

Médicaments Immunosuppresseurs

Jean Villard MD,PhD

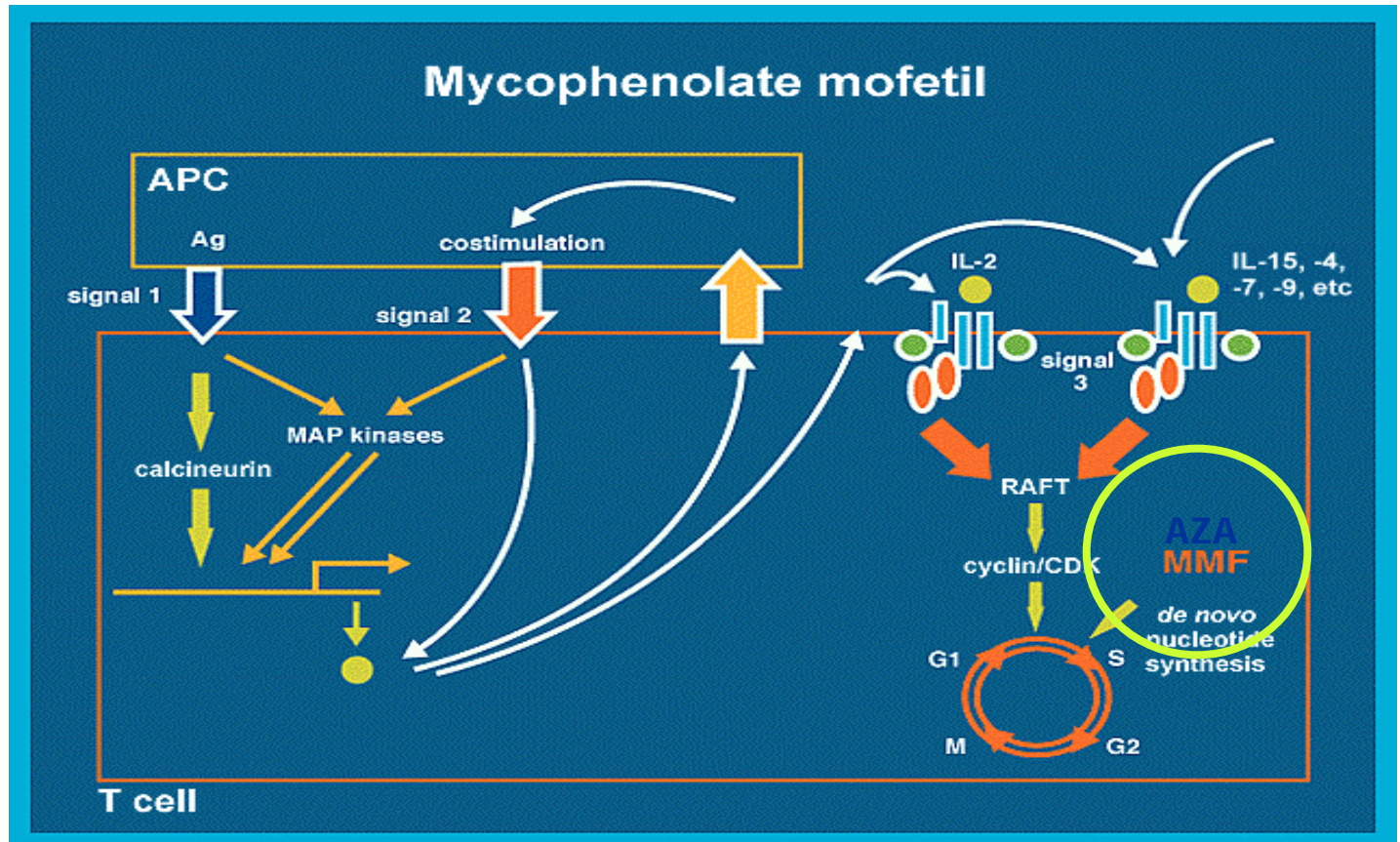
Unité d'Immunologie de Transplantation

Médicaments immunosuppresseurs

- Médicaments « classiques »
 - Inhibition de l'activation ou la prolifération des lymphocytes T
 - Élimination (aplasie)
- Anticorps monoclonaux

- Agents Cytotoxiques
 - Azathioprine
 - Cyclophosphamide (aplasiant)
 - Méthotrexate
 - Mycophénolate Mofetil
- Glucocorticoïdes
 - Prednisone
- Ciclosporine, FK-506 ou Tacrolimus, Sirolimus
- Anticorps
 - Immunoglobuline anti-lymphocytes
 - Monoclonal anti-CD3 (lymphocytes T)
 - Monoclonal contre récepteur IL-2 (humanisé)
 - Monoclonal anti-Tumor necrosis factor alpha (TNF) (humanisé)

Azathioprine et Mycophenolate Mofetil



Imurek, CellCept

- Azathioprine (Imurek)
 - Antimétabolite
 - ✓ bloque la synthèse des acides nucléiques dans les cellules en prolifération
 - Effets secondaires: suppression de la fonction moelle osseuse, nausées, vomissements, diarrhées

- Mycophénolate Mofetil (Cellcept)
 - Dérivé semi-synthétique de l'acide mycophénolique
 - ✓ Inhibe sélectivement et réversiblement l'inosine monophosphate deshydrogénase (synthèse « de novo » de guanosine), indispensable pour la prolifération des cellules T et B
 - Effets secondaires: leucopénie, vomissements

- Methotrexate

- Antimétabolite, dérivé de l'acide folique

- ✓ Inhibe compétitivement la réduction de l'acide dihydrofolate en tétrahydrofolate, cofacteur essentiel dans la synthèse de la thymidine

- ✓ Induit une augmentation des concentrations extracellulaires d'adénosine qui exerce un effet anti-inflammatoire

- Effets secondaires: myélosuppression, toxicité hépatique

- Cyclophosphamide (Endoxan)

- Agent alkylant

- ✓ bloque synthèse d'ADN dans les cellules en proliférations; est aussi toxique pour certaines cellules au repos

