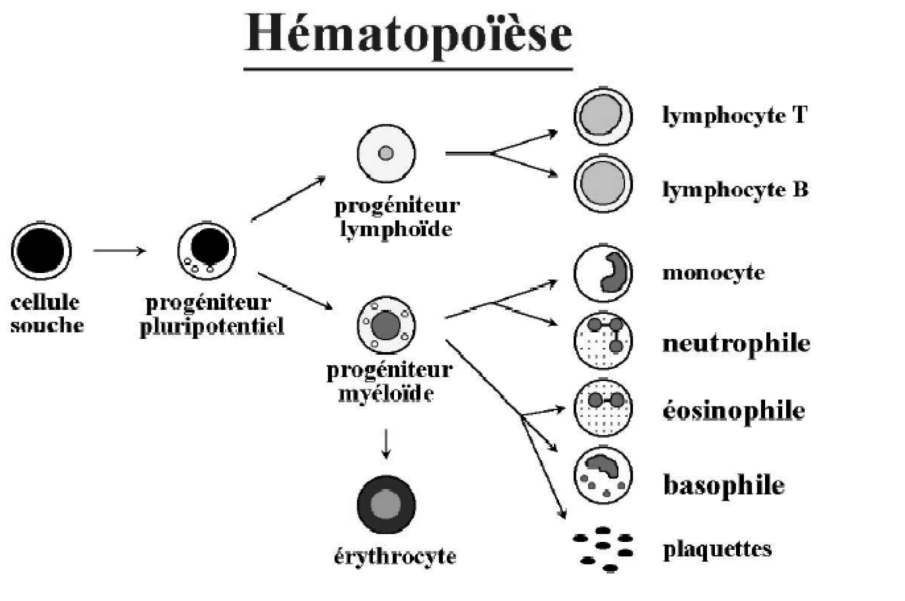


Facteurs de croissance hématopoïétiques

Introduction : l'hématopoïèse



L'hématopoïèse consiste en la prolifération et la maturation des cellules souches pour obtenir des cellules sanguines fonctionnelles et représentatives des différentes lignées.

Deux caractéristiques évoluent en sens inverse :

- la polyvalence ou pluripotence : capacité de se différencier en divers types cellulaires --< cette propriété est l'apanage des cellules progénitrices
- la capacité de prolifération : elle est d'autant plus importante que la cellule est plus différenciée.

La régulation de l'hématopoïèse et l'adaptation aux besoins fait intervenir les **facteurs de croissance hématopoïétiques**. Ce sont des cytokines de nature glycoprotéique. La spécificité d'action implique des récepteurs spécifiques présents sur les cellules cibles.

Ces facteurs interviennent :

- dans le maintien de l'homéostasie
- dans l'adaptation à certaines situations pathologiques

Actuellement seulement le G-CSF et l'EPO sont utilisés en thérapeutique.

1. Le G-CSF naturel = rappels :

Cytokines ayant une action de **facteur de croissance hématopoïétique restreint** sur les granuleux.
Action sur les précurseurs neutrophiles

- Structure :
 - glycoprotéine de 20 kD, 174 aa
 - la partie glycosylée représente 4 % de la molécule

Cellules productrices :

- fibroblastes
- cellules endothéliales
- monocytes = macrophages
- cellules stromales de la moelle osseuse

Cellules cibles :

Le G-CSF possède un récepteur de haute affinité sur :

- précurseurs de la lignée granuleuse neutrophile
- PN neutrophiles matures
- Certaines cellules malignes

Propriétés physiologiques :

Action sur les précurseurs neutrophiles

-
- Le G-CSF stimule la **prolifération, la différenciation et la maturation** de la lignée granulocytaire :
 - diminution du délai de formation d'un PN mature : 1,5 jour au lieu de 7 j
 - augmentation du nombre de PN produits chez le sujet sain par rapport au sujet non traité : facteur 10
- Le G-CSF multiplie **par 100 le nombre de cellules souches hématopoïétiques** présentes dans le sang : mobilisation périphérique des précurseurs

Action sur les PN neutrophiles matures

-
- Le G-CSF augmente toutes les potentialités du PN neutrophile :
 - phagocytose
 - cytotoxicité Ac-dépendante
 - activité bactéricide des PN par augmentation de la production d'ions superoxydes
 - migration des PN vers les tissus périphériques à partir du sang

2. G-CSF utilisés en thérapeutique :

2.1 G-CSF recombinants :

2.1.1 Formes commercialisées :

• Lenograstim GRANOCYTE®

- Protéine de 174 aa glycosylée, 2 ponts disulfure, produite en cellules de mammifères
- Administration IV et SC
- GRANOCYTE 13 : 13 MUI (réservé à l'usage pédiatrique)
- GRANOCYTE 34 : 34 MUI

- **Filgrastim NEUPOGEN®**
 - Protéine non glycosylée de 175 aa possédant une méthionine supplémentaire, produite en cellules procaryotes : E. coli
 - Administration IV et SC
 - NEUPOGEN 30 : 300 µg
 - NEUPOGEN 48 : 480 µg

Statut administratif :

- liste I
- Disponibles en officine
- Prescription initiale hospitalière de 3 mois

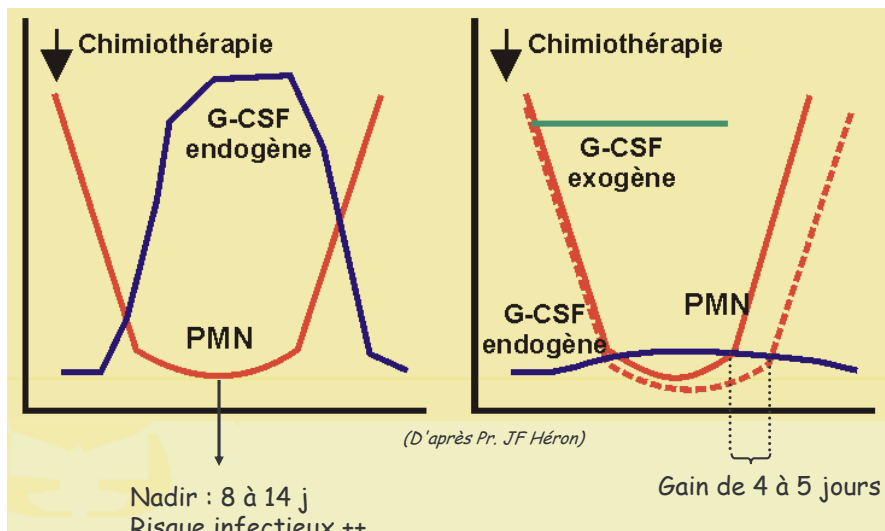
2.1.2 Indications thérapeutiques :

a) Principe général :

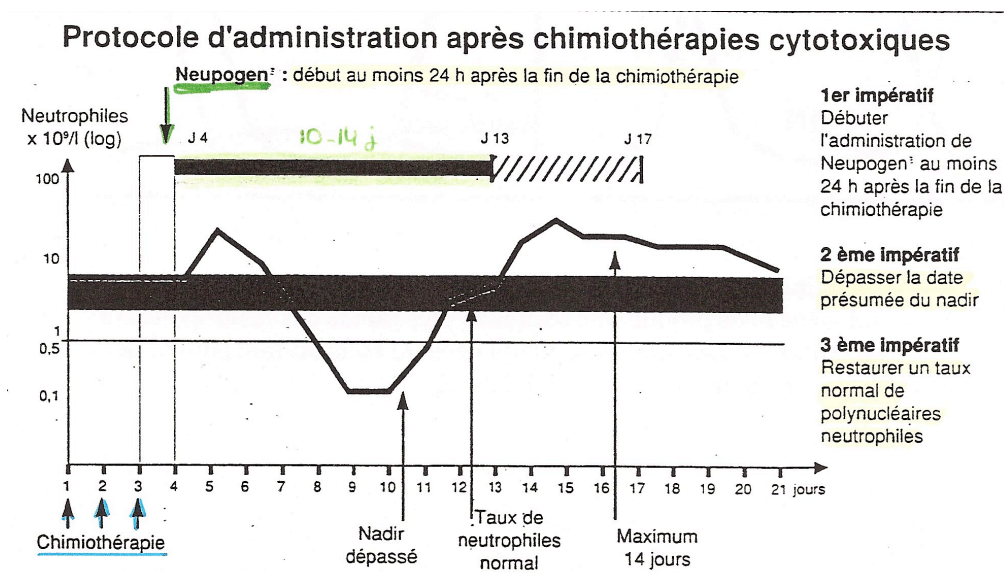
- Lutter contre les neutropénies en augmentant le nombre et la fonctionnalité des PN neutrophiles
- Permettre une récupération plus rapide d'un taux acceptable de PN
- Prévenir le principal danger : la neutropénie fébrile et ses conséquences néfastes (risque infectieux mortel, antibiothérapie et hospitalisation)
- Augmenter le confort du malade et diminuer les coûts induits par les épisodes de neutropénie

b) Indications communes aux 2 G-CSF recombinants :

