

Immunosuppresseurs (1/2)

Les immunosuppresseurs regroupent différentes molécules qui modulent la réponse immune selon trois mécanismes : inhibition de la synthèse de l'interleukine-2 (IL-2) par inhibition de la calcineurine, de la prolifération dépendante de l'IL-2 par inhibition de la protéine mTOR et de la synthèse des bases puriques par les antimétabolites. Par ailleurs, les corticoïdes, doués de propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, sont également indiqués dans le traitement du rejet de greffe.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - antirejet ; ciclosporine ; greffe ; mycophénolate ; tacrolimus

Les immunosuppresseurs représentent un traitement indispensable dans la prévention du rejet de greffe [1]. Ce dernier est caractérisé par une augmentation de l'expression et de l'activation des lymphocytes T via l'implication de l'interleukine-2 (IL-2). Cette cytokine, après fixation sur son récepteur, est capable de potentialiser l'activation des lymphocytes T favorisant le rejet de greffe.

L'incidence du rejet aigu étant maximale dans les jours suivants la greffe, le traitement immunosuppresseur est conduit en deux étapes :

- **un traitement d'attaque**, commencé la veille ou le jour de la greffe et poursuivi durant 10 à 12 jours ; les doses utilisées sont élevées et plusieurs des médicaments administrés sont à réserve hospitalière sans rétrocession (anticorps anti-lymphocytaires ; basiliximab) ;
- **un traitement d'entretien**, de durée indéterminée, à doses plus faibles, en fonction de l'efficacité et de la tolérance ; il associe généralement deux à trois molécules de mécanismes d'action pharmacologiques différents¹.

Mode d'action - Propriétés pharmacologiques

Plusieurs classes de médicaments sont utilisées pour prévenir le risque de rejet chez les patients greffés¹.

À noter

À l'issue de l'interaction antigène/anticorps, une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire active la calcineurine, phosphatase impliquée dans la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT (*nuclear factor of activated T cells*). Ce dernier régule principalement la transcription du gène codant pour l'interleukine-2.

Les inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la synthèse d'IL-2 par inhibition de la calcineurine tels que la ciclosporine et le tacrolimus (*tableau 1*) sont des molécules qui s'opposent à la prolifération des lymphocytes T en empêchant leur passage de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire. La ciclosporine et le tacrolimus inhibent l'activité phosphatase de la calcineurine prévenant ainsi toute induction de l'expression d'IL-2, inhibant la prolifération des lymphocytes T.

Les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes T, dépendante de l'IL-2, par inhibition de la protéine mTOR sont des dérivés naturels (sirolimus) ou hémisynthétique (évérolimus) de macrolides. La protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*) est une kinase cytoplasmique impliquée dans la croissance et la survie cellulaire en favorisant la transcription des protéines de contrôle du cycle cellulaire. Elle est activée par des signaux intracellulaires suite à l'interaction de l'IL-2 sur son récepteur membranaire. Il s'en suit alors une stimulation du cycle cellulaire, donc une augmentation de la prolifération lymphocytaire T. En inhibant la protéine mTOR, le sirolimus et l'évérolimus s'opposent au passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, réduisent donc la prolifération des lymphocytes T et facilitent également leur apoptose.

Les antimétabolites

Les antimétabolites (azathioprine et mycophénolate mofétil) agissent en aval de la réaction immunitaire en empêchant l'entrée en mitose des lymphocytes T, bloquant ainsi leur multiplication. L'azathioprine est un analogue des bases puriques aux propriétés immunosuppresseurs et antinéoplasiques. Elle agit comme un antimétabolite, empêchant la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune. Le mycophénolate mofétil est hydrolysé en métabolite actif au niveau intestinal. Ce dernier bloque uniquement la

Série non classées

Thérapies ciblées
anticancéreuses (2/2)
Immunosuppresseurs (1/2)
Immunosuppresseurs (2/2)

Sébastien FAURE*
Professeur des universités
Nicolas CLERE
Maître de conférences

*Faculté de pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Note

¹ Seules ces molécules, délivrées en officine, sont présentées dans cet article.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

Tableau 1. Principaux immunosuppresseurs.

