

Département de pharmacie Batna

Laboratoire de pharmacognosie (3^{ème} année)

HORMONES

Plan :

I – INSULINE

II – GLUCAGON

III – CALCITONINE

IV - HORMONE DE CROISSANCE

V- ERYTHROPOIETINE

VI- GONADOTROPHINES

I – INSULINE :

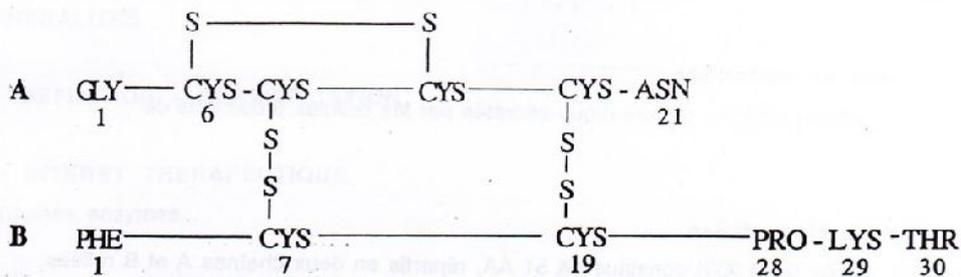
I-A - Introduction et historique

Hormone hypoglycémiante d'origine pancréatique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans.

I-B - Structure et biosynthèse

- Polypeptide (Mr voisine de 6 000) constitué de 51 AA, répartis en deux chaînes A et B reliées par deux ponts disulfure

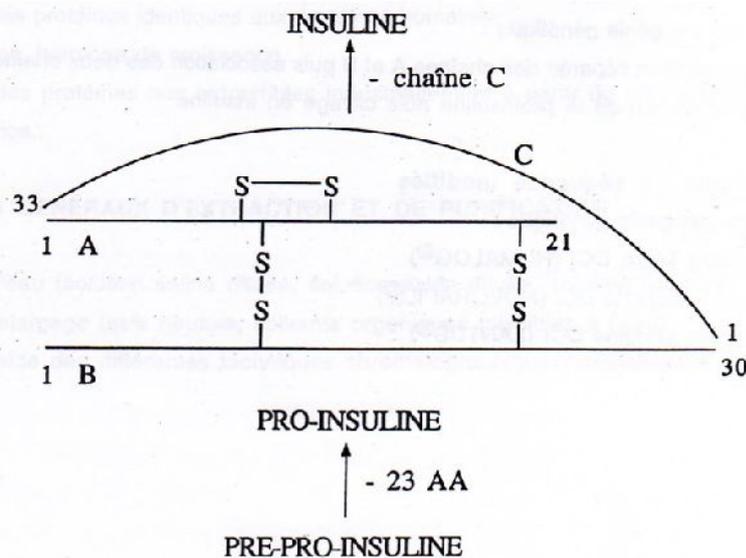
- Différences structurales selon les espèces animales



| | | 21/chaîneA | 28/chaîneB | 29/chaîneB | 31/chaîneB |
|----------------------------|-----------------|------------|------------|------------|----------------|
| Insuline humaine | | ASN | PRO | LYS | |
| Insulines modifiées | lispro | ASN | LYS | PRO | |
| | asparte | ASN | ASP | LYS | |
| | glargine | GLY | PRO | LYS | ARG-ARG |

- Biosynthèse

Préproinsuline (107 AA) -> proinsuline (84 AA, monocaténaire) -> insuline



I-C - Propriétés physico-chimiques :

-Solubilités : insoluble dans l'eau et dans l'éthanol.

-Fragilité : L'insuline bovine se dissout dans les acides minéraux dilués et, avec décomposition, dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

-Cristallisation

-Formation de complexes

I-D - Production Industrielle :**I-D-1-Insulines de séquence humaine : insulines "biosynthétiques" - Ph. Eur.**