- **Neutropénies consécutives à une chimiothérapie cytotoxique :**
 - Les neutropénies peuvent être accompagnées de fièvre avec majoration importante du risque infectieux
 - Les épisodes neutropéniques induisent une diminution des doses et un espacement des cures de chimio : l'efficacité du ttt est compromise
 - Le G-CSF sera plus particulièrement associé à la chimio dans le cas de :
 - Tumeurs solides :
 - Cancer bronchique à petites cellules
 - Cancer du sein
 - Cancers urogénitaux
 - Cancer de l'ovaire
 - Hématologie : lymphomes non hodgkiniens, LAL
 - Modalités d'administration :
 - NEUPOGEN : 5 µg/kg/j, voie SC ou IV
 - GRANOCYTE : 150 µg/m²/j ou 5 µg/kg/j , voie SC
 - 1 adm/jour
 - respecter un intervalle minimum de 24 h après l'arrêt de la chimio (pour que les nouveaux PNN produits ne soient pas détruits par la chimio)
 - Durée : jusqu'à récupération des PN → soit 10 à 14 j en règle générale



L'administration de G-CSF exogène annule la sécrétion de G-CSF endogène mais produit une remontée plus rapide des neutrophiles (3 à 4j). Ce raccourcissement du délai de récupération permet de limiter le danger de neutropénie fébrile.



- FdR indiquant une utilisation du G-CSF dès la 1^{ère} cure de chimio :
 - ATCD de maladie neutropénisante
 - Episode de neutropénie fébrile au cours d'un précédent cycle de chimio
 - ATCD de radiothérapie au niveau des régions riches en MO
 - Sujet âgé, AEG
- **Neutropénies consécutives à la thérapie myélosuppressive précédant la greffe de MO :**
 - NEUPOGEN : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ jusqu'à dépassement du nadir puis 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ jusqu'à normalisation ; voie SC ou IV
 - GRANOCYTE : 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$; voie IV
- **Mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant (CSP) :**
 - 1^{ère} indication : mobilisation de cellules souches autologues en vue d'autogreffe :

- G-CSF seul ou G-CSF après chimio légère myélosuppressive d'inducton
- 1 inj. SC/jour pdt 5 à 7 jours consécutifs
- Surveillance hémato : NFS à intervalles réguliers
- 2^{ème} indication : mobilisation de CSP chez le donneur sain en vue d'allogreffe
 - G-CSF utilisé seul : 10 µg/kg/jour
 - Risque augmenté de réaction du greffon contre l'hôte par rapport à celui inhérent à la greffe de MO

c) Indications spécifiques du NEUPOGEN :

- **Neutropénies sévères < 0,5.10⁹/L d'étiologies variées :**
 - Congénitales : dose initiale de 12 µg/kg/j par voie SC en dose unique ou fractionnée
 - Cyclique : dose initiale de 5 µg/kg/j par voie SC en dose unique ou fractionnée
 - Idiopathique : dose initiale de 5 µg/kg/j par voie SC en dose unique ou fractionnéeAssociées à des ATCD d'infections sévères
- **Traitement des neutropénies persistantes < 10⁹/L chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé**

2.1.3 Effets secondaires :

Ils sont assez atypiques et difficiles à distinguer des troubles liés aux pathologies dans le cadre desquelles le G-CSF est prescrit.

- Accidents le plus fréquemment rencontrés :
 - Douleurs osseuses (20% des cas)
 - Fièvre
 - Réactions cutanées au point d'injection
- Accidents plus graves mais rares :
 - Anaphylaxie
 - Bronchospasme
 - Syndrome de fuite capillaire

2.1.4 Contre-indications :

- Générales :
 - Allergie
 - Hémopathies myéloïdes (CI relative)
 - Intensification conjointe de la chimio
 - Administration en **même temps** qu'une chimio cytotoxique
- Spécifiques :
 - Pour le NEUPOGEN : neutropénie congénitale avec anomalie cytogénétique

2.2 G-CSF pégylé :

Pegfilgrastim NEULASTA® : Solution injectable SC ; seringue pré-remplie ; 6mg

2.2.1 Structure :

- Forme conjuguée covalente du G-CSF humain recombinant filgrastim avec une chaîne linéaire de PEG (polyéthylène-glycol) sur l'aa N-terminal
- PM de 39 kD

Statut administratif :

- Liste I
- Disponible à l'officine

2.2.2 Quelques notions sur la pégylation :

- La pégylation est la fixation covalente d'une ou plusieurs molécules de PEG sur une protéine ou un polypeptide
- PEG = polymère :
 - Non toxique
 - Non immunogène
 - Soluble dans l'eau
 - PM modulable et adaptable
 - Éliminé sans transformation : par le rein si PM < 20 kD ou par les selles si PM > 20 kD
- Intérêts :
 - Augmentation de la demi-vie de la protéine par diminution de la filtration glomérulaire (augmentation de la taille)
 - Ralentissement de la résorption après adm. SC
 - Diminution de l'immunogénécité de la protéine
 - Diminution de la sensibilité à l'attaque protéolytique
 - Augmentation de l'hydrosolubilité
 - Diminution des interactions avec les protéines de surface

2.2.3 Indication :

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimio cytotoxique à l'exception des pathologies malignes myéloïdes

6 mg en une **injection SC unique**, 24 h après la fin de la chimio

2.2.4 EI, CI : cf NEUPOGEN

3. L'Erythropoïétine humaine naturelle = rappels :

- Description
 - Aussi appelée époïétine et époétine
 - Existe sous différentes isoformes se différenciant essentiellement par leur degré de glycosylation, résultant de l'étape post-translationnelle de leur synthèse. On distingue des époétines α et β dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont assez semblables.
 - Hormone de nature glycoprotéique fortement glycosylée (40 % de sa masse totale) de 34 kD :
 - chaîne peptidique de 165 AA possédant 2 ponts disulfure
 - 4 chaînes glucidiques : 3 chaînes fixées sur l'N de 3 asparagines (N-glycosylée) et 1 chaîne fixée sur l'O de la sérine (O-glycosylée)
 - La demi vie de l'érythropoïétine est de 5 heures
- Production :
 - Par le rein à 90 % : élaborée par les cellules endothéliales des capillaires juxtatumulaires du rein
 - Par le foie à 8 à 9 %
 - Autres tissus : rate, testicule, cerveau (astrocytes).