- Effets secondaire: toxique pour la fonction de la moelle osseuse

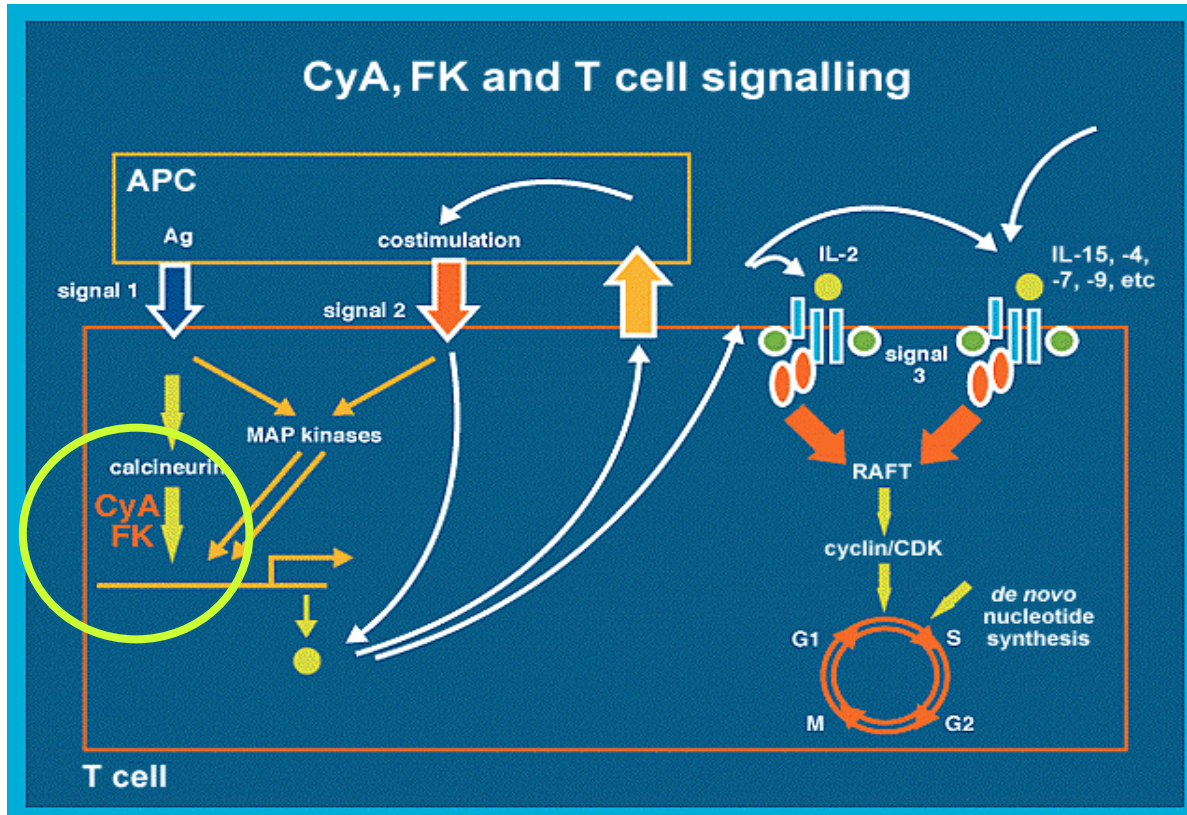
Mécanisme d'action des Glucocorticoïdes (suite)

- Principaux effets des corticostéroïdes
 - Diminuent la production des IL-1, TNF-alpha, IL-3, IL-4 (cytokines inflammatoires et stimulantes de la réponse immune) en bloquant l'activation de certains facteurs de transcription (NFkB et AP-1)
 - Diminuent indirectement l'activation de la Phospholipase A2 -> diminution prostaglandine et leucotriènes
 - Diminuent la production de molécules d'adhésion -> réduisent la sortie des globules blancs des vaisseaux
 - Induisent une apoptose dans les lymphocytes

Mécanisme d'action des Glucocorticoïdes (suite)

- Effets secondaires des corticostéroïdes
 - Surviennent lors d'un traitement à long terme
 - Réduction de la fonction surrénalienne
 - Diabète
 - Ostéoporose
 - Perte de la masse musculaire
 - Redistribution de la masse graisseuse

Cyclosporine (Sandimun-Neoral) et Tacrolimus (Prograf)



CyA= ciclosporine, FK=tacrolimus

Cyclosporine

Propriétés pharmacologiques:

Administration orale (suspension huileuse)

Demi-vie: variable de 6h jusqu'à 19h

Grand volume de distribution

Métabolisation hépatique

Excrétion biliaire

Effets secondaires:

Toxicité rénale (25-75%)

