

# **PRINCIPES DU TRAITEMENT ET DU SUIVI DES MALADIES SYSTÉMIQUES**

**Pr M.Berrah**

**Service de médecine interne CHU Beni Messous**

**Année universitaire: 2023-2024**

## **OBJECTIFS PEDAGOGIQUES**

- Enumérer les principaux traitements utilisés au cours des maladies systémiques (corticoïdes, immunomodulateurs, immunosuppresseurs, biomédicaments)
- Décrire le mode d'action
- Préciser les modalités de prescription
- Préciser les modalités de surveillance
- Dépister et gérer les principaux effets secondaires

## Introduction

- Immunomodulateurs et immunosuppresseurs sont des traitements destinés à réguler une réponse immunitaire excessive responsable de lésions inflammatoires
- Le terme de biothérapies désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies, donc produits par des bactéries ou des cellules animales génétiquement transformées
- Médicaments efficaces mais toxicité parfois sévère
- Distinction entre immunomodulateurs et immunosuppresseurs difficile mais importante
- Immunomodulateurs modifient la réponse immune de l'organisme sans majorer le risque infectieux ou tumoral
- Immunosuppresseurs altèrent les capacités de l'organisme à développer une réponse immunitaire, au point d'engendrer un surrisque infectieux et tumoral
- Leur prescription doit donc être réfléchie en fonction du rapport bénéfice/risque
- Surveillance+++

## Traitements immunomodulateurs

- Antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine-Plaquenil®)
- Sulfasalazine (Salazopyrine®)
- Aprémilast (Otezla®)

## Traitements immunosuppresseurs

- Méthotrexate
- Léflunomide (Arava®)
- Azathioprine (Imurel®)
- Mycophénolate (Cellcept®)
- Cyclophosphamide (Endoxan®)
- Inhibiteurs de la calcineurine
- Inhibiteurs de « mechanistic target of rapamycin » : sirolimus (Rapamune®) et évérolimus (Certican®)

## Biothérapie

# Bilan préthérapeutique

**Interrogatoire** vérifier l'absence :

- infection sévère, chronique ou récidivante : bactériennes (spécialement urinaire), fongiques, virales : VHB, varicelle, zona, herpes simplex.
- tuberculose latente ou active : (surtout avec les anti-TNF):
- date de la dernière vaccination
- contact avec des patients tuberculeux
- pays d'origine ou séjours prolongés dans un pays endémique pour la tuberculose
- antécédents de traitement de tuberculose latente ou active
- séjour ou de voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques.
- antécédent d'affection auto immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
- Néoplasie récente < 5 ans, hémopathie, lymphome.
- neuropathie démyélinisante comme la SEP (CI : anti-TNF), névrite optique.
- insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA (CI : anti-TNF)
- pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère.
- grossesse évolutive ou un désir.
- vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)

## A l'examen physique

Vérifier l'absence :

- de signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo...)
- de foyer infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL...
- d'adénopathies
- de signes broncho pulmonaires ou insuffisance cardiaque
- de signes d'auto immunité
- de signes orientant vers une hémopathie ou néoplasie

## Examens complémentaires :

Idéalement, réaliser ce bilan dès le diagnostic de maladie inflammatoire pour connaître le statut immunitaire des patients et identifier les risques avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur.

### De façon systématique :

- NFS, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques
- Créatinine et ionogramme sanguin
- Sérologies VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc, ADN viral si AgHBs+), VHC et HIV
- Sérologies EBV, CMV et VZV si absence de varicelle documentée
- Béta-HCG si femme
- AC Anti nucléaires et anti-DNA natifs (risque de maladie auto-immune, lupus surtout avec les anti-TNF)
- Radio thorax (pour les anti TNF)
- IDR à la tuberculine ou Quantiferon

### Cas particuliers :

- Coproculture avec analyse parasitologique si risque d'infection parasitaire (voyage)
- Sérologie de la strongyloïdose si retour de zone endémique
- ECBU si ATCD d'infection urinaire à répétition
- Cholestérolémie et magnésémie pour l'utilisation de la ciclosporine.



## Vaccins recommandés :

- vaccin VZV si sérologie négative ou absence de varicelle
- vaccin HPV (Human papilloma Virus) si jeune fille adolescente
- vaccin pneumococique (prevenar / pneumo23)
- vaccin hépatite B si non fait et sérologie négative
- vaccin contre la grippe saisonnière et A (H1N1) tous les ans

## Précautions particulières

### Azathioprine et 6-mercaptopurine :

- l'association à l'allopurinol augmente les risques de toxicité, notamment hématologique
- Il en est de même avec les 5 ASA à forte dose.