L'EPO est produite en réponse à un stimulus hypoxique (régulée par le niveau de l'oxygénation rénale) :

- diminution de la capacité sanguine de transport en oxygène par l'Hb
 - anémie
 - hémorragie
 - méthémoglobinémie.
- chute de la pression artérielle en O₂ : altitude
- Actions physiologiques :
 - Facteur de croissance spécifique de la lignée rouge
 - Agit sur la dernière forme d'érythroblaste (sur précurseurs tardifs de l'hématopoïèse)
 - Accélération de la production de GR
 - Prolifération des précurseurs tardifs
 - Différenciation, augmentation de la production d'Hb
 - → essentiellement **effet prolifératif** ; effet sur la différenciation moins net : stimulation de la biosynthèse d'Hb
 - C'est une cytokine, donc il existe des récepteurs spécifiques à la surface des cellules cibles → Fixation du ligand EPO entraîne la dimérisation du R
 - R à l'EPO inductible par les androgènes anabolisants

4. Erythropoïétines recombinantes :

= produits issus des biotechnologies (/ génie génétique)

4.1 Molécules commercialisées :

4.1.1 Formes :

- Époietin alfa EPREX®
 - Utilisée par voie parentérale IV ou SC (tjs pour les protéines)

- Même structure que l'EPO naturelle
 - Production en cellules CHO.
 - Solution injectable aqueuse tamponnée contenant 0.25 % de sérum albumine humaine.
 - Conservation 2 ans entre +2° et +8°.
 - **Formes à usage unique** : flacons de solution injectable seringues préremplies
 - **Formes multidoses** : dans les centres de dialyse ++
- **Époietin beta NEORECORMON®**
 - Même structure que l'EPO endogène.
 - Diffère de l'époietine alfa par la glycosylation
 - **Formes à usage unique** :
 - solution injectable à reconstituer ou conditionnée en seringue préremplie dépourvue de conservateurs ;
 - Stabilité et conservation idem EPREX.
 - **Formes multidoses : + agents conservateurs**
 - Poudre + solvant en flacons multidoses : Dispositifs particuliers permettant plusieurs prélèvements dans le même flacon pour plusieurs patients.
 - Poudre + solvant dans le stylo Reco-Pen® : Reconstitution de la solution par vissage. Dispositif adapté à l'autoadministration.
 - Pour ces formes, la solution reconstituée est stable un mois, conservée entre +2° et +8°.

4.1.2 Méthode de préparation :

- Isolement et purification de l'EPO humaine à partir d'urines de patients anémiques (2 550 L nécessaires !!!) → AVANT !
- Protéine recombinante produite par génie génétique

4.1.3 Statut administratif :

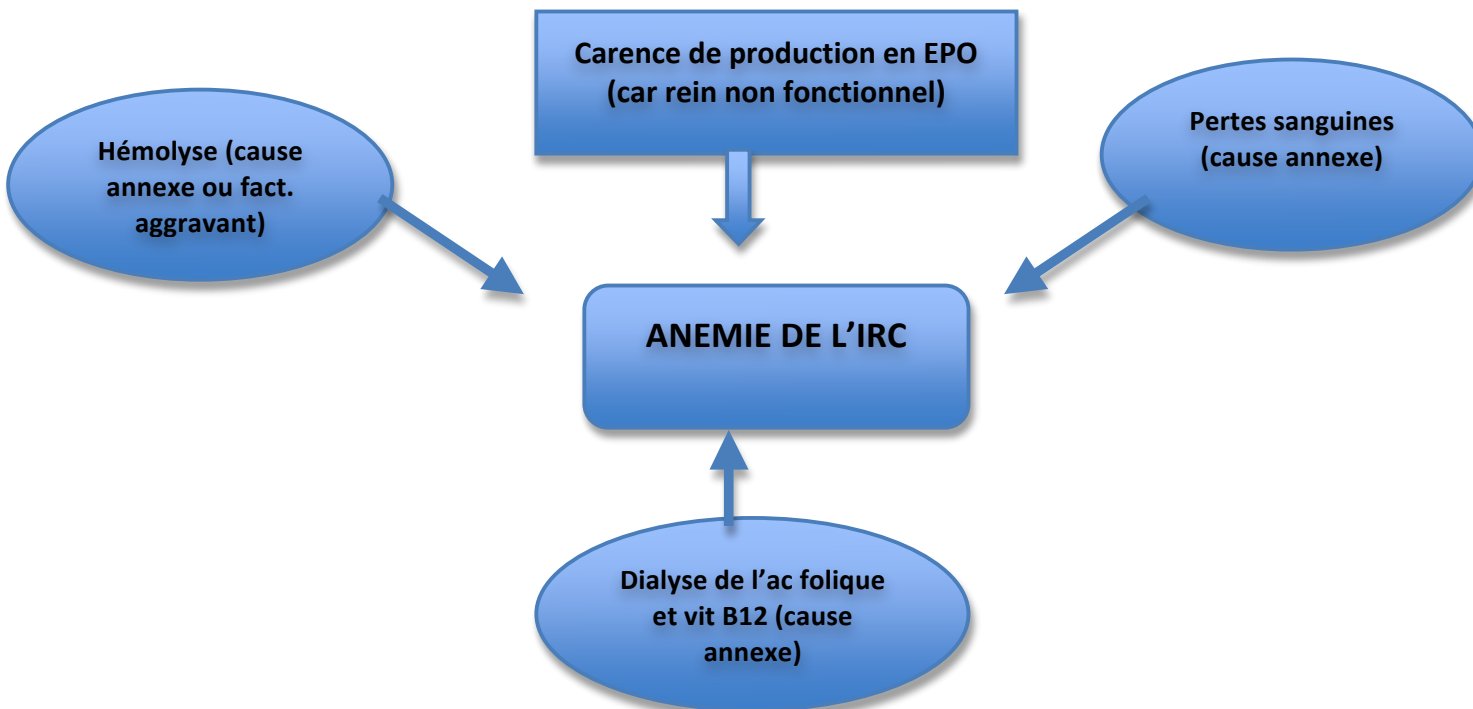
- Liste I
- Délivrance à l'officine
- Médicament d'exception (ordonnance à 4 volets)
- Prescription initiale hospitalière valable 1 an
- Possibilité de prescription par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile.

4.2 Utilisations thérapeutiques :

4.2.1 Indications et schémas posologiques :

- **Anémie du NN prématuré :**
 - Relativement rare
 - Anémie de type arégénérative par carence en érythropoïétine (immaturité rénale)
 - Schéma préconisé :
 - 250 UI/kg 3 fois/semaine pendant 6 semaines par voie SC
 - commencé au 3^{ème} jour
 - + supplémentation en fer (car augmentation de la synthèse des GR nécessite du fer)
 - ttt court, de relais, avant mise en place du développement naturel
- **Anémie de l'Insuffisance Rénale Chronique :**
 - Très fréquente, indication majeure

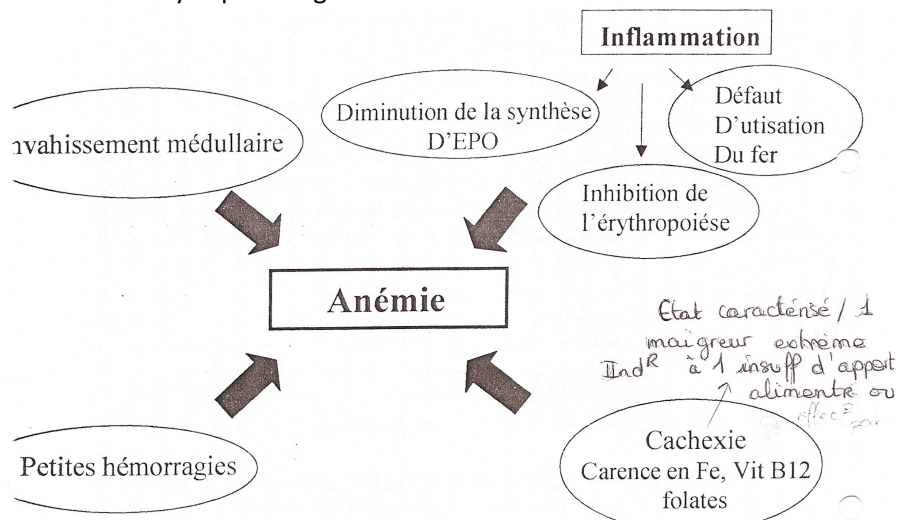
- Ttt chronique, seul moyen d'arrêt → greffe rénale
- Physiopathologie :