Hypertension

Troubles neurologiques

Hypertrichose

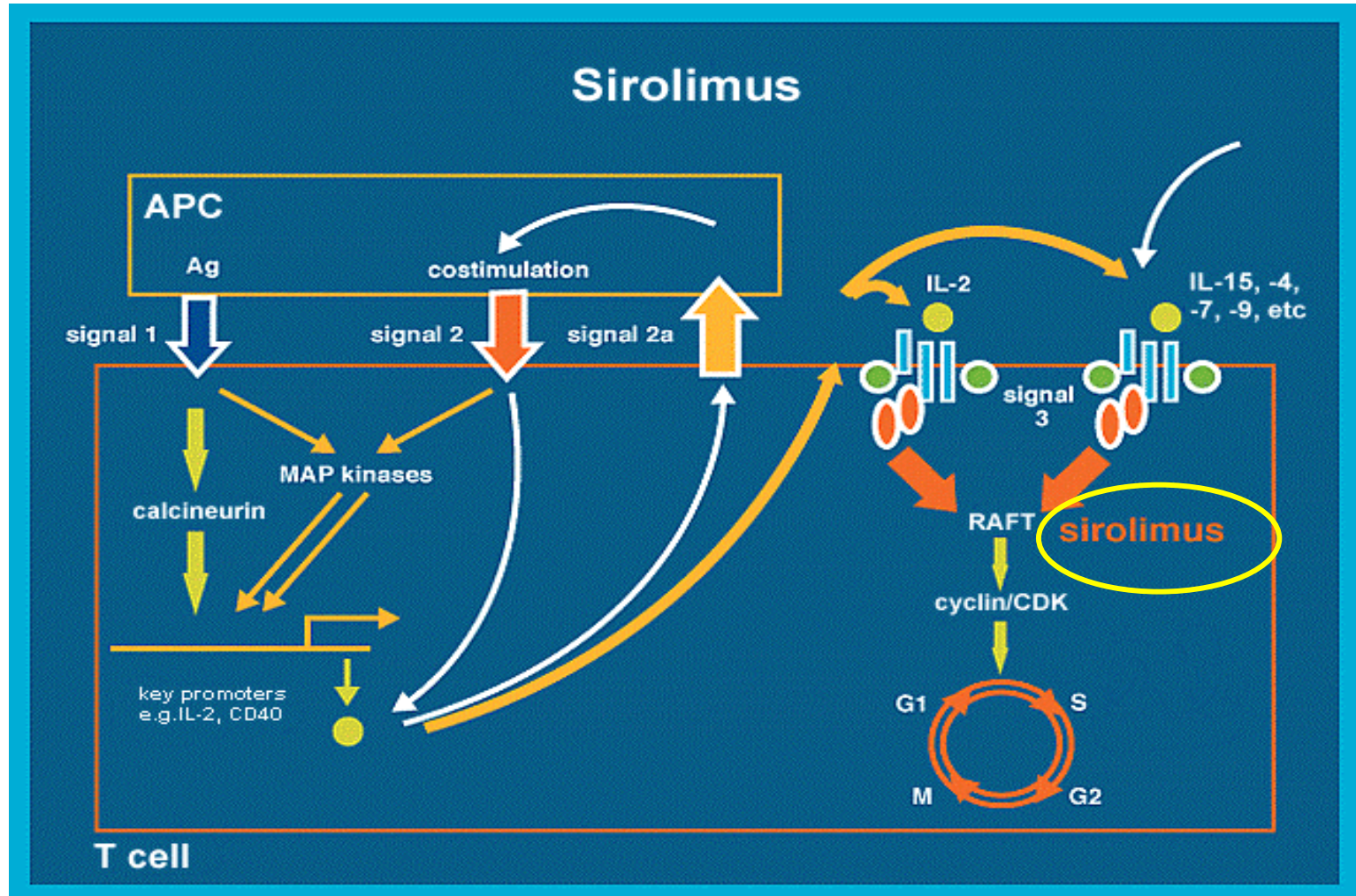
Hyperglycémie

Hépatotoxicité

Tacrolimus

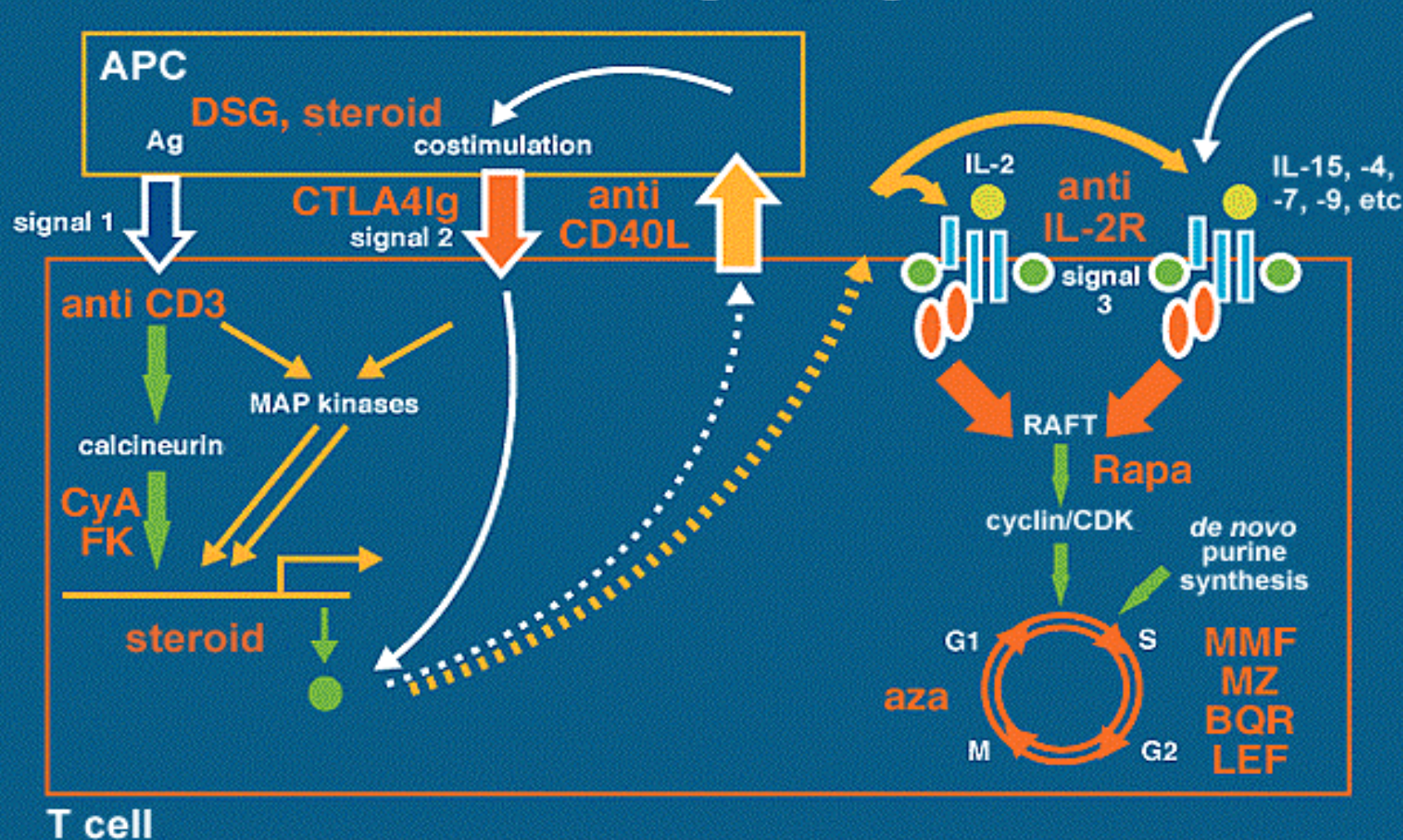
- Même mécanisme d'action que cyclosporine mais plus actif (se lie à autre cyclophiline que CsA)

Sirolimus (Rapamune)



