

LES IMMUNOSUPPRESSEURS

1. Présentation générale

1.1 Définition :

- Médicaments qui modulent la réponse immune : agissent surtout sur l'immunité cellulaire
- Agissent sur la phase précoce de la réponse immune = sur le déclenchement de la RI : activation + prolifération des LT alloréactifs (TCD4 auxiliaires)
- Médicaments utilisés dans 2 domaines thérapeutiques :
 - transplantation d'organes.
 - maladies à composante immunologique : traitement de 2nde intention (toxicité !).

1.2 Représentation schématique de la réponse immune :

Entité reconnue comme étrangère



Activation de LT helper
Multiplication
Production de cytokines dont Il-2



RÉPONSE CELLULAIRE



LT cytotoxiques

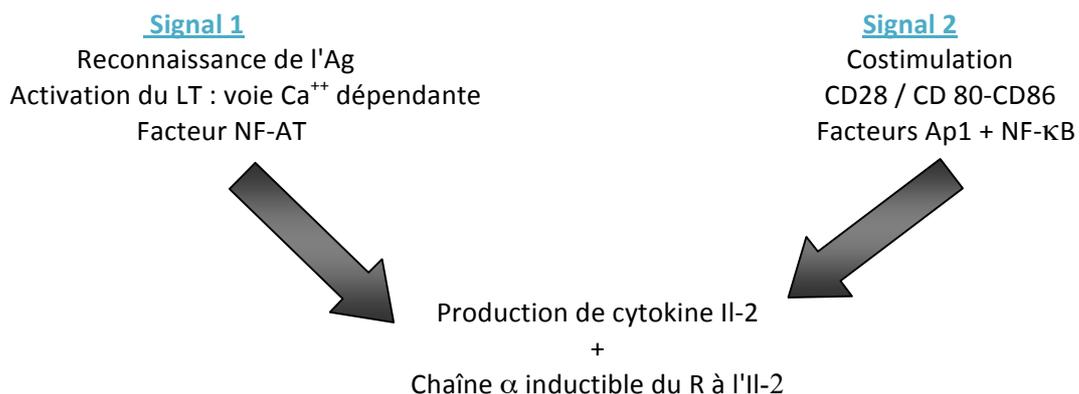


Réponse humorale



LB (Ac)

1.3 Schéma de l'activation des LT alloréactifs :



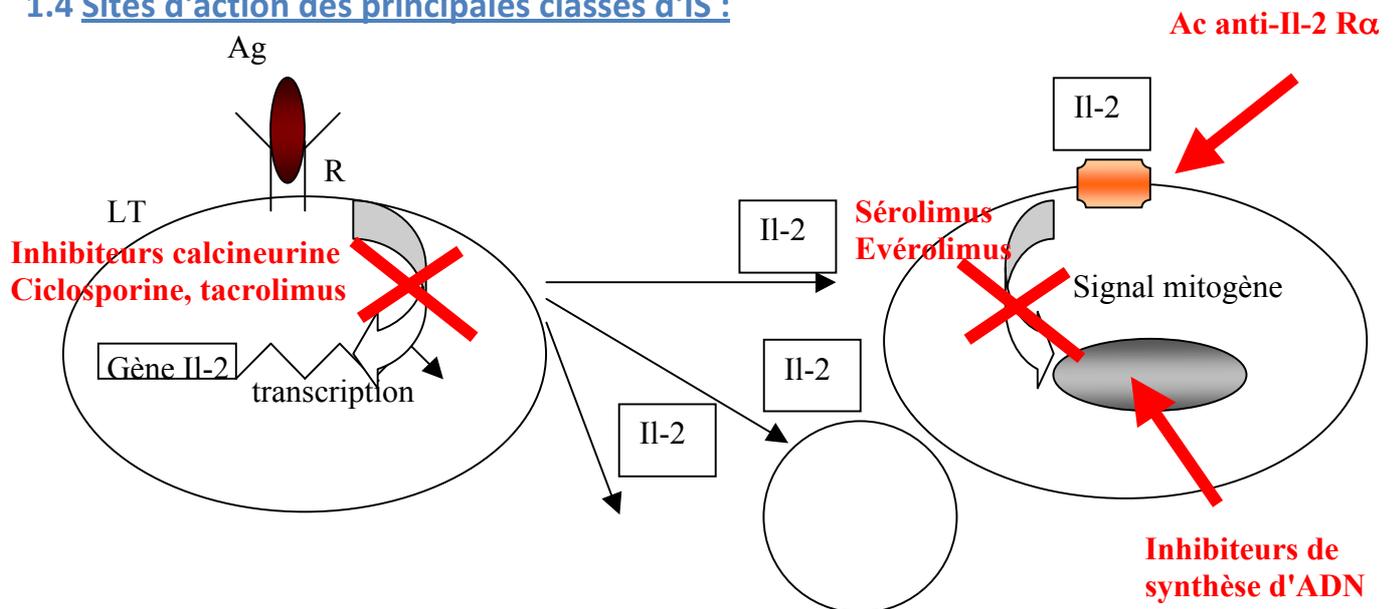
Signal 3
Signal de progression du cycle cellulaire : transition G1/S.