Produites par génie génétique

Ø préparation séparée des chaînes A et B puis association des deux chaînes

Ø préparation de la proinsuline puis clivage en insuline

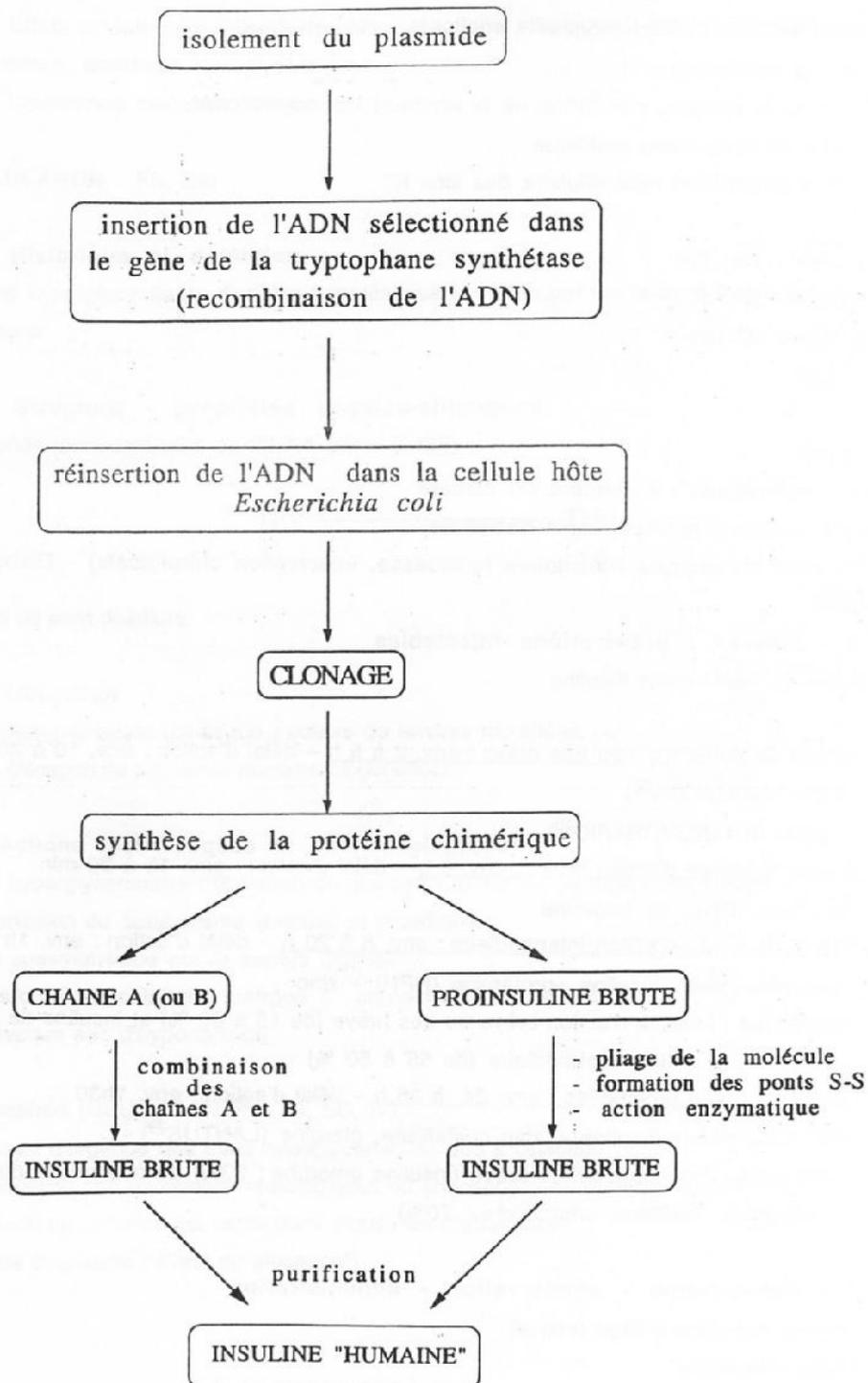
I-D-2-Insuline de séquence modifiée

Produite par génie génétique

a - insuline lispro DCI (HUMALOG®)

b - insuline asparte DCI (NOVORAPID®)

c - insuline glargine DCI (LANTUS®)

PREPARATION DE L'INSULINE DE SEQUENCE HUMAINE
PAR GENIE GENETIQUE

I-E - Activité biologique :

- Activité hypoglycémisante
 - Ø au niveau du foie
 - Ø au niveau des tissus périphériques
- Autres actions métaboliques :
 - Ø inhibition de la lipolyse, stimulation de la synthèse des triglycérides
 - Ø stimulation de la synthèse protéique
 - Ø favorise la pénétration intracellulaire des ions K⁺

I-F - Contrôle - Ph. Eur.