→ Inhibition de l'activation des lymphocytes T

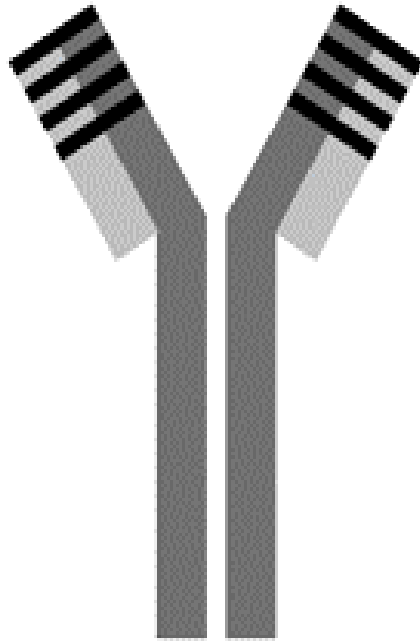
Immunosuppressive drugs and T cell signalling



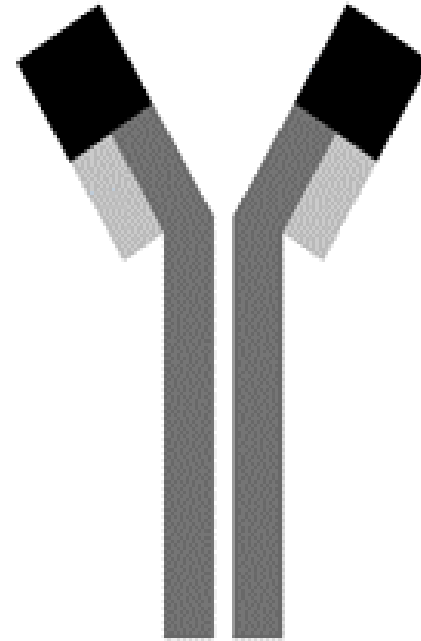
Médicaments immunosuppresseurs

- Anticorps monoclonaux
 - Anti-récepteur des lymphocytes (ex: anti-CD20, Rituximab)
 - Anti-cytokines (ex: anti-TNF, Remicade)
 - Anti-récepteur des cytokines (ex: anti-SR-TNF, Enbrel)
 - Anti-chemokines
 - Anti.....

