solution de perfusion. (voir aussi le chapitre Conservation)

Enfants: dose initiale 50-150 µg/kg i.v. sur 15 min., ensuite perfusion continue de 50 µg/kg/h. Contrôle clinique et diminution progressive de la dose si les symptômes s'améliorent (une durée allant jusqu'à 48 h est supportée avec peu d'effets secondaires).

CAVE: Précipitation du glucagon possible dans la solution de perfusion; donc, contrôler régulièrement la solution glucagon-glucose et ne pas préparer de grosses quantités de solution de perfusion (voir aussi le chapitre Conservation)

Effets indésirables:

Nausées, vomissements, hyperglycémie, hypokaliémie, faiblesse musculaire, réactions allergiques généralisées (produit obtenu depuis le pancréas du boeuf/porc ou par des méthodes biotechnologiques depuis des cellules de levure), hypertension artérielle (vidage de catécholamines; Cave: phéochromocytome).



A défaut d'une réserve de glycogène, on ne peut pas s'attendre à un effet sur la libération de glucose (alcoolisme, déficience nutritionnelle, jeûne).

Interactions:

Insuline: Antagonise l'effet du glucagon.

Conservation:

La solution préparée devrait être utilisée sans tarder (13), car le glucagon n'est pas stable en solution aqueuse (possibilité de précipitation et de formation de fibrilles) (14,15). Selon Shepherd (16), la solution préparée peut être conservée à 5°C pendant 48h. La littérature rapporte un cas de perfusion de glucagon sur plusieurs heures, où une précipitation entraîna un arrêt de la pompe de perfusion (17).

Produits en Suisse:

GlucaGen Novo Nordisk®, NOVO NORDISK, 1 ampoule à 1mg et ampoule-seringue contenant 1 ml d'Acqua ad iniectabilia comme solvant. Présentation: 1 et 10 ampoules.

Référence bibliographiques:

1. **Love** JN, Howell JM. Glucagon therapy in the treatment of symptomatic bradycardia. *Ann Emerg Med* 1997, 29, 181-3.
2. **Pollack** CV Jr. Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med* 1993, 11, 195-205.
3. **Farah** A. Glucagon and the circulation. *Pharmacol Rev* 1983, 35, 181-217.
4. **Gold** HK et al. Effects of experimental heart failure on the capacity of glucagon to augment myocardial contractility and activate adenylyl cyclase. *J Clin Invest* 1970; 49, 999-1006.
5. **Chernow** B et al. Glucagon: endocrine effects and calcium involvement in cardiovascular actions in dogs. *Circ Shock* 1986; 19, 393-407.
6. **Méry** PF et al. Glucagon stimulates the cardiac Ca²⁺ current by activation of adenylyl cyclase and inhibition of phosphodiesterase. *Nature* 1990, 345, 158-61.
7. **Thoma** M. Use of glucagon for removal of an orogastric lavage tube. *Am J Emerg Med* 1995, 13, 219-22.
8. **Hasselblatt** A, Panten U. Glucosestoffwechsel. In: Forth N et al. (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (8. Auflage), Urban und Fischer, München 2001, p 668-70.
9. **Ellenhorn** MJ (ed.). *Ellenhorn's Medical Toxicology*. (2nd ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, p 98-9.
10. **Davis** S, Granner D. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman JG et al (eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (9th ed.), McGraw-Hill, New-York 1996, p 1511-12
11. **Parfitt** K (ed.). *Martindale. The Complete Drug Reference* (32th ed.). Pharmaceutical Press, London 1999.
12. **Toll** LL, Hurlbut KM (eds.): *Poisindex® System*. Micromedex Inc., Englewood 2001.
13. Fachinformation GlucaGen Novo Nordisk®. www.swissmedicin.ch. Zugriff 23.10.2015..
14. **Beaven** GH, Gratzler WB, Davies HG. Formation and structure of gels and fibrils from glucagon. *Eur J Biochem* 1969;11(1):37-42.
15. **Steiner** SS, Li M, Hauser R, Pohl R. Stabilized glucagon formulation for bihormonal pump use. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(6):1332-7.
16. **Shepherd** G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(19):1828-35.
17. **Lao** Y, Heyerdahl F. Chemical instability of glucagon when given as a continuous infusion. *Clin Toxicol* 2015;53(4):253.
18. **Graudins** A, Lee HM, Druda D. Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):453-61.