- Essais d'identité : CLHP
- Essais de pureté : CLHP
- Dosage : CLHP

I-G – Emplois :

I.G.1 Indications : traitement du diabète

Diabète insulino-dépendant, coma diabétique

Traitements insuliniques transitoires (grossesse, intervention chirurgicale) -

Diabète instable

I-G-2 - Formes : préparations injectables

Problème du choix d'une insuline

Ø Insulines de durée d'action très brève : env. 2 à 5 h

- délai d'action : env. 10 à 20 min - lispro (HUMALOG®)
- asparte DCI (NOVORAPID¹)

Ø Insulines de durée d'action brève : env. 6 h,

- délai d'action : env. 15 à 30 min - solutions d'insuline humaine

Ø Insulines de durée d'action intermédiaire : env. 8 à 20 h

- délai d'action : env. 1 h à 2h30 - non mélangées : insuline +protamine (NPH) + zinc
- mélangées : insuline d'action brève ou très brève (de 15 à 50 %) et insuline de durée d'action intermédiaire (de 85 à 50 %)

Ø Insulines de durée prolongées : env. 24 à 36 h

- délai d'action : env. 1 h30
- non mélangées : insuline + zinc cristallisée, glargine (LANTUS®)
- mélangées : insuline d'action brève (insuline amorphe : 30%) et insuline de durée prolongées (insuline cristallisée : 70%)

I-G-3 - Présentation – conservation administration :

- Seringues spéciales (usage unique)
- "Stylos-injecteurs"
- Pompes portables
- Pancréas artificiel

I-G-4 - Problèmes généraux de l'insulinothérapie :

- Servitudes
- Effets indésirables : lipodystrophies, réactions allergiques, insulino-résistance, presbytie initiale, accidents hypoglycémiques
- Interactions médicamenteuses

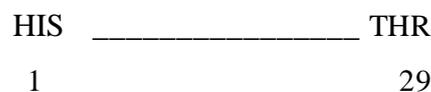
II – GLUCAGON : - Ph. Eur.

II-A - Historique et définition :

Hormone hyperglycémiant d'origine pancréatique sécrétée par les cellules a des îlots de Langerhans.

II-B - Structure - propriétés physico-chimiques :

Polypeptide monocaténaire de 29 AA (Mr = 3 485)



Absence de pont disulfure

II-C-Obtention :

- Production par génie génétique : culture de levures modifiées
- à Glucagon de séquence humaine biogénétique

II-D - Actions métaboliques et pharmacologiques :

- Action hyperglycémiant : libération du glucose à partir du glycogène hépatique
- Augmentation du catabolisme lipidique et protidique
- Action spasmolytique sur le tractus digestif
- Actions cardiovasculaires : inotrope + ; chronotrope
- + modérée - Ne provoque pas d'hypertension

II-E - Emplois (GLUCAGEN® - IM, SC, IV)

- Traitement d'urgence des états hypoglycémiques dus à l'insuline
- Prémédication lors d'examens radiologiques ou endoscopiques du tube digestif
- Traitement de défaillances cardiaques aiguës en réanimation
- Agent de diagnostic : ("test au glucagon")

III – CALCITONINE :

III-A- Définition – Historique :

Hormone hypocalcémisante sécrétée par les cellules C de la thyroïde

III-B- Structure :

Polypeptide monocaténaire (32 AA) comportant un pont disulfure (Mr = 3600)

Légères différences structurales selon l'origine (homme, porc, saumon)

III-C-Obtention :

- Synthèse : - analogue à celle du saumon (Ph. Eur.)
- analogue à celle de l'homme

III-D - Action pharmacologique :

Action hypocalcémisante : s'oppose à l'action de la parathormone

- Ø au niveau de l'os : inhibe la libération du calcium osseux
- Ø au niveau du rein : effet hypercalciurant, diminue la réabsorption tubulaire du calcium

III-E-Contrôle :

Mesure de l'effet hypocalcémiant chez le rat

III-F- Emplois :

- Voie parentérale
- Maladie de Paget, ostéoporose, hypercalcémies, algodystrophies
- Synthétiques : CALSYN[®], MIACALCIC[®], CALCITONINE GNR[®], CADENS[®] (saumon)
- CIBACALCINE[®] (homme)

IV - HORMONE DE CROISSANCE :

IV-A – Définition :

Hormone antéhypophysaire : somatotrophine (= somatotrophine humaine = GH) - Ph. Eur.

