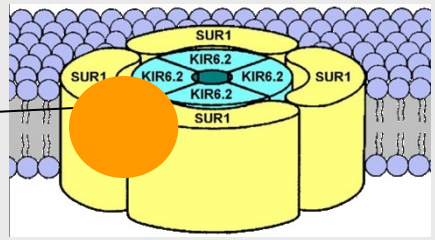
Traitement longue-durée de l'HI avec Lanreotide

Oliver Blankenstein
Institute for Experimental Paediatric Endocrinology
Charité-Universitätsmedizin Berlin

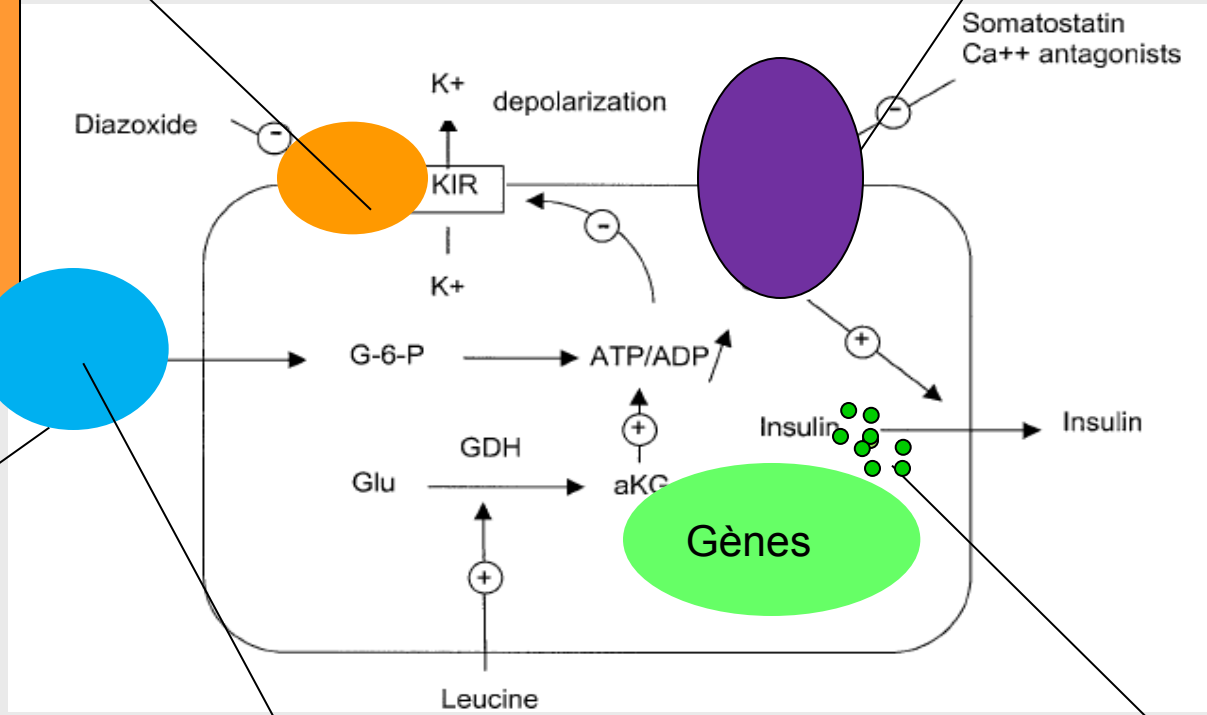
CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Traitements de l'HI



Antagonistes du calcium (Nifedipine)
- ➔ Inhibe le fonctionnement de la pompe Ca
- ➔ Peut réduire la sécrétion d'insuline
- ➔ **Est-ce efficace?** (une seule publ.)

Diazoxide
- ➔ Favorise ouverture pompe K-ATP
- ➔ Reconstitution de la structure et de la fonction de la pompe membranaire
- ➔ Agis sur le site de liaison de la sulfinylurée (SU)
- ➔ Efficace dans 20- 30% des cas
- ➔ Forme néonatale résistante à 70%
- ➔ Très efficaces dans le cas de désordres métaboliques (défauts GK, GLUD1)



Apport de glucides
- ➔ i.v. ou oral en continu
- ➔ Situation hypercalorique
  Prise de poids inappropriée