Signal 4
Mitose et prolifération clonale. Synthèse de l'ADN.

Etapes d'activation du LT CD4 :

- **1^{er} signal :**
 - o Reconnaissance Ag et activation Calcineurine grâce à complexe récepteur TCR/CD3
 - o Reconnaissance facilitée / molécules d'adhésion ICAM1, LFA1
 - o Complexe Ca – Calmoduline → active Calcineurine qui déphosphoryle NFATc
 - o NFATc déphosphorylé va être un facteur de Transcription du gène de l'IL2
- **2^e signal :**
 - o Activation des molécules de costimulation → Assoc au 1^{er} signal → Synthèse IL2 possible
 - o Cellules passe de G0 à G1
- **3^e signal :**
 - o IL2 active le LT qui l'a produite. Progression de phase G1 à S. Implique la Protéine m-TOR
 - o TOR pour Target Of Rapamycine

1.4 Sites d'action des principales classes d'IS :



L'IL-2 est produite le lymphocyte activé par l'Ag + costimulation.

Elle agit sur son R → active la cellule cible → signal mitogène → mitose.

- ① Stoppe la synthèse d'IL-2 par blocage du gène de transcription.
- ② Ac anti-chaîne α → empêche la réaction IL-2 / R.
- ③ Inhibe la voie d'activation du LT auxiliaire par l'IL-2 → empêche l'entrée en mitose.
- ④ Empêchent la cellule de synthétiser de l'ADN → ne se divise pas.

1.5 Classification pharmacologique des IS :

Inhibiteurs de la synthèse de l'IL-2 :

Les anticalcineurines : inhibiteurs du signal 1.

- **Ciclosporine SANDIMMUN[®], NEORAL[®].**
- **Tacrolimus PROGRAF[®].**

Inhibiteurs du signal 2 de costimulation :

Les corticoïdes.

- Prednisone CORTANCYL®.
- Prenisolone SOLUPRED®.
- Méthylprednisolone SOLUMEDROL®.

Inhibiteurs des effets prolifératifs induits par l'IL-2 :

Inhibent le signal 3 de progression du cycle cellulaire

- a. **Sirolimus RAPAMUNE®**
Évérolimus CERTICAN®
- b. AcMo dirigés contre la chaîne α du R IL-2 :
Basiliximab SIMULECT®
Daclizumab ZENAPAX®

Inhibiteurs de la synthèse d'ADN :

Inhibiteurs de synthèse des bases puriques.

- **Azathioprine IMUREL®**
- **Mycophénolate mofétil CELLCEPT® +++**

Autres IS :

Ac anti-lymphocytaires

Sérums polyclonaux : obtenus par immunisation du :

- cheval : **LYMPHOGLOBINE®**.
- lapin : **THYMOGLOBULINE®**.

A manipuler avec précaution.

AcMo murin anti-CD3:

Muromomab-CD3 ORTHOCLONE OKT3®.

2. Immunosuppresseurs inhibiteurs de la synthèse d'IL-2 :

Les médicaments inhibant le sécrétion d'IL-2 sont la ciclosporine et le tacrolimus, tous 2 pénétrant le cytoplasme des LT CD4 Th1 où ils inhibent la transduction du signal conduisant à la synthèse d'IL-2.