### Méthotrexate :

- risques d'hépatotoxicité accrus en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité et de diabète
- ne doit pas être utilisé en association avec le Bactrim®
- toxicité accrue en cas d'insuffisance rénale.

### ciclosporine :

- risque de surdosage en cas d'hypocholestérolémie et d'hypomagnésémie.

L'association d'IS entre eux augmente les risques infectieux surtout en présence de corticoïdes.

-Grossesse

- il n'y a pas de contre indication à mener une grossesse sous anti TNF
- le traitement pourra être poursuivi sous certaines conditions.
- il n'y pas lieu de préconiser une interruption de grossesse

# Immunomodulateurs

# Immunomodulateurs

## Chloroquine (Nivaquine)

antipaludique de la famille des 4-aminoquinoléines

Traitement préventif et curatif du paludisme

Traitement préventif des lucites

Traitement des maladies auto immunes(LEAD, PR,...)

Cp 100mg

Inter action médicamenteuses:

citalopram, escitalopram , dompéridone : risque de troubles du rythme cardiaque.

grossesse:

possible risque de mutation génétique par la chloroquine: les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement

Allaitement :passe dans lait maternel, CI

Toxicité CV par surdosage

# Immunomodulateurs

## Hydroxychloroquine (Plaquénil)

Cp 200mg sulfate d'hydroxychloroquine

Indication: prévention lucite, MAI

Effets secondaires: toxicité rétinienne, CV (bilan préthérapeutique et surveillance ophtalmologie et CV)

ne doit pas être associé avec médicaments contenant du citalopram, de l'escitalopram, de l'hydroxyzine, de la dompéridone ou de la pipéraquine : augmentation du risque de troubles du rythme cardiaque.

# Immunomodulateurs

## Sulfasalazine

SALAZOPYRINE® cp500mg

sulfasalazine est le promédicament (prodrug) des deux métabolites actifs mésalazine et sulfapyridine

classe des acides aminosalicylés (5-ASA et analogues) ,administrés par voie orale ou rectale (mésalazine, PENTAZA)

sulfasalazine a des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antibactériennes (bactériostatiques)

temps de demi-vie est de 6h à 8h

Posologie: 500mg à 3g/j

Indications:

RCUH, maladie de CROHN, MAI (PR ,SPA, rhumatisme psoriasique)

Interaction médicamenteuses :digoxine, acide folique, AVK

CI: allergie aux sulfamides et salicylés déficit en G6PD, porphyrie, prématuré, allaitement ,nouveau-né de moins d'un mois

## Immunomodulateurs

**Aprémilast : OTEZLA®** cp 10 mg/20 mg/30 mg

immunosuppresseur : bloque l'action d'une enzyme la, phosphodiesterase 4 (PDE4), qui intervient dans la production des cytokines; avec réduction des médiateurs pro inflammatoires

### Indications:

- psoriasis en cas d'échec, de CI ou d'intolérance aux autres traitements
- rhumatisme psoriasique, en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance avec les autres traitements de fond
- maladie de Behcet

### Contre indication:

Grossesse, allaitement, I.rénale

Interactions médicamenteuses: inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, carbamazépine,,,) )