Anticorps humanisés



Anticorps chimériques

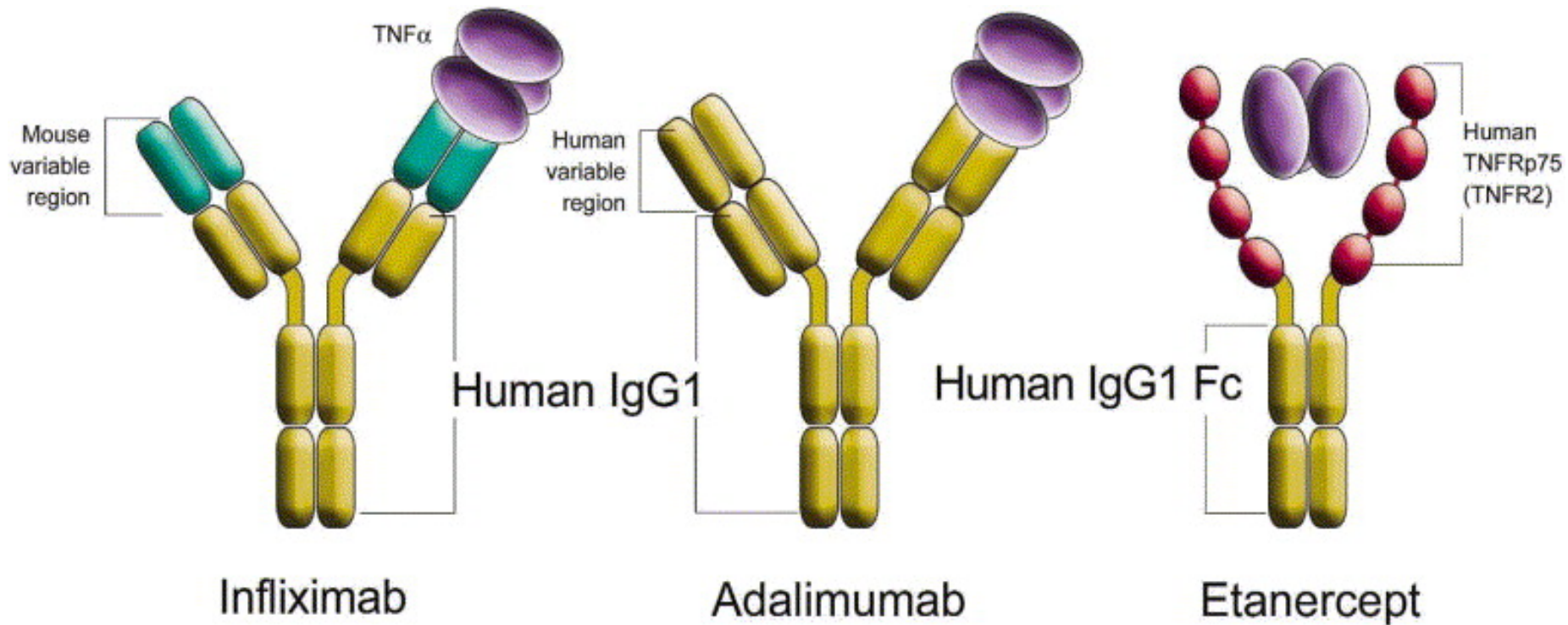


+ anticorps souris

+ anticorps « fully » humains

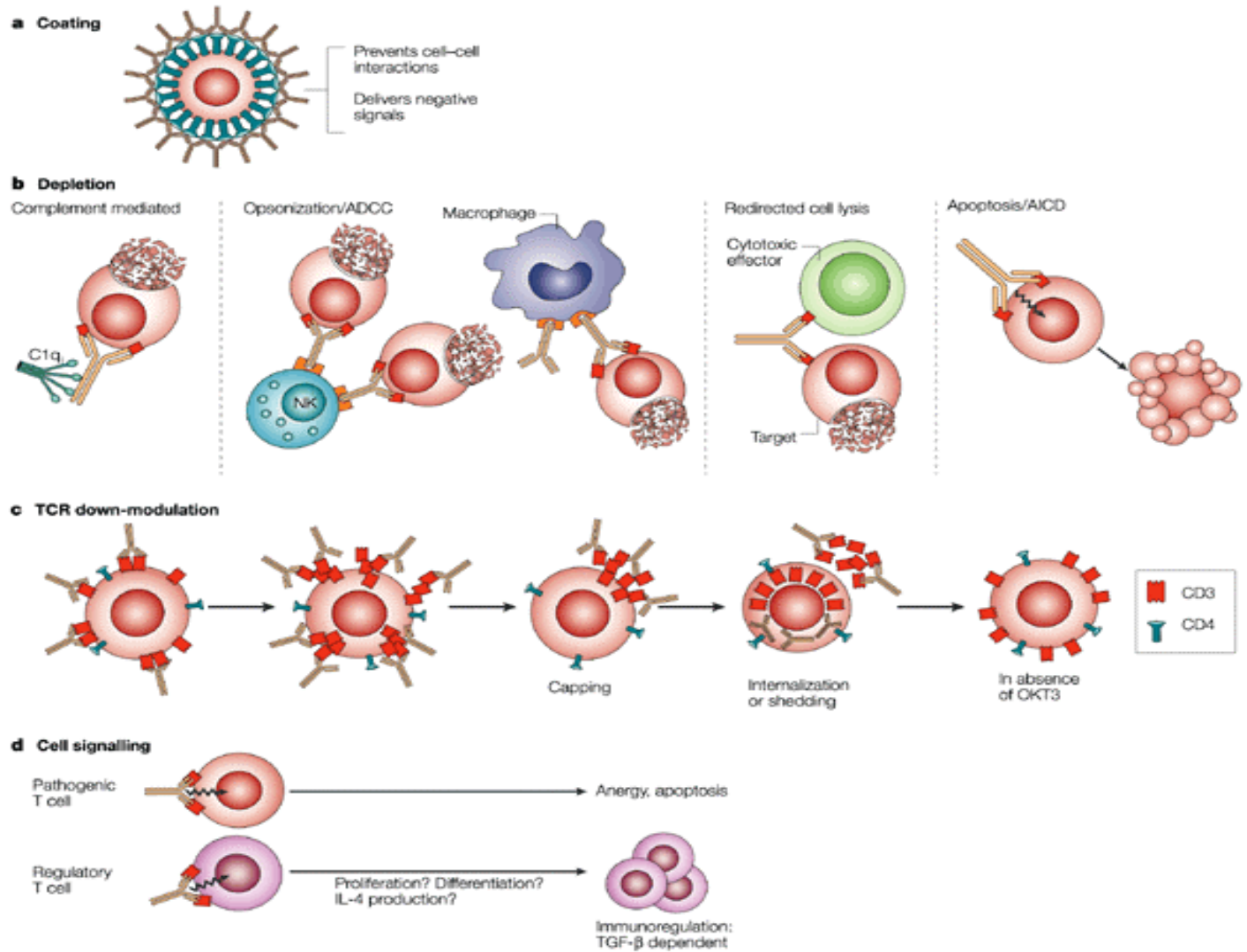
Définition (suffixes)

- Totalelement murin « momabs » ex: muromonab (OKT3)
- Chimérique « -ximab » ex: rituximab (anti-CD20)
- Humanisé «zumab » ex: alemtuzumab (anti-CD52)
- Humain « mumab » ex: adalimumab (anti-TNF)
- Protéine de fusion « -cept » ex: Etanercept (SR-TNF-FcIg)



Immunité et médicaments immunosuppresseurs

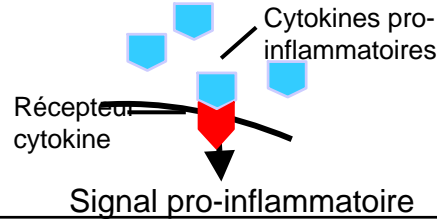
- Anticorps monoclonaux
 - Immunomodulateur
 - Déplétant
 - Bloquant



Interaction cytokine-récepteur

Exemples

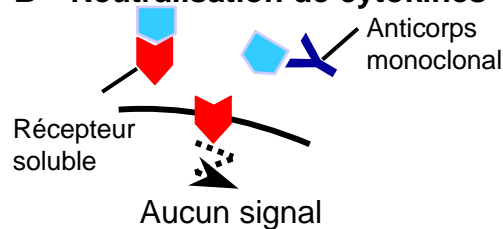
A Interaction normale



Liaison d'une cytokine pro-inflammatoire à son récepteur induit un signal pro-inflammatoire à la cellule

TNF- α
IL-1 α/β
IL-15

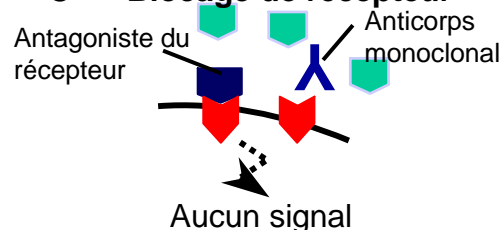
B Neutralisation de cytokines



Inhibition de la liaison cytokine-récepteur par des récepteurs solubles, des anticorps monoclonaux

Etanercept
Infliximab
D2E7
CDP571
IL-15-R α soluble

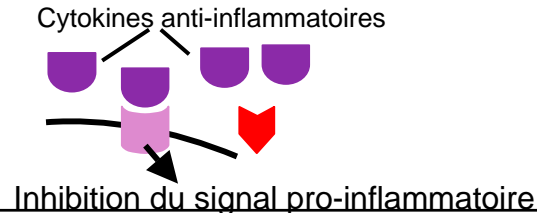
C Blocage de récepteur



Inhibition de la liaison cytokine-récepteur par une interaction d'un récepteur antagoniste, d'anticorps monoclonaux avec le récepteur