2.1 Structure chimique, présentation, délivrance :

2.1.1 Ciclosporine :

- Cyclosporine A
- Substance naturelle synthétisée par *Tolypocladium inflatum*: peptide cyclique
- Très lipophile, insoluble dans l'eau
- Spécialités :
 - **SANDIMMUN®** voie orale + parentérale.
 - Excipient forme orale = huile de maïs → biodisponibilité ↘ avec variations interindividuelles de 10-20 % (car très lipophile : nécessite des sels biliaires)
 - Le + ancien maïs de – en – utilisé.
 - **NEORAL®** (PO) ne diffère que par l'excipient : huile de maïs + huile de ricin (= TA, surfactant) en contact avec l'eau → microémulsion (augmentation biodispo) = capsule molle de micro émulsion

2.1.2 Tacrolimus :

- FK506
- Substance naturelle synthétisée par un champignon *Streptomyces*, macrolide
- Lactone macrocyclique hydrophobe
- Spécialité : **PROGRAF®** voie orale et parentérale

- **Conditions de délivrance :**

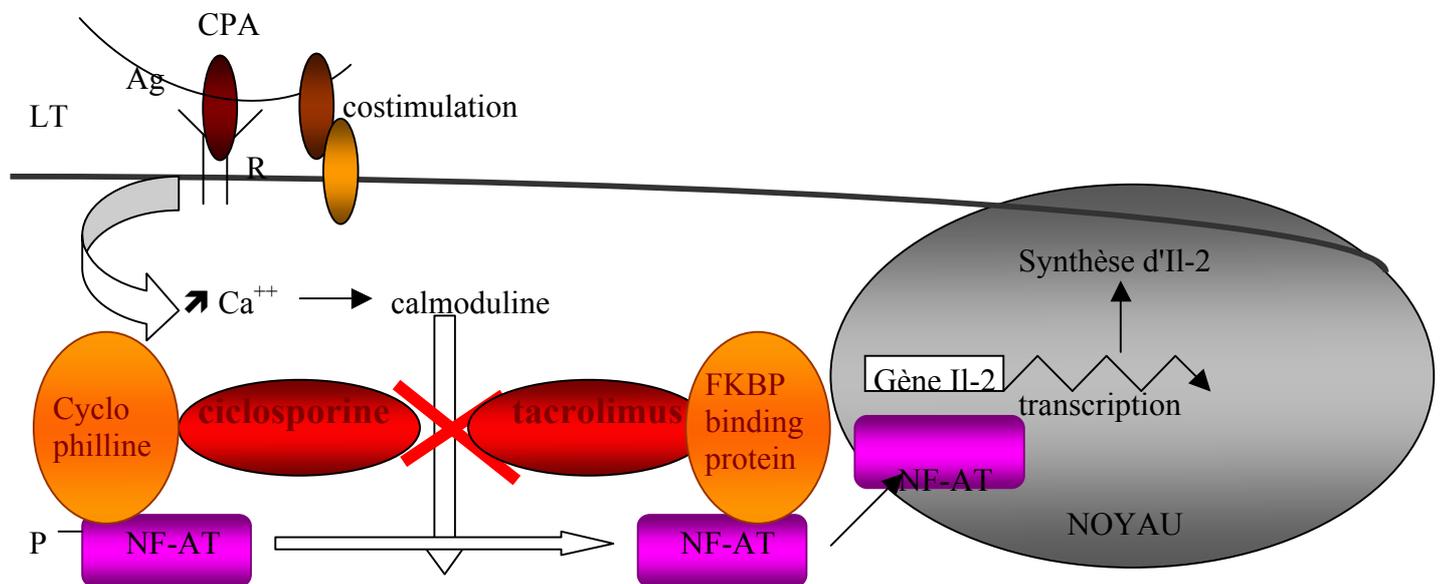
- Liste I
- Prescription initiale hospitalière d'une validité de 6 mois
- Prescription restreinte aux spécialistes
- Délivrance : à l'officine
- Pas droit de substitution entre SANDIMMUN® et NEORAL®

2.2 Mécanisme d'action :

2.2.1 Antagonistes de la calcineurine :

Ciclosporine et tacrolimus → inhibition de la synthèse de l'IL-2 = bloquent la déphosphatation du facteur de transcription pour la synthèse d'IL-2

NF-AT : Nucleor Factor Activator LymphoT



Le mécanisme d'action aujourd'hui retenu est l'inhibition de la synthèse de certaines cytokines, en particulier celle d'IL-2 par les lymphocytes Th1 :

- ces IS pénètrent dans le cytoplasme et se lient à une immunophiline = la cyclophiline (enzyme) pour la ciclosporine et à une protéine appelée FKBP (FK Binding protein) pour le tacrolimus.

Le complexe protéine porteuse-médicament se lie à la calcineurine et inhibe son activité phosphatasique, ce qui conduit à l'accumulation de phosphoprotéines parmi lesquelles le NF-AT sous forme phosphorylée qui ne pénètre plus dans le noyau et n'induit plus la synthèse d'IL-2.