Effets secondaires: troubles psychiatriques

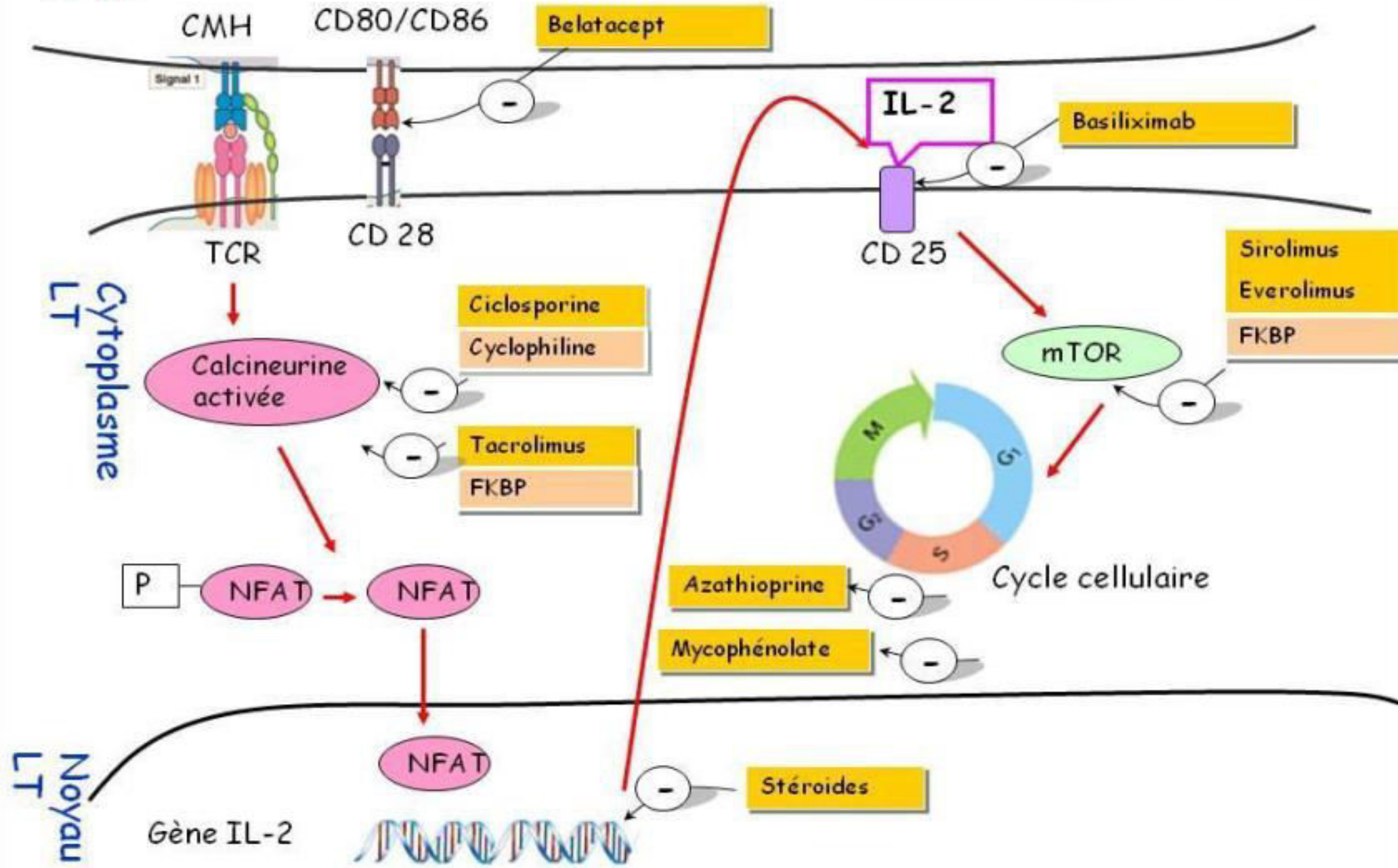
Posologie: 30mg X2/j

# **Immunosuppresseurs**



CPA

## Mécanisme d'action des immunosuppresseurs



# CORTICOÏDES OU GLUCOCORTICOÏDES

- anti inflammatoires stéroïdiens
- Les corticoïdes naturels sont composés de deux principales hormones stéroïdiennes :
  - l'aldostérone, issue de la voie des minéralocorticoïdes, synthétisée au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale
  - le cortisol, issu de la voie des glucocorticoïdes ,synthétisé au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale

Le cortisol, appelé aussi hydrocortisone, présente des propriétés glucocorticoïdes ( en particulier antiinflammatoire) et des propriétés minéralocorticoïdes (anti-diurétique, anti-natriurétique et kaliurétiques)

- corticoïdes de synthèse dérivent de l'hormone naturelle, le cortisol, sont développés pour maximiser les effets corticoïdes et minimiser les effets minéralocorticoïdes
- Outre leurs effets anti-inflammatoires, les corticoïdes sont aussi utilisés comme anti-allergiques, immunosuppresseurs et “adjuvants” anticancéreux
- peuvent être utilisés par voie parentérale, orale, inhalée, cutanée , en collyre

- corticoïdes agissent sur les métabolismes suivants, surtout si longue durée d'utilisation:

*Métabolisme glucidique* : diabétogènes avec augmentation de la production de glucose à partir des acides aminés et du glycérol au niveau hépatique

*Métabolisme lipidique* : augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques (hormone de croissance, récepteurs bêta-adrénergiques, glucagon) ; redistribution facio-tronculaire des graisses

*Equilibre hydro-électrolytique* : tendance à la rétention hydro-sodée avec prise de poids, à l'hypokaliémie, à l'hypertension artérielle (dus à un effet minéralocorticoïde résiduel) d'intensité variable selon les produits

*Métabolisme protéique* : augmentation du catabolisme protéique avec bilan azoté négatif se traduisant par une diminution de la masse musculaire voire une amyotrophie, et un défaut de trophicité cutanée.