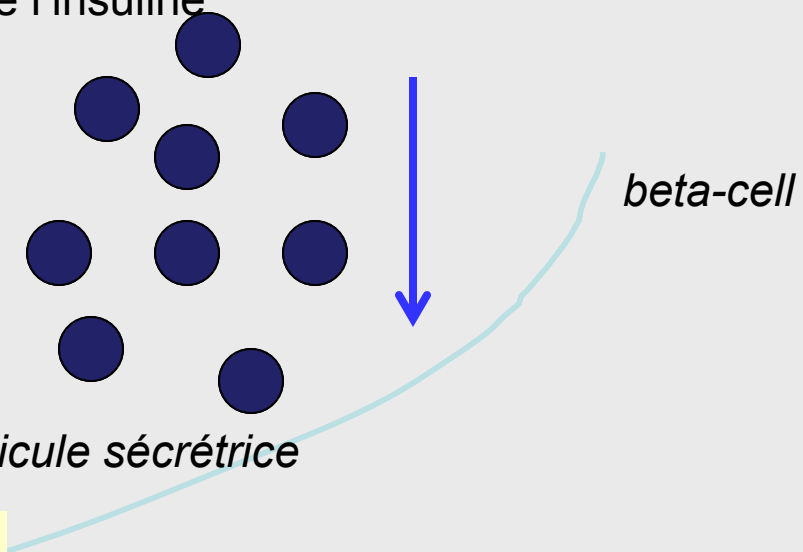
Glucagon
- ➔ Libère du glucose à partir du glycogène du foie
- ➔ "recylcage du glucose"
- ➔ Réduit les besoins en glucose
- ➔ Hormone à action contraire à l'insuline
- ➔ Médication de premier choix pour le traitement interne à court terme.

Octreotide
- ➔ Réduit l'expression génétique des hormones
- ➔ Inhibe la Chromogranin A
- ➔ Réduit les vessicules sécrétrices
- ➔ Réduit l'expression du gène d'insuline

Action de la somatostatine

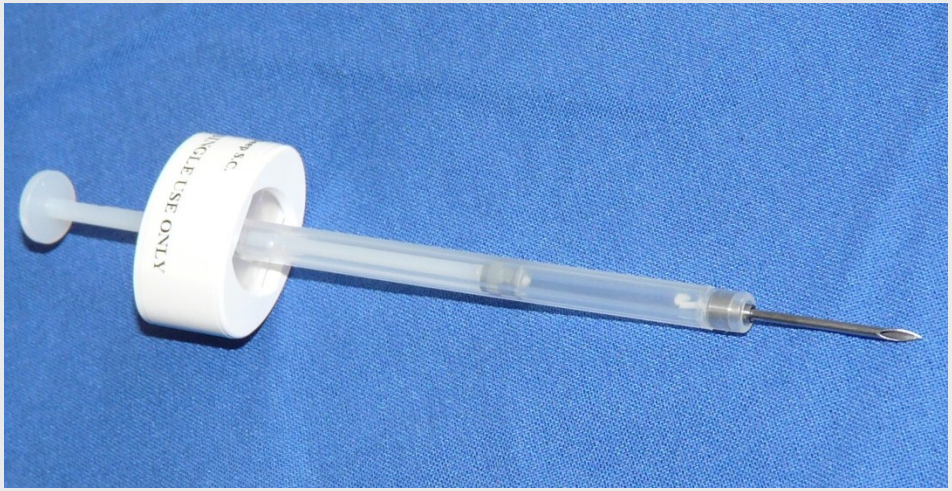
- Récepteurs spécifiques à la somatostatine à la surface des cellules Beta
- Régule à la baisse la Chromogranin A (fabrication de vésicules sécrétrices)
- Inhibe l'expression du mRNA sur le gène de l'insuline