IV.B – Structure :

- Très variable selon les espèces animales
- Homme (hGH) : protéine monocaténaire de 191 AA avec deux ponts disulfures (Mr 22000)
- Animaux de boucherie : structures très différentes, inactives chez l'homme

IV-C-Obtention :

- Production par génie génétique : souches *d'Escherichia coli* modifiées
- Hormone de séquence identique à la somatropine humaine : somatropine DCI

IV-D-Emploi :

Indication : retard de croissance lié à un déficit prouvé en hormone de croissance

Voie d'administration et posologie : voie SC ou IM - 0,5 à 0,7 UI/kg/sem. en 3 à 7 injections selon la voie

Effets indésirables : lipodystrophies locales, hyperglycémie, hypothyroïdie

Contre-indications : processus tumoral évolutif - GENOTONORM[®], MAXOMAT[®], UMATROPE[®], SAIZEN[®]... (réservé à l'usage hospitalier et soumis à des conditions particulières de distribution et de délivrance)

V- ERYTHROPOIETINE :**V-A - Définition et structure**

- Hormone sécrétée par le rein, responsable de la différenciation de la lignée érythrocytaire (stimulation de l'érythropoïèse et de la formation de l'hémoglobine) Chez l'insuffisant rénal, déficit en érythropoïétine entraînant une anémie sévère Structure : glycoprotéine comportant 165 AA

V-B-Obtention :

Production par génie génétique à l'aide de cellules de mammifères modifiées -> érythropoïétine recombinante humaine (Epoétine alpha et Epoétine beta)

V-C - Emploi (réservé aux centres d'hémodialyse agréés)**- Indications**

Anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés

Anémie des patients cancéreux traités par chimiothérapie contenant du platine E. alpha : EPREX[®], E. beta : NEORECORMON[®]

- Voie administration : injection SC préférentiellement, IV

- Posologie : adaptée de manière à atteindre par paliers une hémoglobininémie normale adulte (100-120 g/l) puis à la maintenir

- Effets indésirables : HTA, crises convulsives (en cas de redressement trop rapide de l'hématocrite), symptômes grippaux...

- Contre-indication ; grossesse

VI- GONADOTROPHINES

VI-A - Définition et structure :

- Glycoprotéines (Mr voisine de 30 000)
- 2 sous-unités associées par deux ponts disulfures
 - α non spécifique
 - β spécifique de chaque hormone

VI-B - Différents types - origine - activité

•Folliculostimuline (FSH) :

Hormone antéhypophysaire dont la production croît chez la femme après la ménopause (4 à 5 fois)

- stimule la croissance des follicules ovariens et des testicules

•Lutéostimuline(LH) : Hormone antéhypophysaire

- déclenche l'ovulation et entraîne la formation du corps jaune
- stimule les cellules intersticielles du testicule et la maturation des spermatozoïdes

€Gonadotrophine chorionique (HCG) : Hormone sécrétée par le placenta

- activité de type LH

VI-C –Obtention :

VI-C-1 – Folliculostimuline (à follitropine alpha, follitropine beta DCI)

Production par génie génétique à l'aide de cellules d'ovaire de hamster chinois génétiquement modifiées

VI-C-2- Gonadotrophine chorionique - Ph. Eur.

Extraite de l'urine de femmes enceintes

VI-D- Emplois :

VI-D.1 - Folliculostimuline

- Traitement de certaines stérilités féminines
- Préparation à la fécondation in vitro
 - Ø follitropine alpha : GONAL-F®: 1 ère AAM eur.- r-hFSH - voie SC
 - Ø follitropine beta : PUREGON® - voie SC, IM

VI-D-2- Gonadotrophine chorionique

- Traitement de certaines stérilités masculines et féminines - menaces d'avortement - Voie IM (GONADOTROPHINE CHORIONIQUE "ENDO)