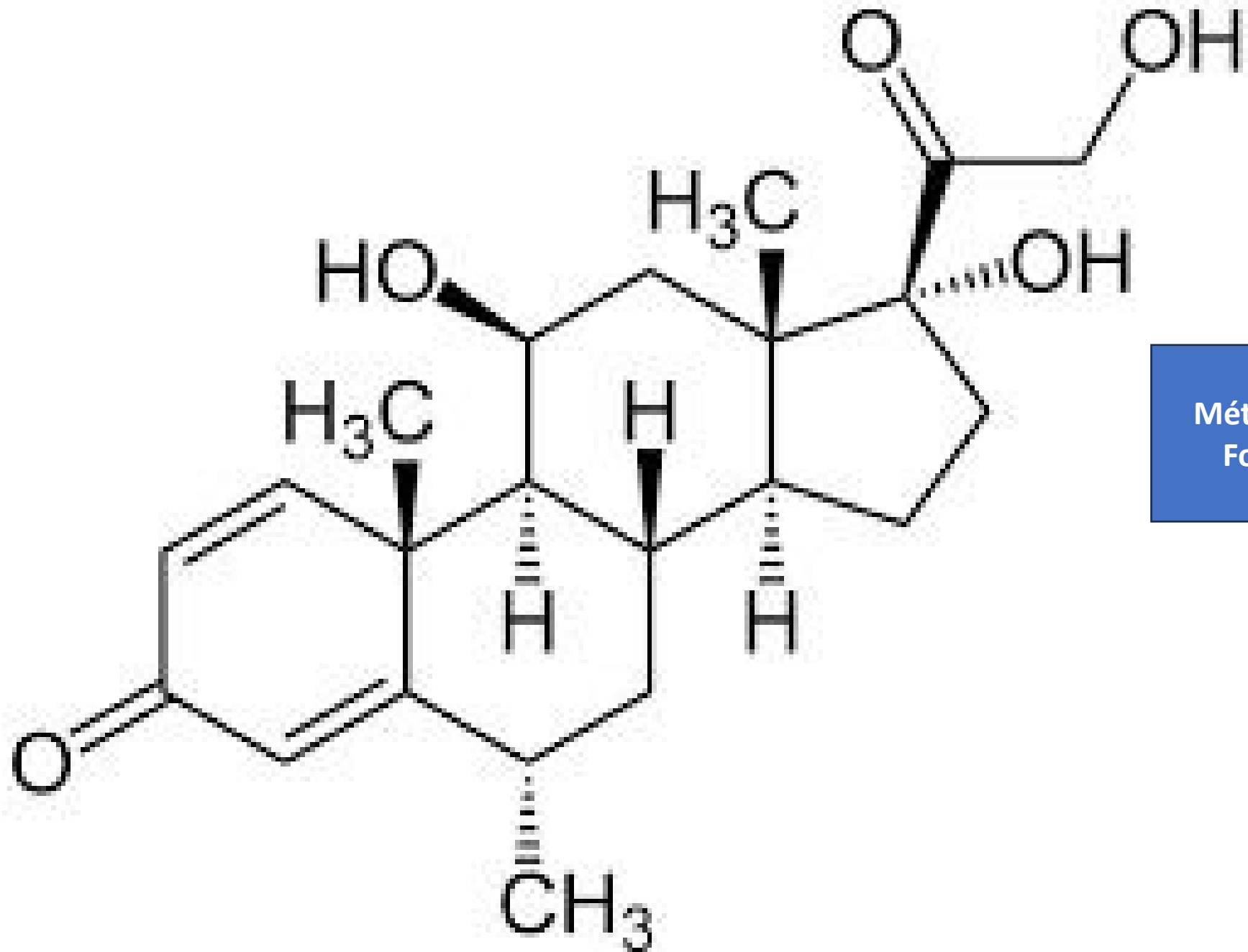
*Métabolisme phosphocalcique et osseux* : diminution du transport intestinal du calcium et de la synthèse de collagène, augmentation de la résorption osseuse. Il en résulte une activation du catabolisme osseux pouvant induire une ostéoporose et arrêt réversible de la croissance chez l'enfant