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Néoral®	Caps molle à 10, 25, 50 et 100 mg Sol buv 100 mg/mL	Greffe d'organes solides : 10 à 15 mg/kg 12 heures avant l'intervention chirurgicale, puis pendant une à deux semaines ; une dose d'entretien de 2 à 6 mg/kg en deux prises est ensuite envisagée Greffe de moelle osseuse : initiation du traitement avec 12,5 à 15 mg/kg en deux prises, puis traitement d'entretien à la dose de 12,5 mg/kg en deux prises quotidiennes	6,3 h (volontaire sain) à 20,4 h (transplanté hépatique) 11 h (transplanté rénal)
		Sandimmun®	Caps molle à 25, 50 et 100 mg Sol buv à 50 et 100 mg/mL	Uvélite endogène : 5 mg/kg/jour en deux prises jusqu'à amélioration de l'acuité visuelle Syndrome néphrotique : 5 mg/kg chez l'adulte ; 6 mg/kg chez l'enfant Polyarthrite rhumatoïde : 3 mg/kg/jour en deux prises Psoriasis : 2,5 mg/kg/jour en deux prises Dermatite atopique : 2,5 à 5 mg/kg/jour en deux prises	
	Tacrolimus	Adoport®	Gél 0,5 ; 1 ; 5 mg	Transplantation hépatique : 0,1 à 0,2 mg/kg/jour (orale) - 0,01 à 0,05 mg/kg/jour (IV) chez l'adulte ; 0,3 mg/kg/jour (orale)-0,05 mg/kg/jour (IV) chez l'enfant	43 h (individu sain) 11,7 h (adulte transplanté hépatique) 12,4 h (enfant transplanté hépatique) 15,6 h (adulte transplanté rénal)
				Transplantation rénale : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour (orale) - 0,05 à 0,1 mg/kg/jour (IV) chez l'adulte ; 0,3 mg/kg/jour (orale) - 0,075 à 0,1 mg/kg/jour (IV) chez l'enfant	
				Transplantation cardiaque : 0,075 mg/kg/jour (orale)-0,01 à 0,02 mg/kg/jour (IV continue) chez l'adulte ; 0,03 à 0,05 mg/kg/jour (IV) chez l'enfant	
		Advagraf®	Gél LP 0,5 ; 1 ; 3 ; 5 mg	Prévention du rejet de greffe rénale : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour	
				Prévention du rejet de greffe hépatique : 0,1 à 0,2 mg/kg/jour	
		Modigraf®	Granulés 0,2 ; 1 mg	Prévention du rejet de greffe rénal : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour chez l'adulte ; 0,3 mg/kg/jour chez l'enfant	
				Prévention du rejet de greffe hépatique : 0,1 à 0,2 mg/kg/jour chez l'adulte ; 0,3 mg/kg/jour chez l'enfant	
		Prograf®	Gél 0,5 ; 1 ; 5 mg Sol inj 5 mg/mL	0,1 à 0,2 mg/kg/jour chez l'adulte 0,3 mg/kg/jour chez l'enfant	
Protopic®	Pommade 0,03 ; 0,1 %	0,1 % chez l'adulte et l'adolescent (>16 ans) 0,03 % chez l'enfant (> 2 ans)	Adulte : 75 h Enfant : 65 h		
Inhibiteurs de mTOR	Sirolimus	Rapamune®	Cp 0,5 ; 1 ; 2 mg Sol buv 1 mg/mL	Traitement d'initiation : 6 mg en une dose, puis 2 mg/jour Traitement d'entretien : optimisation pour atteindre une concentration résiduelle entre 12 et 20 mg/mL	62 h
	Évérolimus	Certican®	Cp 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 mg	Prévention du rejet de greffe rénale et cardiaque : 1,5 mg/jour Prévention du rejet de greffe hépatique : 2 mg/jour	28 h
Antimétabolites	Azathioprine	Imurel® + G	Cp 50 mg Cp 25 ; 50 mg Sol inj 50 mg	Prévention du rejet de greffe : 1 à 3 mg/kg/jour (maximum 150 mg/jour) chez l'adulte et l'enfant	6-28 minutes (6-mercaptopurine : 38 à 114 minutes)
	Mycophénolate mofétil	Cellcept® + G	Cp, gélules 250 ; 500 mg Cp, gélules 250 ; 500 mg Sol buv 1 g/5 mL Sol inj 500 mg	Prévention du rejet de greffe rénale : 2 g/jour chez l'adulte ; 600 mg/m ² (maxi 2 g/jour) chez l'enfant (> 2 ans) Prévention du rejet de greffe cardiaque et hépatique : 3 g/jour chez l'adulte	16 à 18 h

G : génériques ; IV : intraveineuse ; mTOR : mammalian target of rapamycin.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2475075>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2475075>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)