

Inhibiteurs de la calcineurine

SANDIMMUN NEORAL®

Principe actif : **CYCLOSPORINE A**

Polypeptide cyclique formé de 11 acides aminés, liposoluble

Mécanisme d'action: dans la cellule, la cyclosporine forme un complexe avec une cyclophiline. Ce complexe bloque la calcineurine-dépendante de la calcium calmoduline. La calcineurine est une phosphatase. Elle déphosphoryle certaines protéines dont des facteurs de transcription tel NF-AT (nuclear factor of activated T cells), facteur qui stimule la synthèse de l'IL-2. La cyclosporine inhibe donc la transcription du gène de l'IL-2 en bloquant l'activation de NF-AT. Elle inhibe également la transcription des gènes de l'IL-3, IFN-gamma.

Métabolisation : presque complètement métabolisée en métabolites inactifs par le système du cytochrome P450 hépatique (attention à interaction avec autres médicaments métabolisés par même voie)

Effets secondaires majeurs: Toxicité rénale, hyperglycémie, ostéoporose, hyperlipidémie et hépatotoxicité transitoire. N'a pas de toxicité pour la fonction de la moelle osseuse. Risque accru de développement de cancers.

PROGRAF®

Principe actif: **TACROLIMUS**

Macrolide

Mécanisme d'action: même que cyclosporine mais se lie à "FK-506 binding protein" au lieu de cyclophiline (voire schéma Cyclosporine)

Métabolisé par le complexe du cytochrome P450 hépatique (métabolites très faiblement actifs).

Effets secondaires majeurs: néphrotoxicité, neurotoxicité et hyperglycémie

Inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes

RAPAMUNE®

Principe actif: **SIROLIMUS**

Macrolide

Mécanisme d'action: Le sirolimus, également connu sous la dénomination rapamycine, était à l'origine un antifongique isolé à partir du Streptomyces. Le sirolimus se fixe sur la même protéine intracellulaire que le tacrolimus, la FKBP12. Le complexe rapamycine-FKBP12 empêche la signalisation intracellulaire normalement déclenchée par l'IL-2. Il en résulte une inhibition de l'activation des lymphocytes, à l'origine d'une immunosuppression.

Effets secondaires: oedèmes; cicatrisation ralentie; infections fongiques, virales et bactériennes ; tachycardie ; troubles gastrointestinaux ; troubles hépatiques ; leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

CELLCEPT®

Principe actif: **MYCOPHENOLATE MOFETIL**

Mécanisme d'action: inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme de la synthèse "de novo" de la guanosine. Cette synthèse est indispensable à la

multiplication des cellules B et T alors que la prolifération d'autres types cellulaires met à profit une voie de sauvegarde pour cette synthèse. L'effet cytostatique est plus marqué sur les cellules B et T.

Métabolisé par le foie par glucucuroonoconjugaison (métabolite inactif).

Effets secondaires majeurs: leucopénie, vomissements. Risque accru d'infections et de développement de syndromes lymphoprolifératifs et autres cancers.

Anticorps

ATGAM®

Principe actif: **IMMUNOGLOBULINE ANTI-THYMOCYTES**.

Obtenues par purification d'IgG de sérum de chevaux immunisés avec lymphocytes T humains.

Mode d'action: diminue le nombre de lymphocytes T circulants.

Effets secondaires les plus fréquents: fièvre, frissons, leucopénie, thrombopénie, réactions cutanées.

ORTHOCLONE OKT3®

Principe actif: **MUROMONABUM-CD3=**

Il s'agit d'un ANTICORPS MONOCLONAL MURIN de la sous-classe IgG2 dirigé contre une glycoprotéine du complexe CD3 sur les lymphocytes T humains matures.

Mécanisme d'action: la liaison de l'anticorps monoclonal induit d'abord une activation des lymphocytes T entraînant la sécrétion de cytokines, puis l'anticorps supprime la fonction des lymphocytes T CD4 et CD8.

Les effets secondaires semblent surtout dûs à l'induction de la sécrétion des cytokines et sont surtout importants lors de l'administration de la première dose : fièvre, frissons, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, hypotension, tachycardie et dyspnée.

ZENAPAX® et SIMULECT®

Principe actif: **DACLIZUMAB (Zenapax) et BASILIXIMAB (Simulect)**

Anticorps recombinants humanisés de type IgG contre la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique

Mécanisme d'action: l'anticorps inhibe la fixation de l'IL-2 à son récepteur et donc son activité biologique. Il inhibe l'activation et la prolifération IL-2 dépendante des lymphocytes T.