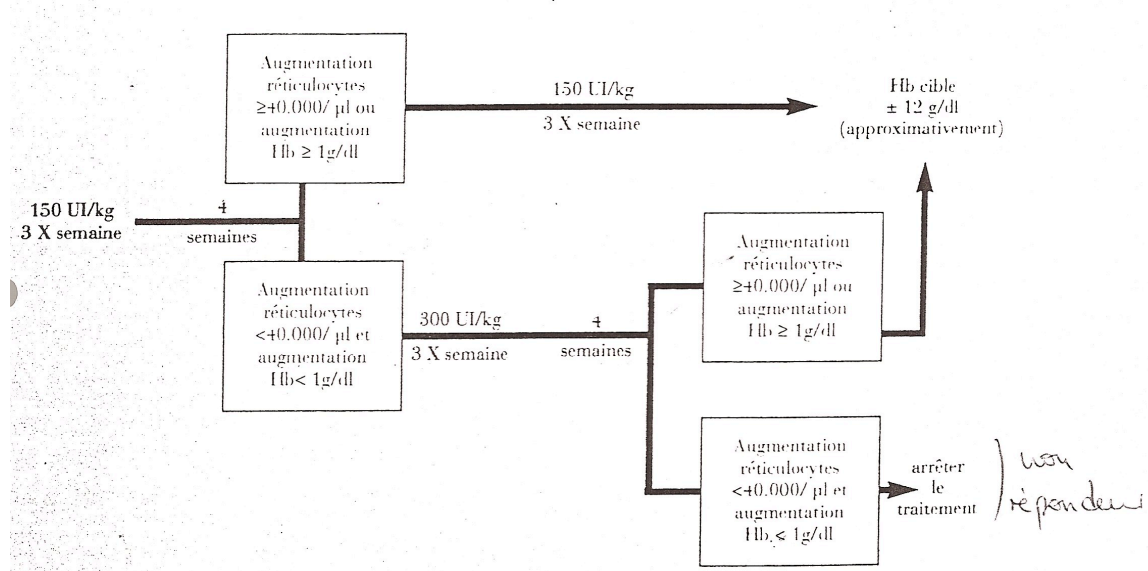
- Schéma posologique général :
 - Au temps 0 : mesure de l'Hb
 - Poso initiale : 150 UI/kg/sem pdt 4 semaines
 - Après 4 sem → nouveau dosage :
 - ↑ de 1 g/dL = bon → même poso
 - ↑ < 1 g/dL = il faut augmenter dose de 50% → 225 UI/kg/sem
 - si > 2 g/dL = il faut diminuer la dose → 75 UI/kg/sem
 - si bcp trop élevée → arrêt temporaire

• **Anémie en Oncologie :**

- Ttt ponctuels
- Physiopathologie de l'anémie associée à la maladie cancéreuse :



- Cas particulier des traitements à base de sels de platine : → Effet cumulatif
 - Plusieurs mécanismes pourraient intervenir :
 - toxicité pour les cellules rénales productrices de l'EPO
 - anémie hémolytique de type immun effet toxique sur les progéniteurs érythroïdes et sur le microenvironnement médullaire.
- Schéma thérapeutique :



- Transfusion autologue :

- = Administration de culots globulaires provenant du patient lui-même
- Intérêt : éviter les risques liés à la transfusion homologue
 - risque infectieux
 - surcharge en Fer
 - accidents immunohémolytiques.
- L'EPO permet de mobiliser des quantités de sang suffisantes malgré :
 - hémocrite et corpulence faible
 - délai de prévision de l'intervention court
 - délai de conservation des GR limité à 42 jours.
- Les GR sont récupérés par cytophérèse 10-15 j avant l'intervention

4.3 Pharmacocinétique :

- Voie IV :

- Pic sérique atteint en 30 minutes → augmentation rapide du pic mais rapidement en dessous des concentrations efficaces
- Demi-vie de 4 à 7h (8 à 11 chez l'IR)

- Voie SC :

- Pic sérique atteint entre 5 et 18h → reste plus longtemps au-dessus de la concentration active
- 40 à 70 % de celui obtenu par voie IV
- demi-vie= 24h

Concentration sérique efficace d'EPO = 30 mUI/mL

Pour une dose de 40 UI/kg/sem :

SC → concentration < 30 mUI/mL pdt moins de 10% du temps

IV → concentration < 30 mUI/mL pdt 40% du temps

4.4 Effets indésirables :

- Augmentation dose dépendante de la tension artérielle ou aggravation d'une hypertension préexistante chez l'IRC (/hyperviscosité)
- Thrombose de l'abord vasculaire des hémodyalisés par augmentation de l'hématocrite nécessitant une augmentation des doses d'héparine utilisée dans les tubulures de l'appareil de circulation extracorporelle.
- Augmentation légère du nombre de plaquettes (transfusions autologues)
- Réactions au point d'injection : voie SC
- Augmentation de la fréquence des accidents thromboemboliques (transfusions autologues)
- Problème des Ac neutralisants anti-EPO entraînant une érythroblastopénie → aggravation anémie
Ces Ac inhibent la formation des colonies érythroïdes dans la moëlle osseuse normale. Ac apparus après 10 ans de traitement par EPREX par voie SC.
Du à des résidus à propriétés antigéniques érythrocytaires de certains lots

4.5 Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Hypertension artérielle préexistante mal contrôlée
- Antécédents récents d'accidents thromboemboliques (A VC, infarctus) chez des patients inclus dans un protocole de transfusions autologues programmées.

4.6 Surveillance biologique :

- Bilan martial de départ et surveillance régulière (éliminer une carence en fer → à compléter)
- Vérification des taux de Vit B 12 et de folates pour éliminer toute carence préexistante
- Surveillance régulière de l'Hb et des plaquettes
- Surveillance régulière de la tension artérielle (car risque d'HTA par ces ttt)

4.7 Modalités pratiques d'utilisation :

- Voie SC :
 - Formes directement utilisables ou reconstitution extemporanée pour les formes Reco-Pen® de NEORECORMON
 - Ne pas dépasser 1 ml/administration.
- Voie IV :
 - Inj. IV directe.
 - Ne pas utiliser en perfusion
 - Injecter en 5 mn.
 - Chez dialysés : dans même cathéter après dialyse

5. Analogues de l'EPO :

Ou EPO de 2^{ème} génération.

Darbépoïétine ARANESP®

5.1 Description de la spécialité :

- **Structure :**
 - Chaîne peptidique de 165 AA différant en 5 positions de la séquence de l'EPO naturelle (5 aa ≠)
 - Partie glucidique correspondant à 52 % de la molécule.
 - PM 38.5 kD
- **Formes disponibles, Dosages :**
 - Solution injectable sans conservateur en seringue préremplie.
 - Usage unique
 - 11 dosages en µg: 10 ; 15 ; 20 ; 30 ; 40 ; 50 ; 60 ; 80 ; 100 ; 150 ; 300
 - Conservation: entre +2° et +8° ; 2 ans
 - Administration par voie IV et surtout **voie SC +++**
- **Statut administratif :** Cf EPO

5.2 Nouvel analogue hyperglycosylé :

- **Principe de la conception d'analogues de l'EPO hyperglycosylés :**
 - Les résidus glycosylés se fixent au niveau de séquences du type:
 - Séquence consensus de N-glycosylation : Asn-X-X-Ser/Thr
 - La chaîne peptidique de l'EPO a été modifiée pour créer des sites de N-glycosylation : modification de 5 AA pour introduire 2 chaînes glycosylées supplémentaires.
 - Contraintes à respecter pour nouveaux sites :
 - respecter site de liaison au récepteur
 - repliement de la molécule
 - stabilité de la molécule.
- **Structure comparée EPO / darbepoietine**

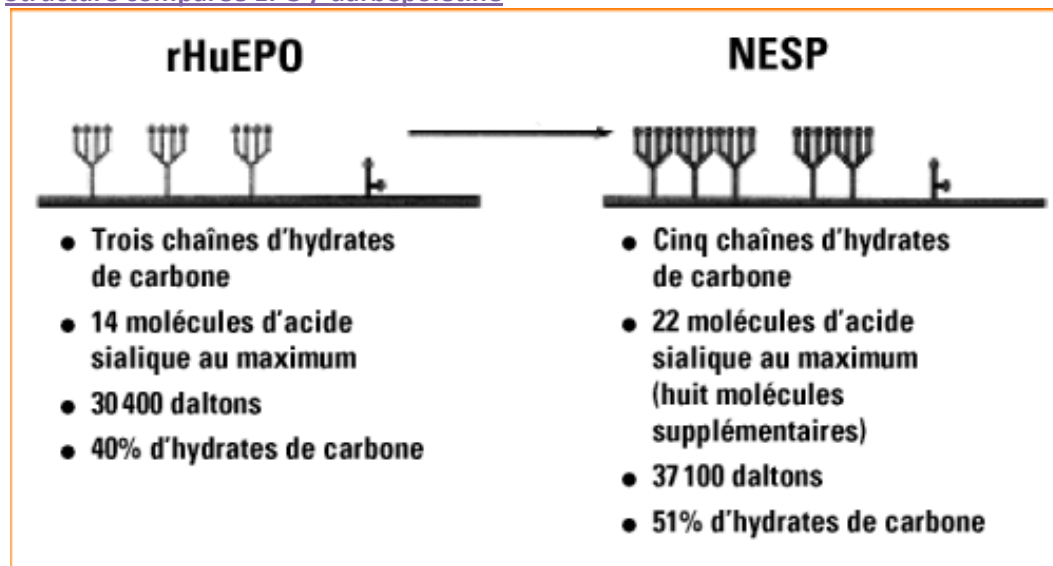


Fig. 3. Comparaison des érythropoïétines recombinantes de première génération (rHuEPO) et de deuxième génération (NESP).