Indications:
- tumeurs neuro-endocrines
- acromégalie
- HI



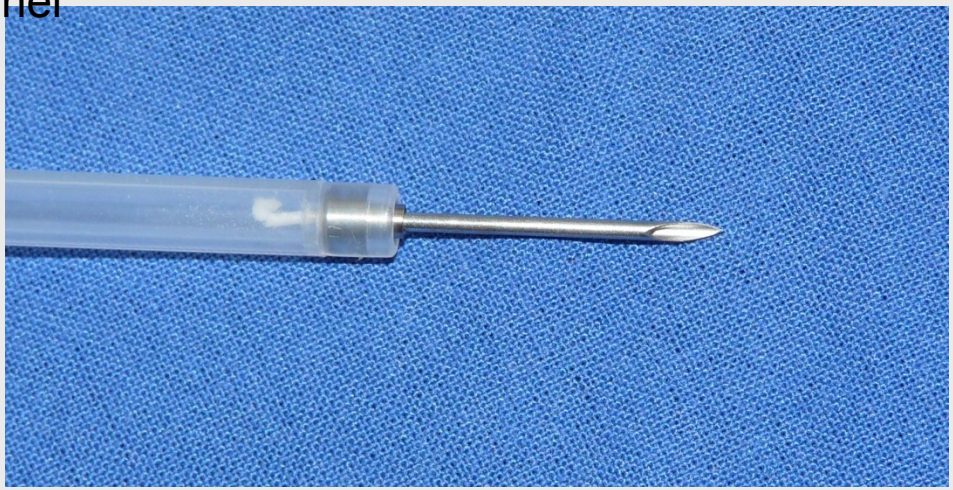
Préparations pharmacologiques:
- somatostatine (très courte durée d'action)
- octreodtide (longue durée, 6-8 heures)
- lanreotide (très longue durée, 4-6 semaines)

Lanreotide



- Injection sous-cutanée
- Disponible en 60 mg, 90 mg, 120 mg
-Injection recommandée tous les 28j

<u>Utilisation reportée chez les enfants:</u>
Traitement du surcroissement constitutionnel
(Carel et. al. 2007)



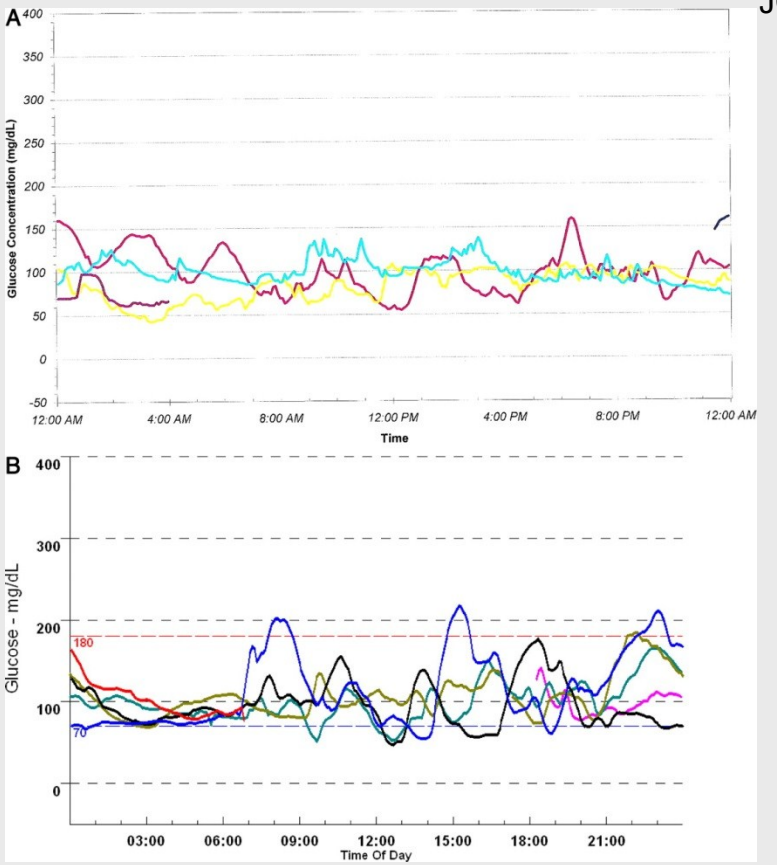
<u>Utilisation reportée pour l'HI:</u>

1. Kuehnen, P; *Horm. Res 2009 (abstr.).*
2. Modan-Moses, D, *JCEM, 2011*
3. Kuehnen, P; *Horm Res Paediatr, 2012.*

Treatment of Congenital Hyperinsulinism with Lanreotide Acetate (Somatuline Autogel)

Dalit Modan-Moses, Ilana Koren, Kineret Mazor-Aronovitch, Orit Pinhas-Hamiel, and Heddy Landau

JCEM, August 2011



BZ unter kontinuierlicher Octreotid Gabe s.c.

BZ mit monatlicher Lanreotide-Gabe.