Anakinra
HuMax-IL-15
CRB-15

D Activation de voies anti-inflammatoires

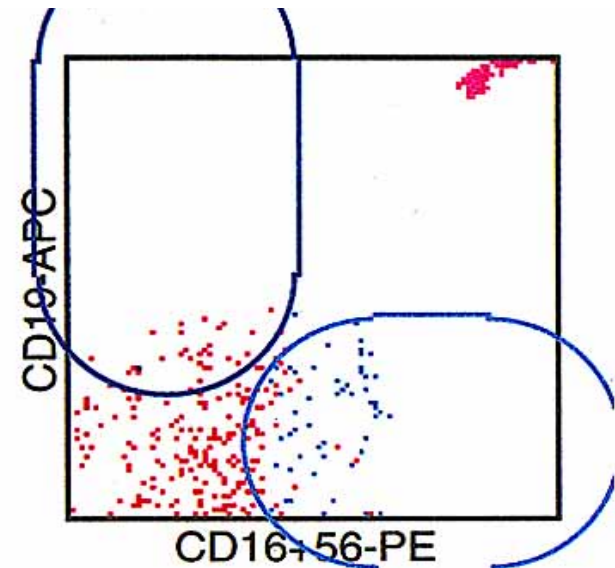
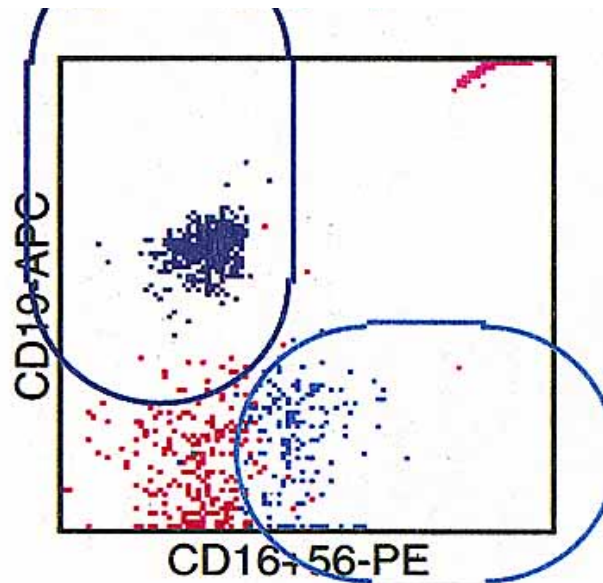


Des cytokines anti-inflammatoires Inhibent l'expression de cytokines pro-inflammatoires

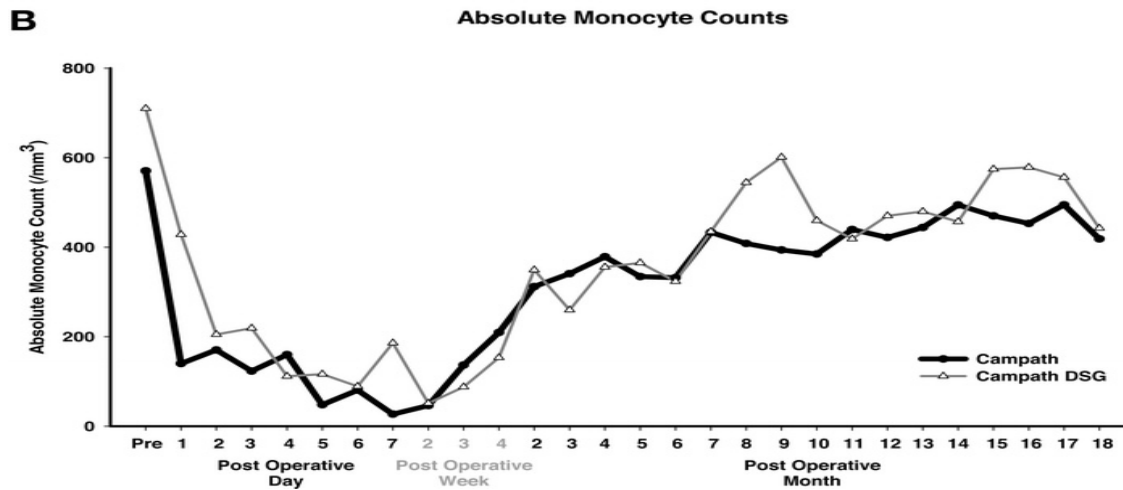
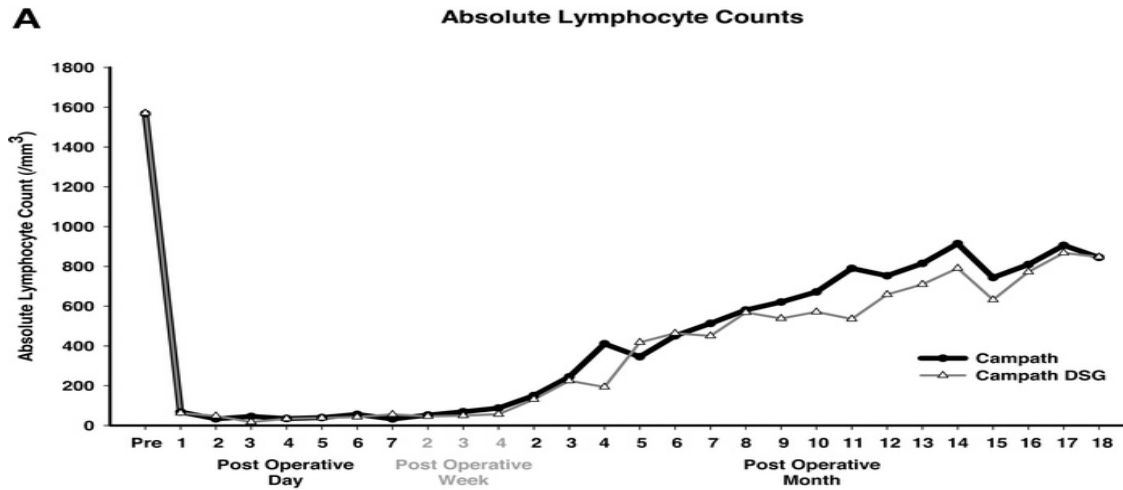
IL-4
IL-10
IFN- β