*Éléments figurés du sang* : diminution de la masse de tissu lymphoïde, du nombre de lymphocytes B et T, mastocytes (effet anti-allergique), macrophages (diminution de l'activité anti-infectieuse) et inversement augmentation des leucocytes et des plaquettes

## Mécanismes d'action des différentes molécules

- corticoïdes ont un mécanisme d'action commun :modulent l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire
- action passe par la fixation à un récepteur nucléaire ubiquitaire appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes qui possèdent 3 domaines fonctionnels :
  - domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle)
  - domaine de liaison à l'ADN
  - domaine de liaison au ligand
- Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique comprenant la "heatshock protein" HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline
- La fraction libre du corticoïde (10 à 20%) est responsable de l'activité pharmacologique : le corticoïde traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur, provoquant la dissociation du complexe protéique.
- L'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire)

<b>Glucocorticoïde</b>	<b>Durée d'action</b>	<b>Effet minéralocorticoïde</b>	<b>Puissance anti- inflammatoire</b>	<b>Equivalence de dose à la prednisone</b>
hydrocortisone (=cortisol)	courte	1	1	20 mg
cortisone	courte	0,8	0,8	25 mg
prédnisone	intermédiaire	0.8	X4	5 mg
prédnisolone	intermédiaire	0.8	X4	5 mg
méthylprédnisolone	intermédiaire	0.5	X5	4 mg
triamcinolone	intermédiaire	0	X5	4 mg
bêtaméthasone	prolongée	0	x25	0,75 mg
dexaméthasone	prolongée	0	X25	0,75 mg
cortivazol*	prolongée	0	X50	



Méthylprednisolone  
Forme chimique

## Situations à risque ou déconseillées

- pas de contre-indications absolues à l'utilisation des corticoïdes dans une indication vitale
- Mai CI si :
  - Infection active (herpès virus, virus varicelle-zona,...)
  - vaccination récente à un vaccin vivant
  - pathologie psychiatrique sévère non contrôlée par un traitement
- Associations médicamenteuses
  - avec le risque d'hypokaliémie, précaution lors de l'utilisation de médicaments torsadogènes (érythromycine, amiodarone, sotalol, quinidines...), de médicaments majorant le risque d'hypokaliémie (diurétique hypokaliémant, laxatifs...)
  - l'association d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires peut majorer le risque hémorragique
  - si ulcère gastro-duodénal, recommandé d'associer un inhibiteur de la pompe à protons
  - concentration corticoïdes peut être abaissée en cas d'association avec inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital)
- corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement
- corticoïdes sont substances dopantes (amélioration des capacités mentales et physiques des sportifs)
  - corticoïdes peuvent diminuer l'efficacité d'un dispositif contraceptif intra-utérin



## Précautions d'emploi

- En cas d'introduction d'un traitement glucocorticoïde pour une **durée prolongée**, il est recommandé d'effectuer un bilan infectieux, le traitement corticoïde étant susceptible de réveiller un foyer latent (tuberculose par exemple)
- Pour un traitement à long terme, il est impératif de rechercher les doses efficaces les plus faibles
- Le traitement sera également accompagné de mesure préventive visant à limiter certains effets indésirables : régime pauvre en sel, en sucre rapide et riche en protéines, activité physique, apport de calcium-vitamine D voire de biphosphonates , traitement anti-ulcéreux
- corticoïde est administré en une prise quotidienne le matin au réveil, au moment du pic nycthéméral de sécrétion cortisol de permettre le maintien d'une stimulation hypothalamo-hypophysaire
- L'arrêt d'un traitement maintenu plus de 2 semaines doit être progressif pour permettre une relance étalée de la sécrétion physiologique de la cortico-surrénale mise au repos et pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë par sidération la zone médullo-surrénale assurant la sécrétion de cortisol



## Effets indésirables

- diminution de la réponse aux infections, augmentation du risque infectieux
- retard de cicatrisation, autres atteintes cutanées (atrophie épi/hypo ou dermique, vergetures, trouble de la pilosité, de la pigmentation, acné, folliculites, télangiectasie, érythrose...)
- hyperglycémie, révélation d'un diabète latent
- fonte musculaire, amyotrophie, rupture tendineuse
- obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing
- Hyperlipidémie, rétension hydro sodée, HTA, hypokaliémie
- ostéoporose , retard de croissance chez l'enfant
- inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire +++ (traitement prolongé)
- aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- effets stimulants (euphorie, insomnie, augmentation de l'appétit)
- cataracte sous-capsulaire, glaucome à angle
- hypertension intra-cranienne
- ulcère gastro-duodéal
- exacerbation de l'humeur, agitation motrice, psychose maniaque sur terrain prédisposé
- abaissement du seuil épileptogène et risque de survenue de crises épileptiques sur terrain fragile