Effets indésirables les plus fréquents: troubles gastro-intestinaux. Les risques d'augmentation de la fréquence d'infections et de syndromes lymphoprolifératifs ne sont pas encore clairement établis.

REMICADE®

Principe actif: **INFLIXIMAB**

Anticorps monoclonal humain-murine chimérique anti-TNFalpha humain ; soluble et membranaire

Mécanisme d'action: forme des complexes avec le TNFalpha et bloque son activité biologique.

MATHERA®

Principe actif: **RITUXIMAB**

Anticorps monoclonal humain-murin chimérique anti-CD2

Mechanisme d'action: le CD20 est une protéine de surface marqueur des lymphocytes B. L'anticorps, en se liant à cette protéine, induit une lyse cellulaire dépendante du complément et une apoptose des cellules B.

Est utilisé dans le traitement de tumeurs de lymphocytes B et est potentiellement utilisable dans le traitement de maladies autoimmunes.

Glucocorticoïdes

- Analogues du cortisol, hormone stéroïdienne.
- Composés liposolubles.

Mécanisme d'action (voir ci-contre): Pénètrent dans les cellules où se lient à un récepteur soluble (GR receptor) maintenu sous forme inactive par association avec des protéines «heat-shock ». La liaison avec le corticostéroïde déplace les protéines « heat-shock ». Le complexe récepteur-glucocorticoïde migre dans le noyau.

Dans le noyau le complexe récepteur-ligand va agir à 2 niveaux :

- se lie à différents gènes sur des séquences d'ADN dites « glucocorticoid-responsive element » et recrute soit un coactivateur soit un corépresseur : il en résultera soit une activation soit une répression de l'expression du gène. *Par exemple,*
 - les glucocorticoïdes induisent l'expression de MAPK phosphatase 1 qui réprime la transcription de cyclooxygénase 2 (COX-2), enzyme responsable de la synthèse des prostaglandines.
 - Les glucocorticoïdes induisent la synthèse d'annexine I (lipocortine) qui inhibe la phospholipase A2 enzyme responsable de la production d'acide arachidonique, substrat pour la cyclooxygénase et lipoxygénase. De ce fait, la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes est inhibée par les glucocorticoïdes.
- Interagit avec d'autres facteurs de transcription par des interactions directes protéine-protéine. Par exemple, le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec les facteurs de transcription NF-kB et AP-1, facteurs intervenant dans la régulation de la réponse immune, et par là inhibe leur action .

Principaux effets secondaires: si traitement à long terme, réduction de la fonction surrénalienne, diabète, ostéoporose, perte musculaire, risque accru d'infections et de développement de cancers.

Exemples : CORTISONE (demi-vie :1-2 h), PREDNISONNE (demi-vie :4 h), DEXAMETHASONE (demi-vie :3-5 h).

Cytotoxiques: inhibiteurs de la synthèse d'ADN

Tous ces agents bloquent la prolifération cellulaire; sont généralement toxiques pour la fonction de la moelle osseuse et peuvent être utilisé pour traiter les personnes atteintes de la leucémie myéloïde chronique.

ENDOXAN®

Principe actif: **CYCLOPHOSPHAMIDE**

Mécanisme d'action: agent alkylant --> fait "cross-linking" de l'ADN -->empêche prolifération cellulaire. Le composé, inactif in vitro, est activé dans le foie par le système microsomial du cytochrome P450 métabolites ont une forte activité anti-proliférative.

Toxique pour la fonction de la moelle osseuse.

IMUREK®

Principe actif: **AZATHIOPRINE**

In vivo est métabolisé en 6-mercaptopurine, métabolite actif, passant dans les cellules.

Mécanisme d'action: mal défini mais le mécanisme suivant est proposé: la 6-mercaptopurine est métabolisée en acide-6-thioinosinique qui bloque la synthèse d'ADN par incorporation d'analogues thiopuriques --> bloque ainsi la prolifération des cellules B et T.

Toxique pour la fonction de la moelle osseuse.

METHOTREXATE®

Dérivé de l'acide folique, antimétabolite.

Mécanisme d'action:

a. effet antiprolifératif, à haute dose, dû à une inhibition compétitive l'enzyme dihydrofolate réductase qui réduit le dihydrofolate (DHF) en tétrahydrofolate (THF). Le THF est un cofacteur essentiel dans la synthèse de la thymidine. L'inhibition de la synthèse de la thymidine bloque la synthèse ADN et donc réduit la prolifération cellulaire.

b. effet anti-inflammatoire (prescrit dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde) à plus faible dose, dû à une augmentation de la libération d'adénosine dans le milieu extracellulaire par les cellules lésées. Le methotrexate induit donc une augmentation des concentrations extracellulaires d'adénosine. Or, l'adénosine exerce un effet anti-inflammatoire en agissant sur des récepteurs à l'adénosine situés sur les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. *Par exemple*, l'adénosine induit une diminution de l'expression de cytokines inflammatoires et des molécules d'adhésion (ICAM-1 et E-selectine) dans les cellules endothéliales. Les neutrophiles possèdent une forte densité de récepteurs à l'adénosine à leur surface.