5.3 Profil pharmacocinétique :

- meilleure stabilité
- plus longue demi-vie : 25,3 h après injection IV (contre 8,5 heures pour 1^{ère} génération)
- demi-vie après injection SC : environ 50 h (2 fois la demi-vie 1^{ère} génération)

5.4 Indications :

- Traitement de l'anémie en cas d'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant de plus de 11 ans.
- Traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints de tumeurs solides et recevant une chimiothérapie.

La fréquence d'administration de la darbepoetine est diminuée autant par voie IV que par voie SC. La voie IV peut être utilisée sans augmenter les posologies.

La fréquence préconisée est :

- 1 fois/semaine pour remplacer 2 à 3 inj./semaine de rHuEPO
- 1 fois par 15 jours pour remplacer 1 inj./semaine de rHuEPO.

→ meilleur confort pour le patient ; diminution de la dose ; efficacité thérapeutique plus importante (R stimulé de manière plus continue)

6. Nouvelles EPO :

6.1 Époiétine delta DYNEPO® :

Érythropoïétine recombinante produite dans une lignée de cellules humaines. Sa synthèse résulte de l'activation contrôlée du gène de l'EPO, normalement quiescent dans les cellules humaines considérées.

Par manipulation génétique de ces cellules on peut mettre le gène de l'EPO sous le contrôle d'un promoteur inductible. Appelée aussi « gene-activated erythropoietin »

Avantage: identique à l'EPO humaine même au niveau de la partie glycosylée. Risque: pourrait être indétectable pour les contrôles antidopage.

AMM accordée par l'EMA en 2002 dans l'anémie du patient 1Re, mais retard de commercialisation lié à des batailles de brevet.

2) CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator)

MIRCERA® methoxy-polyéthylène glycol- époiétine beta

Correspond à l'époiétine bêta à laquelle a été greffé un polymère de 32Kd.

Se lie avec une plus faible affinité au récepteur mais interagit en permanence avec lui par un équilibre association / dissociation.

A une demi-vie considérablement augmentée car la clairance est diminuée: 130 heures au lieu de 8 heures.

Ne nécessiterait une administration qu'une fois tous les quinze jours voire 1 fois par mois

Approuvé par la FDA et l'EMA en avril 2006 mais problème de conflit avec les brevets d'AMGEN sur la darbepoietine.

Pourrait constituer le produit de 2ème génération succédant au NEORECORMON et concurrençant la darbepoietine.

Epoiétine zêta SILEPO® RETACRIT® ????????

CYTOKINES ET ANTAGONISTES

Le fonctionnement du système immunitaire repose sur la collaboration entre diverses cellules par contacts membranaires ou par l'intermédiaire de médiateurs solubles. Les cytokines (CK), véritables clefs de la communication cellulaire, sont des messagers solubles et assurent, avec les hormones et les neuromédiateurs, les échanges d'information au sein de l'organisme.

Ce sont des molécules polypeptidiques libérées plus ou moins spécifiquement par certaines cellules. Les CK peuvent avoir une action autocrine, paracrine ou endocrine.

On distingue 3 types de CK :

- interférons et TNF,
- interleukines,
- facteurs de croissance hématopoïétique.

Les CK présentent des modes d'action relativement similaires:

- Activation de récepteurs membranaires, constitués de 2 sous unités: l'une de fixation de la CK, l'autre de transduction du signal
- Interventions de messagers intracellulaires,
- Action nucléaire.

Elles peuvent être produites par différents types de cellules et agir sur différents types de cellules, l'action des CK est généralement dépendante de l'intervention de l'une ou de plusieurs autres, c'est une action en cascade.

Etant donné leur rôle primordial dans le système immunitaire, elles représentent des cibles thérapeutiques potentielles variées → il en découle de nombreuses molécules thérapeutiques.

1. Interférons :

Polypeptides libérés par certaines cellules en réponse à des infections virales ou à une stimulation par divers inducteurs.

On distingue 2 types d'interférons (IFN) :

- type I : IFN- α , sécrétés par les macrophages, et IFN- β sécrétés par les fibroblastes
- type II : IFN- γ sécrétés par les lymphocytes (Ly) T activés et les cellules NK.

1.1 INF de Type I :

1.1.1 IFN alpha :

Obtenue par génie génétique

• Différents types d'IFN α :

- **INF Standards :**
 - = Protéines recombinantes
 - Séquence en AA identique ou très proche de celle des INF naturels
 - Séquence en AA reconstitué par moyenne de celles de tous les INF naturels = IFN consensus
- **INF Pégylés :**
 - = Proteines recombinantes + Molécules de PEG
 - Structure :

- INFα 2a (20 kD) + structures PEG ramifiée (40 kD)
- INFα 2b (20 kD) + structures linéaire (20 kD)

• **Spécialités thérapeutiques :**

Type INF	DCI	Spécialité	Voie
Standard	INFα 2a	Roferon A	SC / IM
Standard	INFα 2b	Introna	SC/IV
Standard	INFα 2b	Viraferon	SC
Pégylé	PEG INFα 2a	Pegasys	SC
Pégylé	PEG INFα 2b	Viraferon PEG	SC
Consensus	INF alfacon 1	Infergen	SC

• **Propriétés Pharmacologiques :**

- **Activité antivirale** : ils protègent les cellules contre les infections virales en induisant la synthèse de diverses protéines, notamment des enzymes qui inhibent la réplication virale
- **Inhibition de la prolifération cellulaire** normale et **tumorale** en inhibant la réplication de l'ADN
- Stimulation de l'activité des macrophages et des cellules NK
- Augmentation de l'expression des Ag de CMH-I

• **Indications relatives à l'activité antivirale :**

- Hépatites B chroniques = ROFERON A®, INTRONA®
- Hépatites C chroniques = toutes les spécialités sont concernées. Indication exclusive pour Viraferon®, Pegasys® & Infergen®
- Conditions de prescription de l'IFN-α :
 - Hépatite virale chronique C : prouvée histologiquement, patients de 18 ans ou plus, présence de marqueurs sériques de l'hep C (charge virale, transaminases élevées) et exclusion du stade de cirrhose décompensée
- Traitement de référence du VHC : Association PEG-INF + Ribavirine (Rébétol®)

1^{ère} option : VIRAFERON PEG + REBETOL
 PEG IFN à 2b Ribavirine
 1.5 µg/kg/semaine 800 à 1200 mg/j

2^{ème} option : PEGASYS + REBETOL
 PEG IFN à 2a Ribavirine
 180 µg/semaine 800 à 1200 mg/j

- Evolution de l'efficacité des traitements à base d'IFN et dans l'hépatite C :
 - Génotype 1-4-5-6 ne répondent pas bien au traitement
 - Génotype 2 et 3 répondent bien au traitement

• **Indication en relation avec l'activité antitumorale :** uniquement IFN-α 2a (ROFERON A®, INTRONA®)

- Hémopathies malignes :
 - Leucémie myéloïde chronique
 - Leucémie à tricholeucocytes