Immunité et médicaments immunosuppresseurs

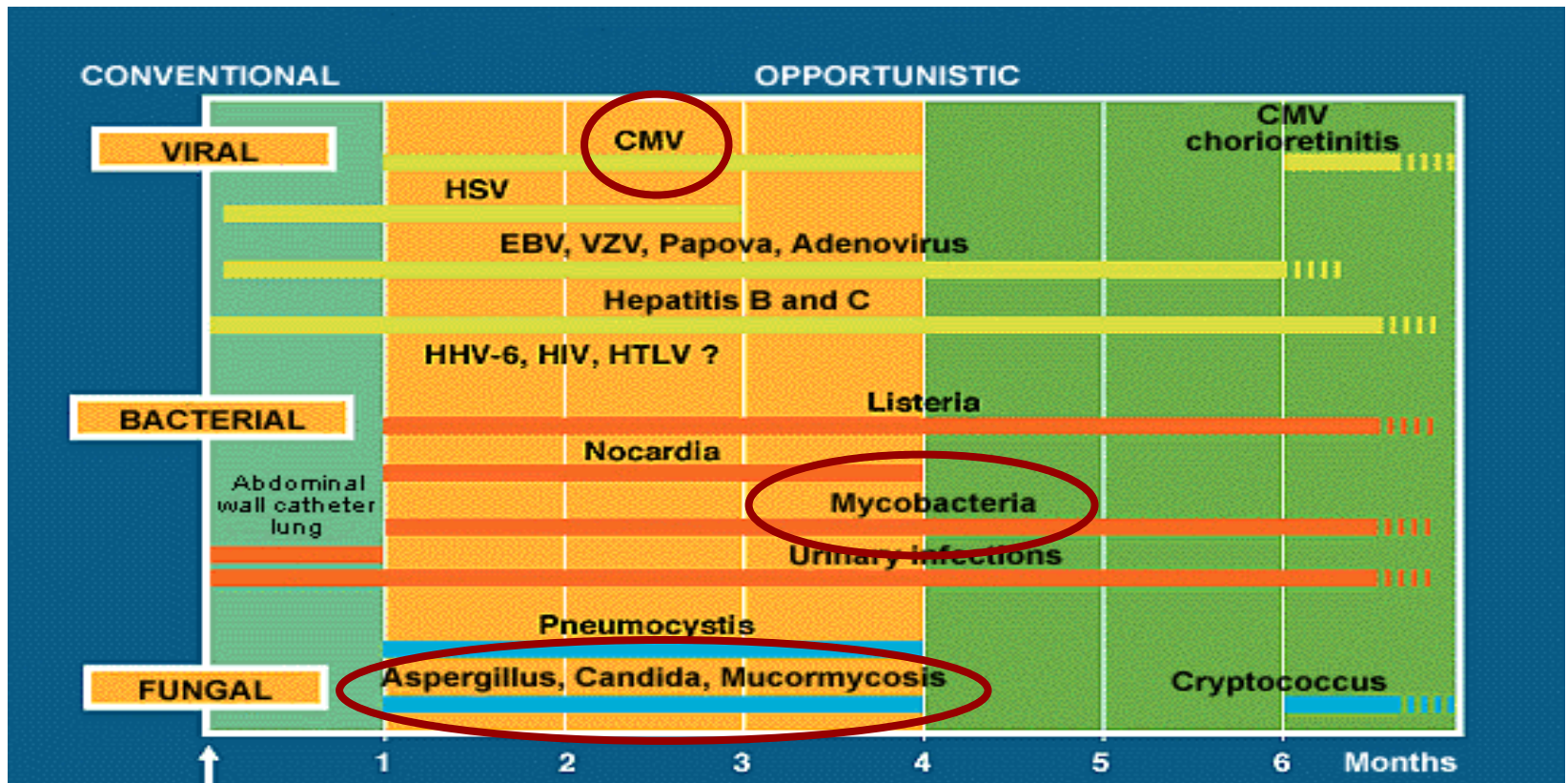
- Exemple d'anticorps déplétant anti-lymphocytes B (Rituximab)



Anticorps déplétant anti-lymphocytes T, NK (Campath)



Conséquences des médicaments immunosuppresseurs = augmentation de la susceptibilité aux infections



Pneumonie à CMV



Abcès cérébral à Aspergillus



Anticorps déplétant anti-lymphocytes T,NK (Campath) dans les LLC

Table 6 Infections encountered in phase II studies of alemtuzumab in previously treated patients with CLL ($n = 157$).^{18,144,146}

Infections	Patient number (%)
Pneumonia	25 (15.9)
Bacterial	9 (5.7)
PCP	5 (3.2)
Fungal	3 (1.9)
Interstitial	3 (1.9)
Other	6 (3.8)
Blood-related	17 (10.8)
Catheter-related	9 (5.7)
Sepsis	6 (3.8)
CMV	4 (2.5)

PCP, *P. carinii* pneumonia and CMV, cytomegalovirus.

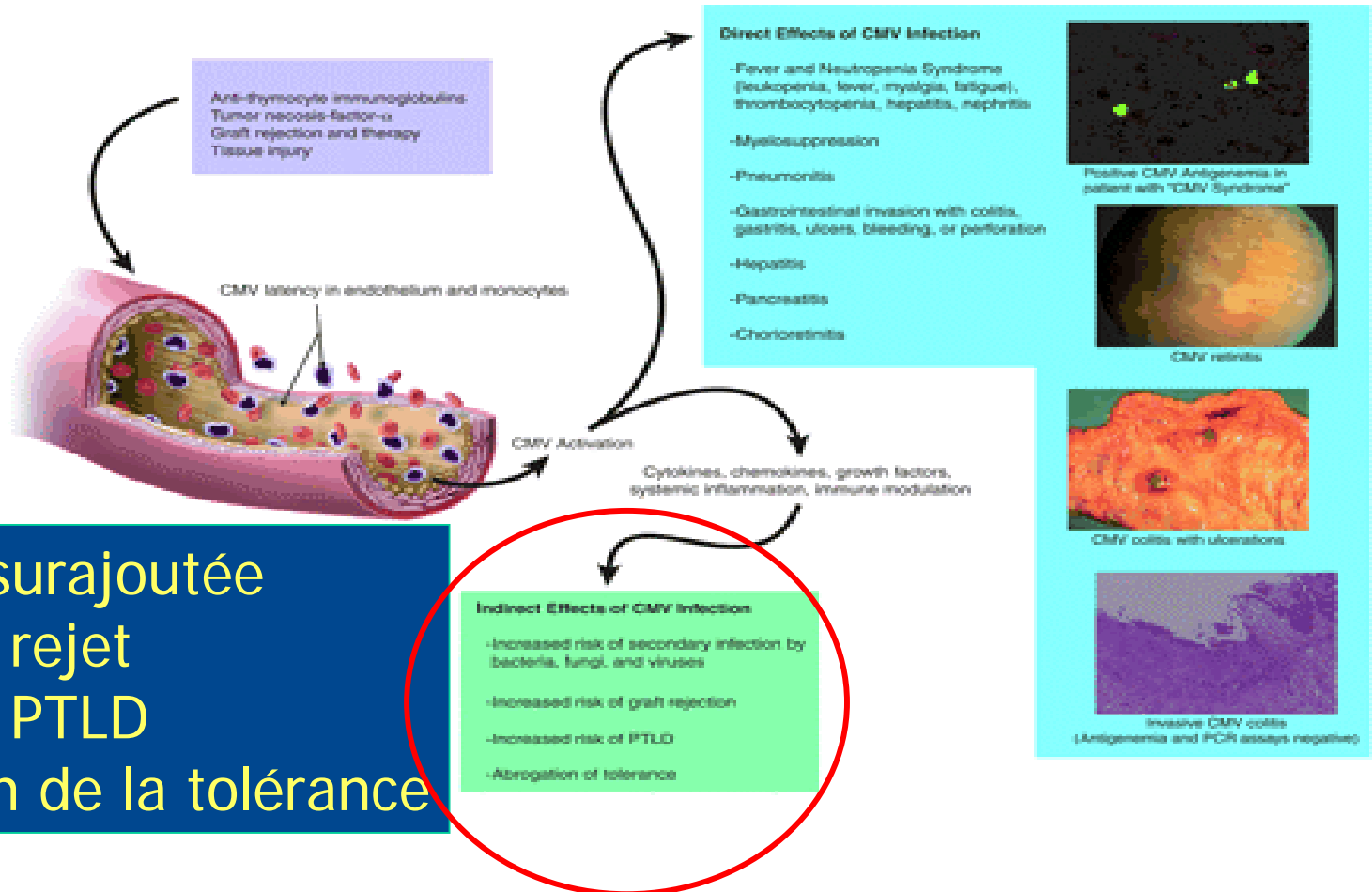
Infection chez les patients sous anti-TNF