## Surveillance des effets secondaires

La surveillance reposera sur la recherche de survenue des effets indésirables:

- pression artérielle

- glycémie

- poids/œdèmes

- En cas de traitement chronique, un bilan régulier doit être conduit (poids, adiposité, état cardio-vasculaire, intégrité muqueuse digestive, densité osseuse, état psychologique, recherche de cataracte)

## INHIBITEURS DES BASES PYRIMIDIQUES

### **leflunomide (Arava)cp 20mg**

inhibiteur de la dihydro-orotique acide déshydrogénase (DHODH), enzyme clé de la synthèse de novo des *pyrimidines*

Prodrogue,

Indication : traitement de fond PR , rhumatisme psoriasique

Posologie initiale 100mg/j puis 10 à 20mg/j

Demi vie longue: 1-4 sem, procédure washout(cholestyramine, charbon activé) parfois nécessaire

Hépto et hémato toxique, possible réactions allergiques

Surveillance bilan hépatique et FNS

Associations médicamenteuses à éviter (autres TT de fond : AZA, MTX , ant TNF), alcool

Effets secondaires:

R° cutanées (ulcération, stomatite), infections, Leucoencéphalite Multifocale Progressive

Rares: syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)

PID; HTAP, neuropathie périphérique, HTA

possible toxicité foétale transmise par le père, contraception

Grossesse et allaitement CI

## INHIBITEURS DE BASES PURIQUES

Indications: maladies systémiques

**L'azathioprine (Imurel®)** imidazolé de synthèse, transformé en 6-mercaptopurine (6-MP)

Cet analogue des bases puriques peut être incorporé dans les acides nucléiques et produire des cassures chromosomiques ainsi qu'interférer avec l'action d'enzymes des 2 voies de la synthèse des purines

1 à 2 mg/kg/J (sans dépasser 150 mg/j)

Toxicité hépatique et médullaire: surveillance bilan hépatique et FNS

**mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®)** : ester de l'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre *Penicillium*.

MMF transformé en MPA, inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'IMPDH, enzyme clé de la synthèse de novo des purines

voie orale, 1 à 2 g par jour en 2 prises, quel que soit le poids

effets secondaires : digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), régressant généralement à la réduction de la posologie, hépatiques et hématologiques nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et FNS



## INHIBITEURS DE TRANSCRIPTION DE CYTOKINES

inhibiteurs de la calcineurine : ICN, cyclosporine (Néoral), tacrolimus (Prograf)

### Cyclosporine

**Néoral®** per os, posologie 6 mg.kg/j en 2 prises en raison d'une demi-vie de 6 à 20 H

posologie quotidienne adaptée selon le taux sanguin mesuré sur sang total

voie IV peut être utilisée en divisant la posologie quotidienne par 3

aux doses utilisées en thérapeutique, l'activation calcineurinique intralymphocytaire n'est diminuée que de 50 %

métabolisation essentiellement hépatique au niveau du cytochrome P450, d'où interactions avec inducteurs du cytochrome P450

Interactions peuvent, en diminuant les taux sanguins de cyclosporine (antituberculeux, anticonvulsivants), la rendre inefficace et en l'augmentant (certains inhibiteurs calciques, macrolides, antifongiques), la rendre toxique

toxicité de la cyclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique)

hyperlipidémie et l'hypertrophie gingivale et hyperpilosité effets secondaires fréquents

Indications: MAI, greffe d'organes

## TACROLIMUS

(Prograf®) macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukubensis*

Bien qu'ayant une structure très différente de la ciclosporine et qu'il se fixe sur un autre récepteur intracellulaire, son mécanisme d'action est assez similaire. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurinique

administré per os à la posologie de 0,1 à 0,2 mg.kg/j en 2 prises

biodisponibilité supérieure à celle de la ciclosporine ,dose thérapeutique obtenue en 2 à 3 j

posologie adaptée selon le taux résiduel (5 à 10 ng/ml) mesurée sur sang total

Si impossibilité d'administration per os, voie IV peut être utilisée en diminuant la posologie par 5