- Myélomes multiples
- Lymphomes cutané à cellule T
- Tumeurs solides : mélanome malin disséminé, sarcome de Kaposi, cancer du rein métastasé
- Posologies : très diverses d'une patho à l'autre et tenant compte de la tolérance du patient

- **Pharmacocinétique :**

- Administration voie parentérale, protéines recombinantes
- ½ vie d'élimination : de 2 à 6 heures
 - IFN standard : 5 à 6h
 - IFN pégylé : 54h VIRAFERON Peg
65h PEGASYS
 - La pégylation diminue la clairance rénale la ½ vie est multiplié par 10
- Biodispo de 80 à 100%
- Elimination généralement rénale
- Rythme d'administration :
 - IFN standards 3 administration / semaine
 - IFN pégylés 1 seule administration / semaine

- **Effets secondaires :**

Effets transitoires, réversibles, dose dépendants

- syndrome pseudo grippal le + fréquent (50 à 90% des cas)
- induction d'un syndrome dépressif grave, le plus grave mais rare, pouvant conduire au suicide
- réactions inflammatoires au point d'injection surtout IFN pégylés
- asthénie
- désordres gastrointestinaux
- perturbations biologiques
- troubles du rythme cardiaque
- dysthyroïdies
- leucopénies
- troubles hépatiques

- **Contre-indications :**

- Affection cardiaque sévère
- IR ou hépatique ou médullaire
- Epilepsie non contrôlée, atteinte du SNC
- Etat psychiatrique sévère
- Cirrhose décompensée
- Troubles thyroïdiens

- **Précautions d'emploi :**

- Attention chez les conducteurs : somnolence
- Grossesse : balance bénéfique/risque

- **IAM :**

- Dépresseurs du SNC
- Molécules myélosuppressives
- Antiépileptiques

• **Surveillance biologique :**

- NFS, plaquettes, iono 1 fois/sem pdt 1 mois
- TSH tous les 3 mois, 6 mois après ttt
- Créatinine, acide urique, enz hépatiques 2 fois/mois

• **Utilisation**

- Statut des spécialités :
 - Prescription initiale hospitalière
 - Validité d'un an pour le PEG IFN
 - 6 mois pour la ribavirine
 - Prescription restreinte
 - Renouvellement possible par tout médecin
- Condition spécifique au REBETOL :
 - ribavirine = antiviral embrotoxique et perturbateur de la spermatogénèse, grossesse contre indiqué
 - test de grossesse avant traitement
 - remise d'une notice d'information au patient
 - signification d'un formulaire d'accord de soins et de contraception

1.1.2 **IFN bêta :**

• **Les différents types d'interférons B utilisés en thérapeutiques :**

○ Structure :

IFN naturel = protéine de 166 aa glycosylée

Interférons B 1a : Idem IFN naturel

Protéine de 166 aa glycosylés
Produite en système eucaryote

1b : Protéine de 165 aa glycosylés
Produite en système procaryote

○ Spécialités actuellement disponibles :

Type IFN b	Spécialité	Voie d'administration
IFN b 1a	AVONEX®	IM
1a	REBIF®	SC
1b	BEPAFERON®	SC

○ Préparation : protéines recombinantes

• **Activité pharmacologique :** cf IFN-alpha

• **Indication :** Traitement palliatif de fond de la sclérose en plaque

- Rappel sur la sclérose en plaque :
 - Définition : maladie neurologique de l'adulte jeune

- Nature : Atteinte élective de la myéline ; maladie immunologique à forte composante inflammatoire
- Clinique : Profil clinique très hétérogène ; Forme la plus fréquente : évolution discontinue par poussées
- Place de l'interféron b dans le traitement de la sclérose en plaque :
 - AMM limitative : 2 conditions fondamentales doivent être respectées
 - Formes rémittentes : évolution par poussée
 - Formes actives ou moins de poussées dans les 2 ans précédents
- Effets secondaires :
 - Syndrome pseudo-grippal
 - Atteinte du SNC, notamment : troubles dépressifs avec tendances suicidaires
 - Troubles cutanés, alopecie
 - Troubles digestifs
 - Troubles respiratoires : dyspnées
 - Troubles CV
 - Arthralgies
- Contre-indications :
 - Grossesse / allaitement
 - Troubles psychiatriques
 - Insuffisance hépatique
 - Epilepsie
- IAM : attention avec les spécialités métabolisées par le CYP450, ou à marge thérapeutique étroite
- Surveillance biologique : enzymes hépatiques, NFS, créatinine
- Utilisation pratique :
 - Statut des spécialités
 - médicaments d'exception
 - prescription restreinte aux neurologues
 - médicaments à surveillance particulière : carnet de suivi
 - liste 1
 - Schémas thérapeutiques

	BETAFERON	AVONEX	REBIF
Posologie	8 MUI	6 MUI	6 MUI
Fréquence d'administration	Tous les 2 jours	1 fois par semaine	3 fois par semaine
Voie d'administration	SC	IM	SC

1.2 INF de Type II : IFN-γ

L'IFN-gamma est sécrété par les LyT4,T8 et les cellules NK. Sa sécrétion est stimulée par l'IL-18 ou IGIF (IFN-gamma inducing factor)

- **Spécialité thérapeutique :**

IFN- γ 1b : **IMUKIN**® inj.

- **Activité pharmacologique :**

L'IFN- γ agit en se fixant sur les récepteurs membranaires spécifiques, qui activent la synthèse de diverses protéines, responsables de ses effets :

- protection des cellules contre les infections virales
-
- stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages
- stimulation de la maturité des Ly T et B, augmentation de la production d'Ac
- augmentation d'expression du CMH I et II par les macrophages.
- activation des PNN et des NK

- **Indications :**

- réduit la fréquence et la gravité des infections chez les patients ayant une granulomatose septique chronique.
- en association avec la prednisolone, amélioration de l'état des malades atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

- **Posologie :** SC, 3 inj/sem :

- 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, si la surface corporelle est $< 0,5 \text{ m}^2$
- 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ si la surface corporelle est $> 0.5 \text{ m}^2$

- **Effets indésirables :** ils sont dose dépendants:

- fièvres, céphalées, frissons, myalgies, asthénie
- nausées, vomissements, arthralgies
- troubles du rythme cardiaque
- troubles neuropsychiatriques : confusions, hallucinations

- **Contre-indications :** Hypersensibilité connue à l' IFN- γ

- **Précautions d'emploi :**

- grossesse, allaitement, par manque de recul
- troubles du rythme
- ATCD de convulsions ou trouble du SNC
- atteinte hépatique ou rénale
- conducteur de machine

- **IAM :**

- médicaments métabolisés par le cytochrome P450
- neurotoxiques, hématotoxiques, cardiotoxiques

2. TNF (Tumor Necrosis Factor) :

On distingue le :