A forte dose, toxique pour la fonction de la moelle osseuse.

Traitement de la leucémie myéloïde chronique

GLIVEC®

Principe actif: **IMATINIBUM**

Mécanisme d'action: inhibe l'activité tyrosine kinase du Bcr-Abl. Inhibe sélectivement la prolifération des cellules Bcr-Abl positives et y induit l'apoptose. Est également inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived-growth factor) et du SCF (stem cell factor) et donc des processus cellulaires médiés par ces récepteurs.

Métabolisation: par le système enzymatique du cytochrome P450 hépatique. Le principal métabolite produit est actif.

Effets secondaires: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Anorexie. Rétention hydrique, œdèmes. Fatigue. Etat fébrile, faiblesse, prise de poids. Neutropénie, thrombopénie et anémie. Céphalées. Insomnie.

Busilvex®

Principe actif: **BUSULFAN.**

Mécanisme d'action: Agent alkylant. Alkyle ADN --> effet cytotoxique. Inhibe prolifération cellulaire. Administration par perfusion intraveineuse

Indication: traitement de conditionnement préalable à une transplantation de cellules hématopoïques souches ; souvent en association avec cyclophosphamide. *But recherché* : myélosuppression

Pharmacocinétique: est métabolisé par le foie, par conjugaison avec glutathion.

Métabolites sont éliminés par le rein

Demi-vie : 2-3 h

Effets secondaires: **nombreux et fréquents.** Hépatotoxicité, toxicité rénale, affections cardiaques et cardiovasculaires (par ex : veino-occlusion hépatique), affections respiratoires, affections gastro-intestinales, affections cutanées, anxiété, dépression, confusion, insomnies, maux de tête, vertiges, réactions allergiques, douleurs thoraciques et musculaires, troubles métaboliques et de la nutrition (par

ex. prise de poids), oedème et douleur au site d'injection. Le busulfan induit des aberrations chromosomiques. Risques de tératogénicité.

ENDOXAN®

Principe actif: **CYCLOPHOSPHAMIDE**

Mécanisme d'action: agent alkylant --> fait "cross-linking" de l'ADN —> empêche prolifération cellulaire. Le composé, inactif in vitro, est activé dans le foie par le système microsomial du cytochrome P450 métabolites ont une forte activité anti-proliférative.
Toxique pour la fonction de la moelle osseuse.

METHOTREXATE®

Dérivé de l'acide folique, antimétabolite.

Mécanisme d'action:

a. effet antiprolifératif, à haute dose, dû à une inhibition compétitive l'enzyme dihydrofolate réductase qui réduit le dihydrofolate (DHF) en tétrahydrofolate (THF). Le THF est un cofacteur essentiel dans la synthèse de la thymidine. L'inhibition de la synthèse de la thymidine bloque la synthèse ADN et donc réduit la prolifération cellulaire.

b. effet anti-inflammatoire (prescrit dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde) à plus faible dose, dû à une augmentation de la libération d'adénosine dans le milieu extracellulaire par les cellules lésées. Le methotrexate induit donc une augmentation des concentrations extracellulaires d'adénosine. Or, l'adénosine exerce un effet anti-inflammatoire en agissant sur des récepteurs à l'adénosine situés sur les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. *Par exemple*, l'adénosine induit une diminution de l'expression de cytokines inflammatoires et des molécules d'adhésion (ICAM-1 et E-selectine) dans les cellules endothéliales. Les neutrophiles possèdent une forte densité de récepteurs à l'adénosine à leur surface.

A forte dose, toxique pour la fonction de la moelle osseuse.

Facteurs de stimulation hématopoïétique

administré au donneur de moëlle osseuse avant la greffe

GRANOCYTE®; NEUPOGEN®

Principe actif : **LENOGRASTIM ADNr** (Granocyte); **FILGRASTIM** (Neupogen)

Sont des types différents de **G-CSF** (*granulocyte-colony stimulating factor*): facteur humain recombinant stimulant les colonies de granulocytes.

Polypeptide obtenu par génie génétique qui possède une séquence et une activité biologique identiques à celle du facteur humain naturel. Mobilise les cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.

Effets indésirables les plus fréquents : douleurs osseuses, céphalées, fièvre, douleurs dorsales, myalgies, leucocytose.