D'autres formes galéniques (pommade, etc.) peuvent être utilisées

tacrolimus métabolisé par le foie par le cytochrome P450 III A et présente les mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine

effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires à ceux de la ciclosporine bien que peut-être moins prononcés

Prograf n'induit pas d'hypertrophie gingivale et d'hyperpilosité ;des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie

Indications: greffe d'organes

## ANTIFOLIQUES

- inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase qui régule la synthèse de l'ADN
- **Méthotrexate (Novatrex®) (acide 4-amino-10-méthylfolique)**, antagoniste de l'acide folique, puissant antiprolifératif T et B
- action anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'acide arachidonique
- En S/C ap20mg ou per OS, cp 2,5mg
- Voie orale, administrer le même jour, chaque semaine
- Posologie à augmenter progressivement, à adapter en fonction de la réponse clinique
- Supplémentation en acide folique/semaine
- nécessite une surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique
- CI si IRetIH sévères, grossesse, allaitement, leucopénie, thrombopénie
- Indications: MAI (PR, LEAD,,,), oncologie
- Interactions médicamenteuses: AINS, IPP, aspirinr, ATB



# Methotrexate®

Minimiser les effets secondaires  
du Methotrexate par une supplé-  
mentation en acide folique.



## INHIBITEURS D'ACTION DE CYTOKINES

bloquent la transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'interleukine-2 sur son récepteur de haute affinité :

- anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne  $\alpha$  (CD25) du récepteur de l'interleukine-2 qui empêchent la fixation de l'IL-2 sur son récepteur

(Simulect<sup>®</sup>, Basiliximab)

Greffe de rein

- molécules qui bloquent les signaux intracellulaires de progression du cycle de la phase G1 à la phase S (rapamycine, analogues de la rapamycine), indiqué dans transplantations d'organe

**Sirolimus Rapamune®** : macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et le sirolimus se fixe aussi sur l'immunophiline FK-BP 12. En revanche son mode d'action est très différent. Les cibles de la rapamycine apparaissent être deux kinases, sirolimus est utilisé en une prise orale quotidienne (3 à 5 mg), transplantation rénale

en raison d'une demi-vie longue ( $t_{1/2} = 57$  heures). Sa biodisponibilité est faible (< 15 %) et dépend de l'excipient. En raison des variabilités inter- et intra-individuelles et des interactions médicamenteuses (cytochrome P450 3A4), il est nécessaire d'adapter la posologie aux taux sanguins

principaux effets secondaires : thrombopénie , hyperlipidémie qui apparaissent sensibles à la réduction de la posologie.

D'autres effets secondaires : retard de cicatrisation, protéinurie, ulcérations buccales, acné, pneumonies, hypogonadisme.

Un dérivé de la rapamycine, l'évérolimus (**Certican®**), est aussi commercialisé. Il a été développé en raison d'une meilleure biodisponibilité. Transplantation rénale, cardiaque, hépatique

Ses propriétés immunosuppressives et ses effets secondaires sont superposables à celles du sirolimus.

Sirolimus et l'évérolimus en raison de leurs propriétés antiprolifératives ont aussi une potentielle action antinéoplasique et pourraient avoir des effets protecteurs vasculaires. Ils sont d'ailleurs utilisés comme principes de stents

## ALKYLANTS

dérivés de moutardes à azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire

**cyclophosphamide (Endoxan)** est un dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique

L'Endoxan doit, pour être actif, être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs éliminés par voie urinaire

L'Endoxan a une bonne biodisponibilité, administré par voie orale à la dose de 1 à 2,5 mg.kg en une prise matinale précédée et suivie d'absorption de boisson.

Il peut aussi s'administrer par voie IV sous forme de bolus mensuels de 10 à 15 mg/kg

Son action antiproliférative touche non seulement les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B et la production d'anticorps, ce qui explique son utilisation dans les maladies autoimmunes et les vascularites

Effets II: leucopénie, intolérance digestive, alopécie, aménorrhée, cystite hémorragique qui peut être prévenue par une augmentation de la diurèse, l'alcalinisation des urines et l'utilisation de mercaptoéthane sulfonate de sodium (Uromitexan)

Indications: MAI, oncologie

# **Biothérapie**

**nomenclature** : on oppose les protéines de fusion (suffixe : -cept) aux anticorps monoclonaux ou monoclonal antibody (suffixe : -mab). Les anticorps monoclonaux, en fonction de leur construction, sont chimériques (-ximab ils contiennent une partie de protéine animale comme l'infliximab), humanisés partiellement (-zumab comme le tocilizumab), humanisés complètement ou humains (-mumab comme l'adalimumab)