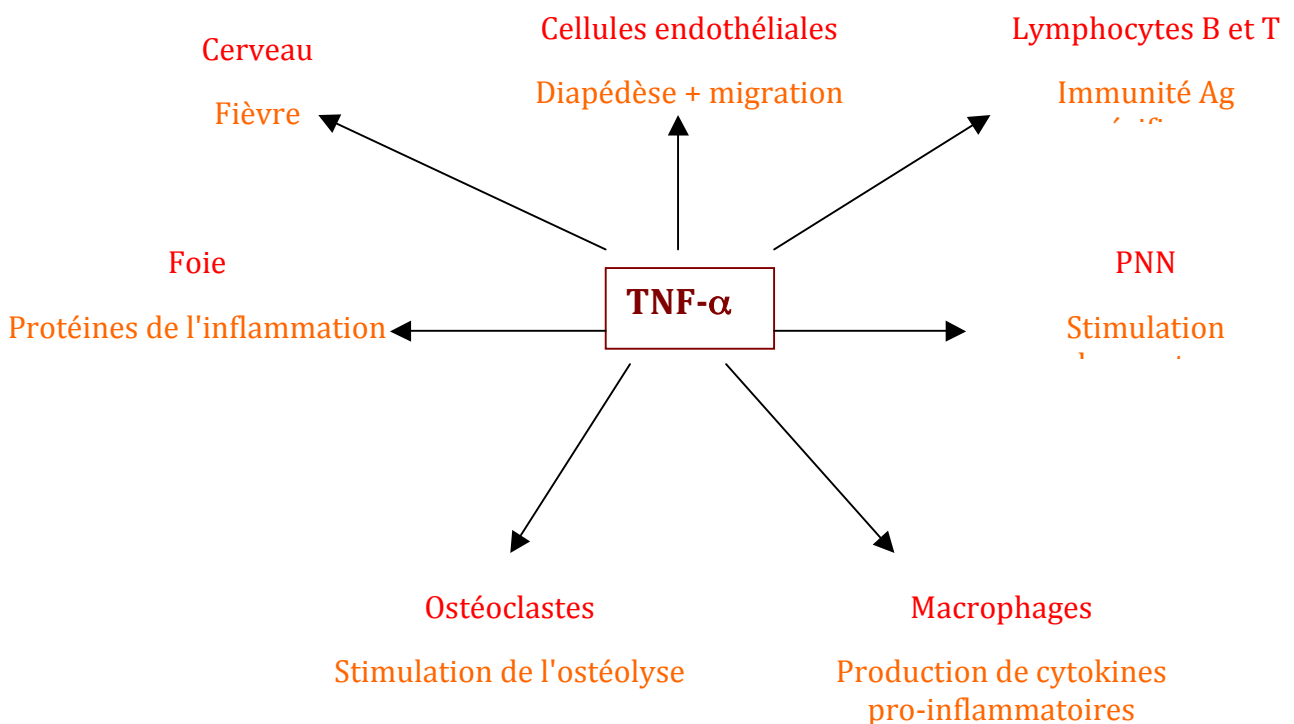
- TNF- α :
 - sécrété par les monocytes, macrophages

- 2 formes : une transmembranaire et une soluble, circulante dans le sang (forme transmb peut être clivée en forme soluble par la TACE : TNF convertase enzyme)
- 2 récepteurs membranaires : p55 et p75
- TNF- β
 - sécrété essentiellement par les Ly T activés
- Activités pharmacologiques :
 - effet antitumoral
 - amélioration de la fixation des leucocytes à l'endothélium vasculaire
 - effet pro coagulant
 - anorexigène, cachectisant
 - effet pyrogène = lutte contre les infections virales \rightarrow fièvre (action au niveau hypothalamique)
 - hyperglycémie, augmentation des acides gras libres et triglycérides
 - augmentation de la libération d'ACTH, GH, TSH
 - sécrétions des protéines de l'inflammation (CRP / le foie)
 - **Rôles physiologiques \rightarrow immunité innée, angiogénèse**

Le TNF semble être le principal responsable du choc septique et est impliqué dans la maladie de Crohn, l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque et semble jouer un rôle dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le seul rôle bénéfique du TNF est lors du traitement de certains cancers et des essais sont en cours.

- Cibles du TNF :



- Stratégies thérapeutiques anti-TNF α :

- Diminution de la sécrétion de TNF : Thalidomide

- Neutralisation par des Ac monoclonaux : REMICADE®, HUMIRA®
- Neutralisation par des récepteurs solubles anti-TNF : ENBREL®

2.1 Le THALIDOMIDE® :

→ diminue la production de TNF- α

- Indications particulières :

- érythème noueux lépreux
- aphtoses sévères
- lupus érythémateux
- myélome multiple à une posologie élevée

Effet tératogène type, L'administration de THALIDOMIDE® s'accompagne obligatoirement d'un traitement contraceptif chez la femme et chez l'homme, toutes relations sexuelles non protégées sont à exclure durant 3 mois après la fin du traitement.

Le THALIDOMIDE® en administration prolongée peut également être à l'origine de neuropathies périphériques

2.2 Ac monoclonaux anti-TNF α :

AcMo dirigés contre TNF- α soluble et transmembranaire.

- Présentation :

≠ types utilisés en thérapeutique :

- 100% murin.
- Chimérique : 30% murin / 70% humain.
- Humanisé : 5% murin / 95% humain.
- humain recombinant

Si on augmente la part humaine de l'Ac :

- On augmente sa $t_{1/2}$
- On améliore ses propriétés effectrices
- On diminue l'immunogénécité.

2 composés utilisés en thérapeutique :

Infliximab REMICADE• → Ac chimérique : 70% H / 30% M

Adalimumab HUMIRA• → Ac 100% H.

- Mécanisme d'action :

- neutralisation du TNF- α soluble
- + neutralisation du TNF- α transmembranaire
- destruction des cellules porteuses de l'Ac : /ADCC et /CDC (cytolyse Ac- ou Complément-dépendante)

- Pharmacocinétique : $t_{1/2}$ longues car Ig

- Infliximab : $t_{1/2}$ = 8j.
- Adalimumab : $t_{1/2}$ = 15j.

- Modalités d'administration :

- Infliximab :
 - voie IV en perfusion lente.
 - 3 à 5 mg/kg suivant les indications.
 - **hospitalisation de jour** : surveillance.
 - injection à sem0 puis à sem2 et 6 puis toutes les 6-8 semaines.
 - toujours associé au **méthotrexate** (7,5 à 10 mg/sem) car 30% murin : retarde l'apparition d'Ac neutralisants.
- Adalimumab :
 - voie SC.
 - 40 mg par administration
 - tous les 15 jours.
 - association au méthotrexate recommandée mais non obligatoire.

2.3 Récepteur soluble anti-TNF α :

On administre le R soluble pour neutraliser l'excès de TNF- α **soluble**.

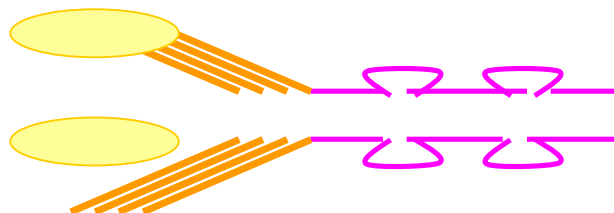
- Présentation :

Etanercept ENBREL → protéine de fusion recombinante



- Mécanisme d'action :

→ 2 molécules de TNF- α piégées, qui ne peut donc plus exercer son rôle pro-inflammatoire



- Pharmacocinétique :

$t_{1/2}$ = 4j grâce à la partie IgG.

- Modalités d'administration :

voie SC ; 25 mg/administration, en ambulatoire

2.4 Indications des anti-TNF- α :

- PAR après échec des traitements de fond car cher !
 - Traitement de fond : méthotrexate.
 - 30% des patients ne répondent pas aux anti- TNF- α .
 - Traitement uniquement suspensif → à l'arrêt : réapparition des symptômes.
- Spondylarthrite ankylosante

- Rhumatisme psoriasique
- Maladie de Crohn = REMICADE®

2.5 Effets indésirables des anti-TNF- α :

- ↗ incidence des infections (tuberculose) → IDR obligatoire avant ttt car on compromet la réponse antibactérienne et antitumorale
- Aggravation de l'insuffisance cardiaque
- Aggravation des affections démyélinisantes (SEP)
- Aggravation de l'incidence des lymphomes

2.6 Contre-indications des anti-TNF- α :

- Toute infection évolutive
- IC
- Vaccins vivants atténués (↗ virulence)
- Grossesse, allaitement
- Association à un autre anti-TNF- α ou à un anti-IL-1 (↗ EI)

3. Interleukines :

Cytokines produites par les leucocytes essentiellement, par les Ly activés et les Ly T et B. Grâce aux progrès de la biologie cellulaire, on a pu isoler un certain nombre d'interleukines (IL).

Leurs activités physiologiques sont multiples:

- régulation de réponse immunitaire
- impliquées dans l'hématopoïèse
- rôle primordial dans les réponses inflammatoires et la fièvre
- contrôle de la prolifération, maturation et différenciation cellulaire
- contrôle de l'activité cytotoxique et phagocytaire
- maintien de l'homéostasie

Les dysfonctionnements des IL jouent un rôle dans la pathogénie des cancers et des maladies auto-immunes,

3.1 Interleukine-1 :

Appelée également LAF (Leucocyte Activating Factor)

L'IL-1 est surtout libérée par les macrophages, les Ly B et T et les cellules endothéliales.