- TBC et PR
 - 6/100'000
- TBC et PR tt par anti-TNF
 - 58/100'000

X 10

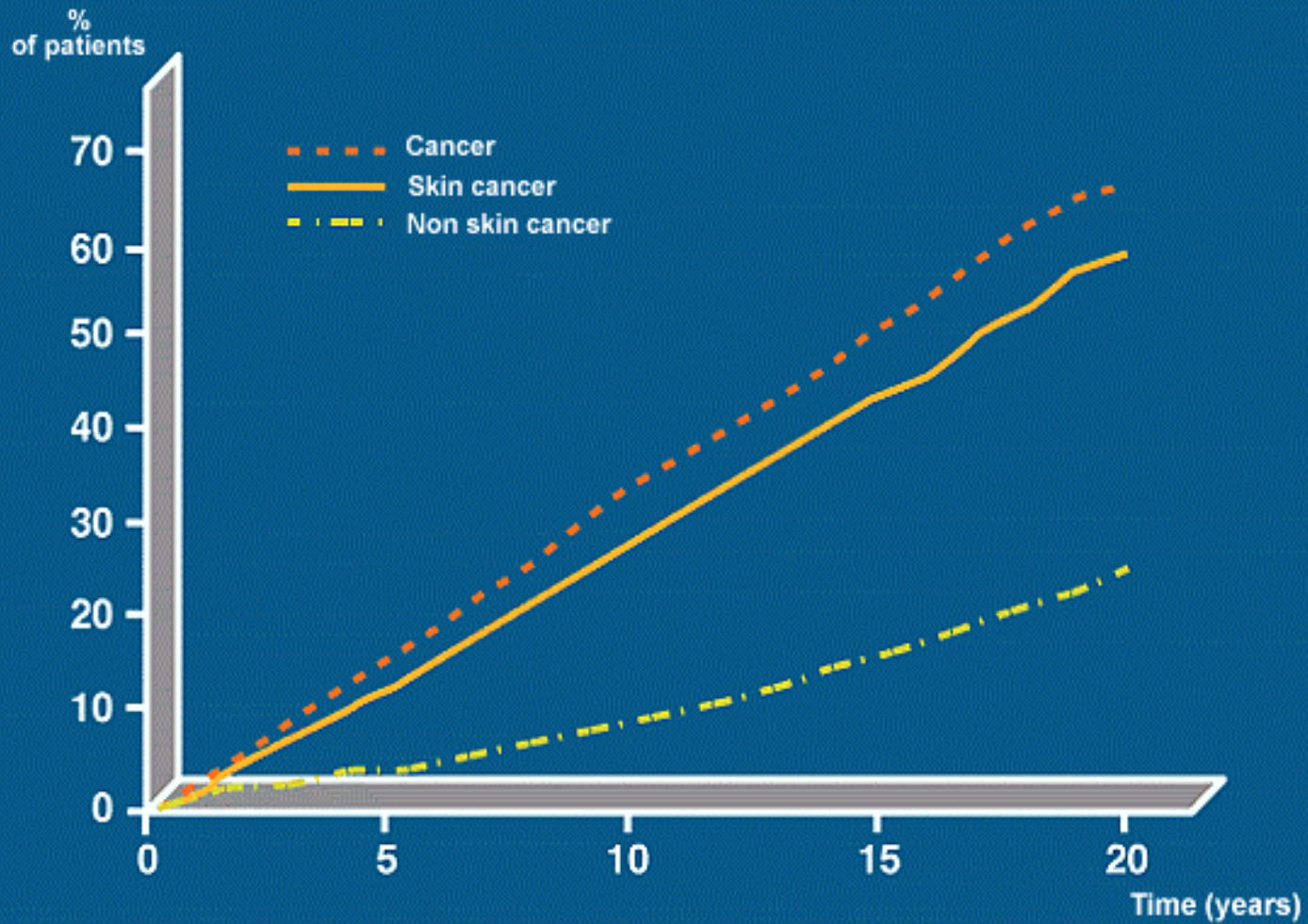
Effets immunologiques indirect des infections post-greffe

Direct and Indirect Effects of CMV Infection



- Infection surajoutée
- Risque de rejet
- Risque de PTLD
- Abrogation de la tolérance

Cancers in renal transplant recipients



Attitude pratique

- Maladie auto-immune
 - Mise en rémission avec glucocorticoïdes et médicaments aplasants (cyclophosphamide)
 - Traitement de maintenance glucocorticoïdes et Imurek ou Cellcept (épargne CS)
- Transplantation
 - Triple immunosuppression:
Stéroïdes, Prograf ou Sandimmun, Cellcept