

Octréotide

- Description:** Synonymes: octreotidum, minisomatostatine
Commercialisée en Suisse sous forme d'acétate d'octréotide (Sandostatine®)
L'octréotide est un analogue synthétique de la somatostatine à durée d'action prolongée. Cet octapeptide cyclique se distingue de la somatostatine par l'incorporation de D-aminoacides non physiologiques à la place de L-aminoacides, et par un aminoalcool comme radical¹.
- | | |
|-------------|-------------------------------------|
| PM | 1019,287 ¹ |
| Numéros CAS | 83150-76-9, 79517-01-4 ² |
| Code ATC | H01CB02 ³ |
- Effets principaux:** Inhibition de la sécrétion d'insuline, de glucagon, de gastrine, de GH, de TSH, de prolactine et de peptides intestinaux vasoactifs.
- Indications:** (comme antidote) Hypoglycémie des intoxications graves du type sulfonylurée, uniquement comme mesure complémentaire à l'administration de glucose.
- Disponibilité:** Centres régionaux (Liste suisse des antidotes: *Assortiment complémentaire pour centres régionaux*) à partir de 2005

Physiologie et pharmacodynamique^{1,4}

Mécanisme de toxicité des sulfonylurées: Un surdosage de sulfonylurées provoque une libération d'insuline dans les cellules β du pancréas. Par liaison au récepteur sulfonylurée 1 (SUR1), il y a blocage des canaux potassiques ATP-dépendants et donc empêchement de l'efflux potassique. Cela provoque une dépolarisation de la membrane des cellules β , ce qui mène, par l'ouverture des canaux calciques tensiodépendants, à une activation de l'afflux calcique et par là à l'exocytose de la vésicule d'insuline. L'hypoglycémie qui s'ensuit peut être antagonisée brièvement par l'administration de glucose, mais comme le glucose va provoquer lui-même une libération d'insuline, l'hypoglycémie réapparaîtra.

Mécanisme de l'effet antidotal: L'octréotide peut antagoniser une hypoglycémie réfractaire suivant un surdosage de sulfonylurées en empêchant une libération d'insuline dans les cellules β . L'octréotide, en liant au récepteur de somatostatine 2, a un effet inhibitoire sur les canaux calciques tensiodépendants et empêche de ce fait l'afflux calcique et finalement l'exocytose de la vésicule d'insuline⁵.

Pharmacocinétique^{3,6}

Absorption	Absorption rapide et complète après injection sous-cutanée. C _{max} après 30 min.
Volume de distribution	0.027 l/kg
Liaison aux protéines	65%
Demi-vie d'élimination	100 min.
Métabolisme	Métabolisation dans le foie.
Excrétion	On estime que 30 à 40% sont excrétés par les selles. Env. 32% sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine.

Utilisation comme antidote

Indications

Pour empêcher une hypoglycémie rebond dans les intoxications aux sulfonylurées graves; à utiliser conjointement avec l'administration de glucose⁷⁻¹⁰.

Dosage

- Adultes: 50-100 µg s.c. (ou i.v.) toutes les 6-12h 3 fois^{1,7}
30 ng/kg/min par inf.¹⁰
- Enfants: 25-50 µg s.c. (ou i.v.) toutes les 6-12h 3 fois^{1,11}
15 ng/kg/min par inf.^{1,11}

Contre-indications

Réaction d'hypersensibilité à l'octréotide connue

Grossesse/lactation:

Catégorie B

Effets indésirés (6, 3, 12, 13, 14)

Des effets indésirés n'ont pas été observés jusqu'ici après un emploi de courte durée comme antidote dans les intoxications aux sulfonylurées (état en mars 2004). Les effets indésirés suivants sont néanmoins possibles, car ils ont été décrits dans le cadre d'autres indications dès la première ou deuxième application:

- Douleurs lancinantes, brûlantes, picotements, rougeur et tuméfaction au site d'injection
- Réactions d'hypersensibilité cutanée
- Réaction anaphylactique
- Pancréatite¹⁴
- Manque d'appétit, nausée, vomissements, douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, stéatorrhée¹²
- Bradycardie¹³

Effets supplémentaires rarement décrits suivant une application chronique^{3,6}:

- Hépatite, cholélithiase, iléus
- Thrombocytopénie
- Hypertension artérielle
- ECG: troubles de la conduction, troubles de la repolarisation non spécifiques, allongements de QT, rotation de l'axe du coeur
- Perturbation de la régulation glucosique, hyperthyroïdisme, gynécomastie, galactorrhée
- Fatigue, insomnie, céphalée, vertige
- Anxiété, confusion, dépression
- Alopecie passagère
- Flush
- Notalgies, arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les épaules et les jambes

Interactions³

L'administration simultanée d'octréotide et de bromocriptine augmente la disponibilité de la bromocriptine.

Les analogues de la somatostatine pourraient réduire la clairance métabolique de substances métabolisées par les enzymes à cytochrome P450. Comme on ne peut pas exclure un effet de ce genre pour l'octréotide, il convient de rester prudent dans l'application de préparations dont le métabolisme passe principalement par le CYP3A4, et qui ont une faible marge de sécurité thérapeutique.

L'octréotide réduit la résorption intestinale de la ciclosporine et ralentit celle de la cimétidine.

Produits en Suisse³

Sandostatine® (Novartis Pharma):

Ampoules 5x1ml à 0.05mg/ml	prix CHF	67.35
Ampoules 5x1ml à 0.1mg/ml	prix CHF	111.55
Ampoules 5x1ml à 0.5mg/ml	prix CHF	540.30
Flacons-ampoules 5ml à 0.2mg/ml	prix CHF	194.00

(Etat le 10-10-2003)

Références bibliographiques

1. Dart R.C. (ed.) Medical Toxicology, 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 3rd ed., 2004.
2. Leikin JB, Paloucek FP. Poisoning & Toxicology Handbook, Lexi Comp, Hudson, Ohio, USA, 3rd ed, 2002.
3. Compendium suisse des médicaments 2004, Documed SA, Bâle 2004.
4. Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, McGraw Hill, 7 ed, 2002.
5. Moldovan S, Atiya A, Adrian TE, Kleinman RM, Lloyd K, Olthoff K et al. Somatostatin inhibits B-Cell Secretion via a subtype-2 somatostatin receptor in the isolated perfused human pancreas. J Surg Res 1995, 59: 85-90.
6. Hutchinson TA, Shahan DR, Anderson ML (eds.): Drugdex® System. Micromedex Inc., Englewood CO, 2004.
7. Carr R, Zed PJ. Octreotide for sulfonylurea-induced hypoglycemia following overdose. Ann Pharmacother 2002, 36: 1727-32, 2002.
8. McLaughlin SA, Crandall CS, McKinney PE. Octreotide: An antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia. Ann Emerg Med 2000, 36: 133-8.
9. Green RS, Palatnick W. Effectiveness of octreotide in a case of refractory sulfonylurea-induced hypoglycemia. J Emerg Med 2003, 25: 283-7.
10. Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, Nagy RJ, Schade DS. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses. J Clin Endocrinol Metabol 1993, 76: 752-6.
11. Spiller HA. Management of sulfonylurea ingestion. Pediatr Emerg Care 1999, 15: 227-30
12. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Drug Therapy: Octreotide, NEJM, 1996, 334: 246-53.
13. Herrington AM, George KW, Moulds CC. Octreotide-induced bradycardia. Pharmacotherapy 1998, 18: 413-16.
14. Bodemar G, Hjortswang H. Octreotide-induced pancreatitis: an effect of increased contractility of Oddi sphincter. Lancet 1996, 348: 1668-9.

(trad. JPL 4-1-2005)