Contrairement aux autres cytokines dont la synthèse et la sécrétion sont concomitantes, l'IL-1 peut être stockée sous la forme d'un précurseur qui est ensuite hydrolysé en IL-1 par une enzyme de conversion.

Les effets de l'IL-1 sont assez semblables à ceux du TNF avec en plus un effet sédatif
IL-1 favorise l'effet de plusieurs facteurs hématopoïétiques et notamment IL-6.

Il existe un mécanisme physiologique de régulation de l'IL-1 : c'est **l'antagoniste naturel du récepteur à l'IL-1** (IL-1RA), qui s'oppose aux effets de l'IL-1 en entrant en compétition avec elle au niveau de son récepteur.

3.1.1 Diacérhéine ART 50® :

- Activité pharmacologique :

Cette molécule de synthèse inhibe à la fois la production et les effets de l'IL-1, sans inhiber les cyclooxygénases. Elle diminue aussi l'activité phagocytaire des macrophages et des PNN et stimule la synthèse des protéoglycanes.

Elle possède des propriétés anti-arthrosiques, mais un délai de 30 à 40 jours est nécessaire avant qu'apparaisse une amélioration clinique caractérisée après une diminution de la douleur.

- **Indications :** traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose.
- **Posologie :** 2 gel/jour ; une le matin et une le soir ; Réservé à l'adulte de plus de 15 ans
- **Pharmacocinétique :**
 - biodisponibilité augmentée par prise au cours du repas
 - fixation protéique de 99%
 - effet de 1^{er} passage hépatique, la molécule est désacétylée en rhéine : forme active
 - T 1/2 élimination Rhéine = 4.5 h
 - Elimination urinaire sous formes sulfo- ou glucuronoconjuguées.
- **Effets indésirables :**
 - diarrhées, douleurs abdominales
 - coloration foncée des urines
 - rarement prurit, eczéma, éruptions
- **Contre-indications :**
 - colopathie organique inflammatoire
 - syndrome occlusif
 - insuffisance hépatique sévère
 - Hypersensibilités à la rhéine ou à l'un des excipients.
- **Précautions d'emploi :**
 - enfant de moins de 15 ans
 - déconseillé lors de la grossesse et allaitement
 - Galactosémie congénitale (car contient du lactose)
 - Malabsorption : glucose, galactose
 - Déficit en lactase
- **IAM :** topiques gastro-intestinaux

3.1.2 Antagoniste du récepteur à l'IL-1 :

- **Présentation :**
 - Anakinra KINERET®**
 - Produit par génie génétique
 - Régulateur physiologique de l'IL-1
- **Mécanisme d'action :**
 - IL-1-RA occupe tous les sites de liaison de l'IL-1 empêchant sa fixation sur son R (même affinité)
 - → inhibition de la génération de molécules pro-inflammatoires.
- **Pharmacocinétique :**
 - $t_{1/2} = 4 - 6h$ → courte, car on est revenu sur une protéine classique

- Modalités d'administration :
 - Voie SC,
 - 1 injection/jour à 100mg
- Indications :
 - **PAR** en association avec le méthotrexate.

3.2 Interleukine-2 :

Elle est sécrétée essentiellement par les lymphocytes T de type CD4⁺ stimulés par les antigènes présentés par les macrophages et par l'IL-1.

L'interaction entre un macrophage porteur d'un antigène présenté par les molécules HLA de classe II et le récepteur d'un lymphocyte T Helper, provoque au niveau du lymphocyte T la stimulation de la phospholipase C qui hydrolyse le PIP₂ en IP₃ et en diacylglycérol. L'IP₃ libère du calcium qui active la calmoduline, laquelle s'unit à la calcineurine. Le complexe calmoduline-calcineurine déphosphoryle le NF-AT (nuclear factor of activated T cell) qui est présent dans les cellules lymphoïdes quiescentes à l'état phosphorylé. Le NF-AT déphosphorylé pénètre dans le noyau et active la synthèse d'IL-2.

On trouve dans le plasma au cours de diverses maladies d'origine tumorale, immunologique ou infectieuse (bactérienne, virale, parasitaire) des récepteurs de l'IL-2, solubles, dont la signification reste obscure mais qui pourraient réduire l'activité de l'IL-2 en la fixant.

3.2.1 Utilisation thérapeutique de l'IL-2 :

- Activités pharmacologiques de l'IL-2 :

L'IL-2 a des effets de type autocrine et paracrine :

- L'IL-2 active des récepteurs situés sur la membrane de diverses cellules, lymphocytes T et lymphocytes NK, lymphocytes B activés.
- Les récepteurs de l'IL-2 sont composés de trois chaînes polypeptidiques non liées d'une manière covalente. La stimulation des récepteurs de l'IL-2 conduit à l'activation des protéines RAFT1 (rapamycine FKBP target) et FRAP (FKBP-rapamycine associated protein), lesquelles activent à leur tour les CDK (cycline dependent kinases).
- L'IL-2 est un facteur de croissance pour les lymphocytes T. Elle active leur transformation en lymphocytes T cytotoxiques de type CD8⁺ qui sécrètent l'interféron γ , lequel stimule les macrophages à libérer le TNF α et le TGF β (transforming growth factor β).
- L'IL-2 stimule la croissance et l'activité cytolytique des cellules NK (natural killer).
- Elle stimule la maturation des lymphocytes B et la synthèse d'anticorps.

Par toutes ses actions, l'IL-2 tient un rôle primordial dans la défense de l'organisme contre les molécules qui lui sont étrangères.

- Spécialités thérapeutiques :

IL-2 est obtenue par génie génétique: IL-2 recombinant.

IL-2 ou **Aldesleukine** : **MACROLIN**® inj. et **PROLEUKIN**® inj. en perfusion continue

- Indications :

- Cancer du rein métastasé
- Mélanome métastatique
- Stimulation des défenses immunitaires chez les malades atteints de SIDA.
- **Effets indésirables :** ils sont doses dépendants
 - Frissons, fièvre, asthénie, hypotension, somnolence
 - Arthralgies, myalgies, réactions d'hypersensibilités
 - Troubles cardiovasculaires type infarctus
 - Troubles du système nerveux: irritabilité, confusion, convulsions, hallucinations, dépression
 - Troubles urinaires, respiratoires, digestifs : diarrhées, stomatite
 - Eruptions érythémateuses généralisées
 - Troubles hématologiques: anémie, thrombopénie, lymphocytopénie avec éosinophilie puis lymphocytose dans les 24-48h
- **Contre-indications :**
 - ATCD ou actuelle cardiopathie grave
 - infection évolutive
 - Tumeur cérébrale: IL-2 entraînerait un œdème péri tumorale et une hypertension intracrânienne
 - métastases cérébrales ou comitialité
 - Allergie à l'IL-2
 - Leucocytes < 4 000/mm³ ; plaquettes < 100 000/mm³ ; hémocrite < 30%
 - ATCD d'allogreffe d'organe
 - Maladie auto immune préexistante
- **Précautions d'emploi :**
 - hospitalisation des malades
 - surveiller la fonction respiratoire
 - l'innocuité chez la femme enceinte n'est pas établie, cependant, aussi bien les hommes que les femmes ne peuvent recevoir ces médicaments sans contraceptif efficace.
 - Allaitement: en absence d'information, il est à éviter.
- **IAM :**
 - psychotropes
 - hépatotoxiques et néphrotoxiques
 - cardiotoxiques
 - antihypertenseurs
 - anticancéreux
 - Association à l'IFN- α : entraînant une rhabdomyolyse et augmentant le risque d'infarctus

3.2.2 Antagonistes de l'IL-2 : (cf Immunosuppresseurs)

On distingue :

- les inhibiteurs de la sécrétion : Ciclosporine et Tacrolimus
- les Antagonistes du récepteur de l'IL-2 : Daclizumab ZENAPAX® et Basiliximab SIMULECT®
- inhibiteur de la transduction : la rapamycine

Ces médicaments, empêchent tous l'action pharmacologique de l' IL-2. Ils ont des **actions immunosuppressives**.