### **Molécules à disposition:**

- 5 anti-TNF : l'infliximab (Remicade<sup>®</sup>), l'étanercept (Enbrel<sup>®</sup>), l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>), le certolizumab (Cimzia<sup>®</sup>), le golimumab (Simponi<sup>®</sup>).
- antilymphocyte B CD20 + (le rituximab, Mabthera<sup>®</sup>).
- inhibiteur de la co-activation des lymphocytes T (abatacept, Orencia<sup>®</sup>).
- anticorps anti-récepteur de l'IL-6 (tocilizumab, RoActemra<sup>®</sup>).
- anticorps anti-récepteur de l'IL-1 (anakinra, Kineret<sup>®</sup>)

## Efficacité, tolérance, surveillance :

- efficacité sur le plan clinique, structural et sur divers points comme l'amélioration de la qualité de vie, la diminution de la mortalité cardiovasculaire.
- diminution des risques liés à l'inflammation chronique
- tolérance :
  - infections sévères
  - sur-risque tumoral (cancers cutanés non mélanomateux) (surveillance cutanée)
  - sur-risque de perforations digestives majoré par prise concomitante de corticoïdes
  - tocilizumab: surveillance régulière de l'hémogramme ,des ASAT-ALAT et du profil lipidique
  - rituximab: surveillance régulière du taux d'Ig



	Doses	Toxicité/effets secondaires	Risque infectieux	Oncogénicité	Bilan prétraitement	Suivi
<b>Infliximab</b> (Remicade)  <b>Adalimumab</b> (Humira)  <b>Etanercept</b> (Enbrel)	5-10 mg/kg  40mg/SC/2S  50 mg/S/ SC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médullaire</li> <li>• Oculaire</li> <li>• Réaction au site d'injection</li> <li>• Induction d'auto-anticorps (FAN, anti-ADN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactivation d'une tuberculose latente (infiximab &gt; autres anti-TNF<math>\alpha</math>)</li> <li>• Listériose</li> <li>• Pneumocytose</li> <li>• Histoplamose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer cutané non mélanomateux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclure une tuberculose latente (anamnèse, radiographie thorax, IGRA*)</li> <li>• Examen dermatologique initial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSC</li> </ul>
<b>Rituximab</b> (Mabhtera)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cycle de 2 x 1 g à 2 semaines d'intervalle</li> <li>• Réévaluer 24 semaines après cycle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion</li> <li>• Cytopénies</li> <li>• Rarement exanthèmes, paresthésies, LEMP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections virales et bactériennes</li> <li>• Réactivation HBV, HCV</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSC, dosage des immunoglobulines totales de base</li> <li>• Screening TB, HBV, HCV</li> <li>• Vaccination pneumocoque et grippe préalablement à l'administration du produit (réponse vaccinale temporairement abolie par la suite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSC 1<sup>er</sup> mois: 1 x/semaine puis: 2 x/mois dès 4 mois: 1 x/mois</li> <li>• Tests hépatiques 1 x/mois</li> </ul>

\*IGRA: interferon gamma release assay.

FSC: formule sanguine complète; HBV: virus de l'hépatite B; HCV: virus de l'hépatite C; LEMP: leuco-encéphalopathie multifocale progressive; TB: tuberculose; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.



Produit	Dose Voie d'administration	Effets indésirables	surveillance
Certolizumab (Cimzia®) anti-TNF	SC /2sem avec une dose de charge de 400 mg les 3 premières injections puis 200 mg ensuite	Infections Éruption aux points de ponction	FNS
Golimumab (Simponi®) Anti TNF	50 mg SC toutes les 4 sem	Infections Éruption aux points de ponction	FNS
Abatacept (Orencia®) inhibiteur de la coactivation des lymphocytes T		Infections Céphalées, nausées	
Anakinra (Kineret®) anti-récepteur IL-1	100mg/j SC	Infections Éruption aux points de ponction	FNS
Tocilizumab (RoActemra®) anti-récepteur IL-6	8 mg/kg / 4 sem Perfusion IV	Réaction à la perfusion Infections Dyslipidémie Cytolyse hépatique, neutropénie	FNS Transaminases Lipides



# Conclusion

Médicaments en plein développement,  
au mécanisme d'action souvent  
complexe, non dénués d'effets  
secondaire, à utiliser toujours avec  
précaution