Étude de traitement à Berlin

- **6 Patients** avec HI (forme diffuse) sans réponse aux traitements classiques ou avec traitement médical établi (daizoxide, nifedipine, octreotide) – 1 patient avec pancréatectomie partielle (50%).
- **Âge** des patients: 7 mois jusqu'à $4^{7}/_{12}$ ans. (moyenne $2^{11}/_{12}$ ans.)

  Ajustment de la dose: commencer avec 60 mg (indépendamment de l'âge ou du poids)
- – si hypoglycémies fréquentes → augmenter dosage (90, 120 mg)

  - si hyperglycémies fréquentes → réduire le dosage jusqu'à 60 mg

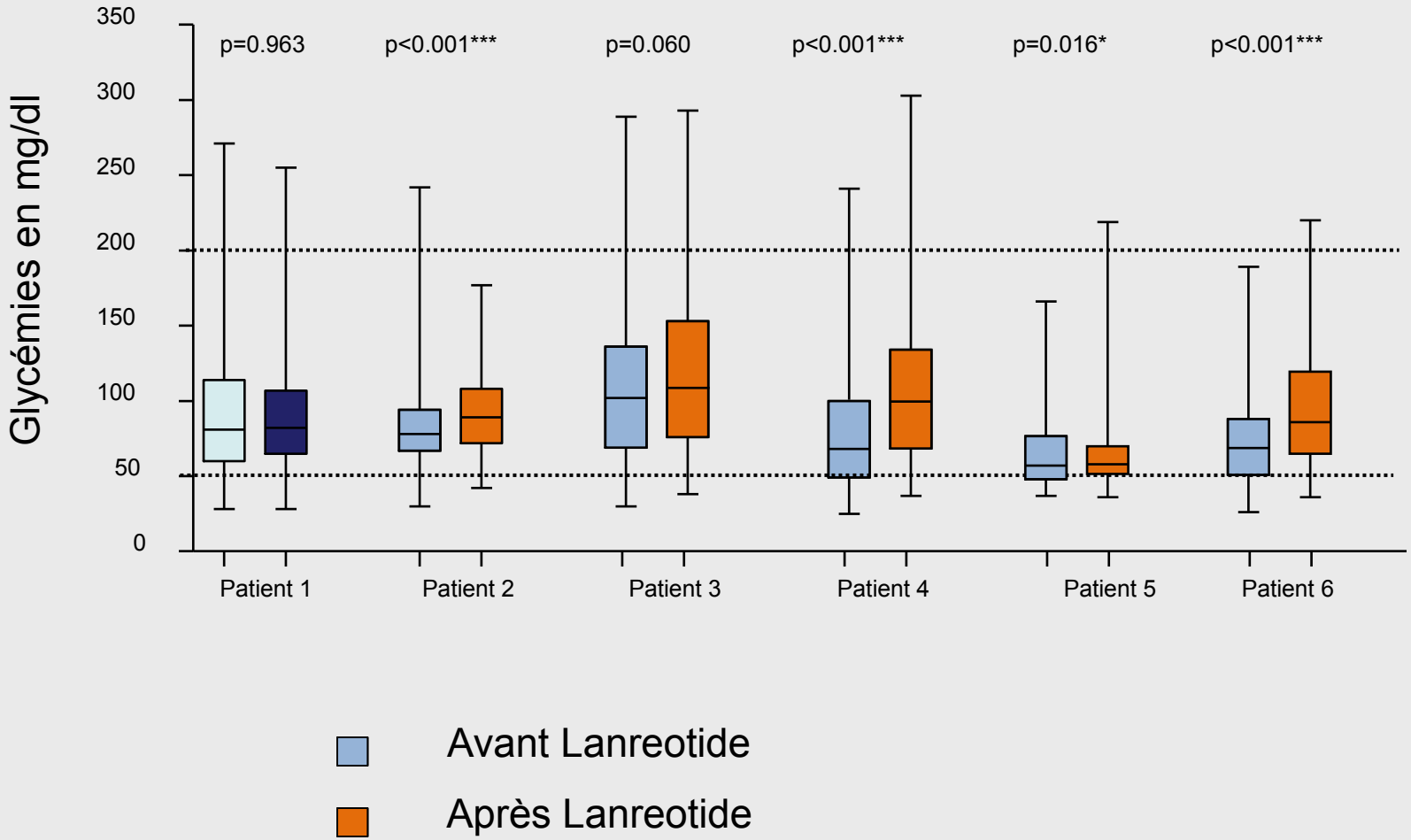
  Période de l'étude:

  60j avant et 31j après la période d'ajustement de la dose

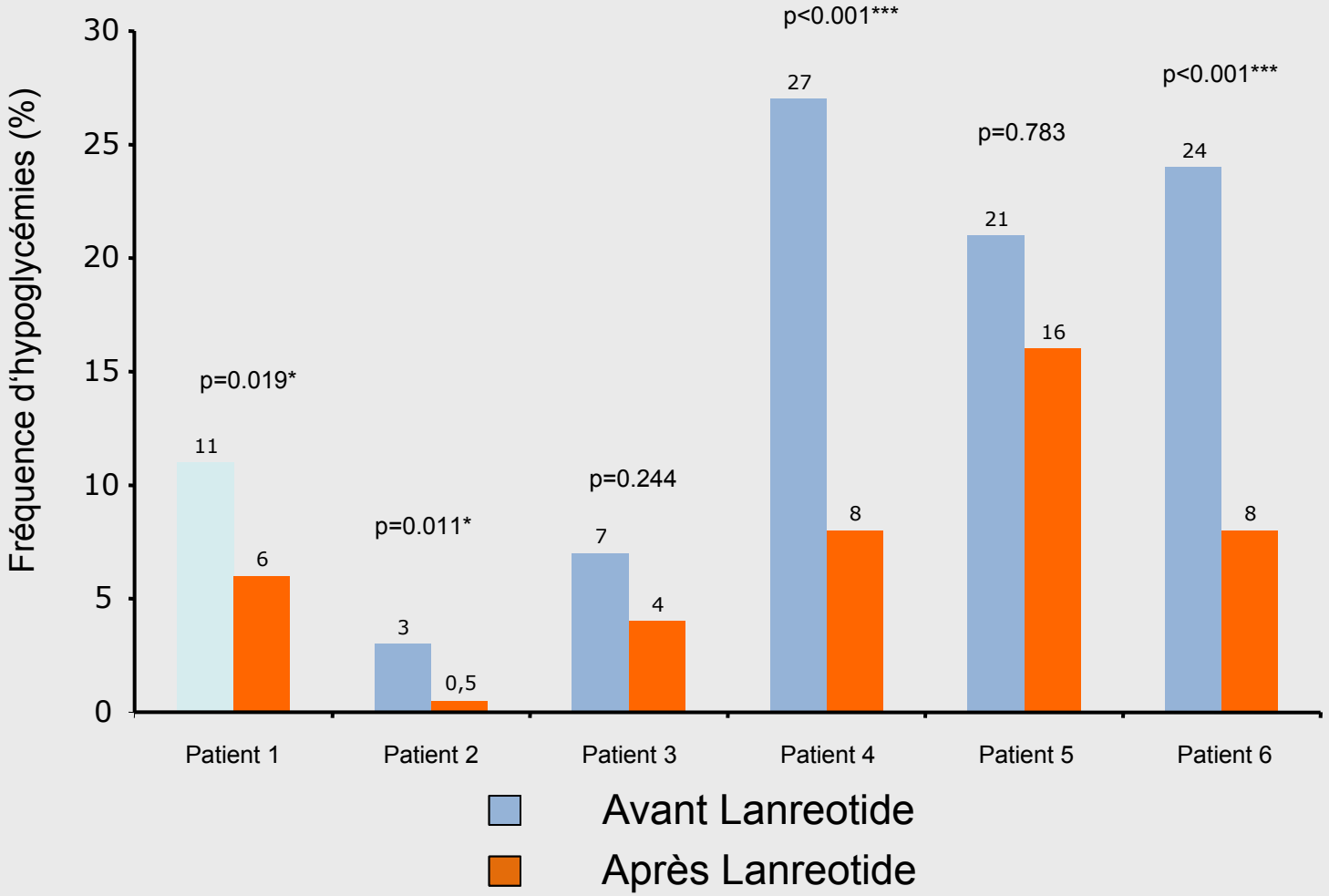
  Contrôle de glycémies aux 4 heures, documentation des hypoglycémies

  Durée de la therapie: moyene 4 years (3 – 5 ans)

Résultats: valeurs des glycémies sanguines



Résultats: Fréquence des hypoglycémies



➔ Risques réduits d'hypoglycémies avec le Lanreotide (probabilité ratio 0,38)

Sécurité, effets adverses, effets secondaires

- Effets secondaires:
  - Induration au site d'injection (peut-être lorsqu' i.m.) – se résolve tranquillement.
  - Concrétion dans la vésicule biliaire (sludge, pierres) se développe en présence de thérapie à l'octréotide – demeure inchangé, pas symptômes cliniques.
  - Pas de "nouvelles" concrétions
- Sécurité:
  - Pas d'effets adverses sérieux
  - Pas d'altération de la croissance longitudinale, pas d'effets sur les autres axes hormonaux

Lanreotide: pour et contre

Pour

- Injection effectuée par personnel médical (infirmière)
  - Réduit la charge des parents
- Amélioration des glycémies comparativement aux traitements antérieurs
- Une seule injection toutes les 4 à 6 semaines

Contre

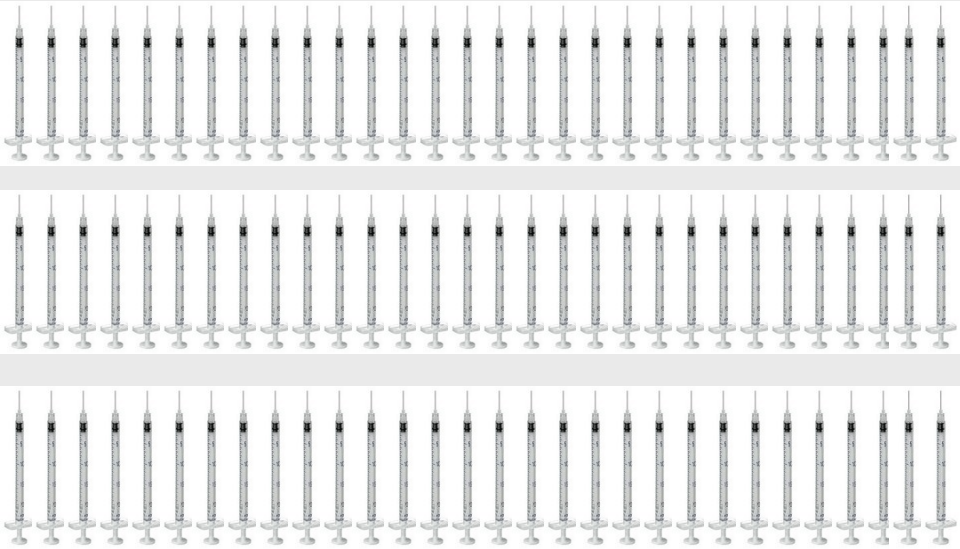
- L'effet est + fort chez certains patients et moindre chez d'autres
- Injections avec une grosse aiguille durant 2 à 5 min.
- Effets secondaires (concrétions vésicule biliaire)

Le plus gros avantage: l'indépendance…!

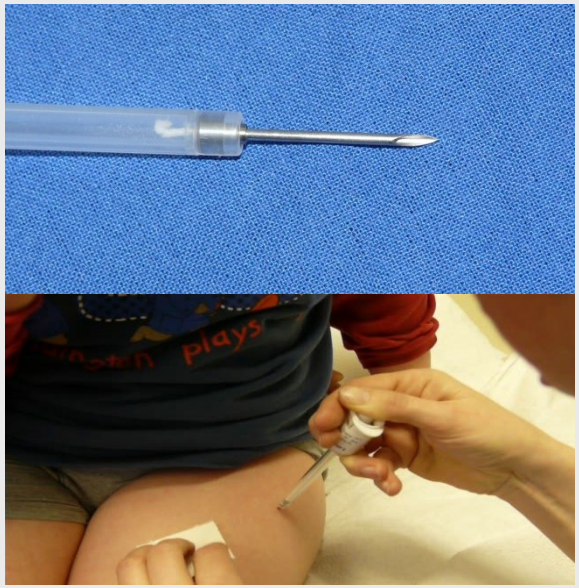
- Réduit les problèmes à la crèche, à la maternelle, à l'école
- Pas besoin de donner la médication entre les injections
- Si réponse positive, requiert seulement un suivi des glycémies et organisation des repas
- Permet à l'enfant de passer la nuit chez les amis ou chez des membres de la famille
  - Voyage en groupes et avec l'école

Ca ne fait pas trop mal…

Conclusion



or



- Le traitement à long terme de l'HI(diffus) est possible
- Réduit la fréquence des hypoglycémies
- Tendance observée de glycémies plus élevées

Il reste tellement à faire…