La ciclosporine inhibe, outre la synthèse d'IL-2, celle d'IL-3 et d'IL-4, du GM-CSF et du TNF, cytokines intervenant notamment dans le rejet de greffes.

Un autre mécanisme d'action a été proposé : elle augmenterait la synthèse de TGF-β qui a des propriétés immunosuppressives.

2.3 Pharmacocinétique :

- **Biodisponibilité par voie orale :**

- Médiocre :
 - ciclosporine SANDIMMUN® = 30%,

NEORAL® = 40% (microgouttelettes/huile de ricin)

- tacrolimus = 20 à 25%
- sirolimus = 15%

- Sujette à des variations interindividuelles → pas de posologie "standard" DONC monitoring et surveillance permanents

- **Transport dans le sang :**

- Ces substances se concentrent dans les éléments figurés du sang (érythrocytes, leucocytes) env. 50%
- Dosage sur le sang total car environ la moitié de la dose est retrouvée dans les éléments figurés

- **Métabolisation :**

- Hépatique
- Molécules métabolisées par le CYP3A4 en métabolites oxygénés dont certains possèdent une activité :
 - nombreuses interactions médicamenteuses
 - adaptation des doses lorsque **ciclosporine et sirolimus ou évérolimus** sont associés

- **Élimination :** Majoritairement biliaire

- **Tératogénéicité :** la ciclosporine n'aurait pas d'effet tératogène, mais le tacrolimus l'est chez certaines espèces animales donc CI pdt la grossesse

2.4 Effets indésirables :

2.4.1 Marge thérapeutique étroite

- Toxicité ← **DOSE ADÉQUATE** → Inefficacité de l'IS (rejet)
- D'autant plus problématique qu'il y a des variations interindividuelles
- Nécessité de faire des dosages sanguins fréquents (surveillance)

2.4.2 EI communs à tous les IS :

- **↗ DU RISQUE INFECTIEUX :**

- infections apportées par le greffon (tests sur le D)
- réactivation chez le R de virus latents (CMV, ...)
- infections opportunistes

- **↗ DU RISQUE CARCINOGENÈNE :**

- lymphomes, cancers cutanés.
- le SI détruit toutes les cellules déformées : absence → ↗ risque de cancer.
- IS utilisés en traitement chronique donc ↗ risque.

2.4.3 EI spécifiques :

	Néphrotoxicité (D-dpdt)	HTA
Ciclosporine	+++ (50%)	+++ (20-30%)
Tacrolimus	+	+

Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus/Evérolimus
Hypertrichose (poils)	Thrombocytopénie	Thrombocytopénie
Hypertrophie gingivale	Troubles diabétogènes	Hyperlipidémies
	Troubles neurologiques	

Ciclosporine :

- IR
- HTA
- Tremblements, paresthésies, sensation de brûlure aux mains et aux pieds
- Hirsutisme
- Troubles digestifs : anorexie, N, V, D, hypertrophie gingivale
- Troubles métaboliques : hyperkaliémie, hyperuricémie, hypomagnésémie

Tacrolimus :

- Troubles métaboliques : hyperkaliémie, hyperglycémie, IR
- manifestations neuro-psychiatriques : tremblements, céphalées, paresthésies, troubles visuels, troubles du comportement
- HTA
- Troubles digestifs

2.5 Indications :

Ciclosporine :

La prescription doit être initiée à l'hôpital :

- **prévention et ttt du rejet en transplantation d'organe et greffe de MO**
- ttt de 2^{ème} intention des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires
- formes étendues et graves de psoriasis R+ aux autres ttt et la dermatite atopique de l'adulte
- formes très actives et graves de la PAR, si inefficacité des autres ttt
- ttt de certaines uvéites
- ttt des aplasies médullaires acquises sévères

Tacrolimus :

- prévention et ttt du rejet après transplantation rénale et hépatique
- en application locale pour la dermite atopique

2.6 Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Syndrome tumoral évolutif préexistant
- Syndrome infectieux

2.7 Interactions médicamenteuses :

2.7.1 D'ordre pharmacocinétique : elles portent sur le CYP 3A4

- **Médicaments associés qui ↘ la concentration plasmatique en IS :**

= inducteurs enzymatiques :

- anticonvulsivants : **barbituriques, phénytoïne**
- antituberculeux : **rifampicine**

- extraits de **Millepertuis**

- **Médicaments associés qui ↗ la concentration plasmatique en IS :**

= risque de passage en zone toxique + apparition de nouveaux EI (∅ si seuls).

- antagonistes calciques
- antifongiques azotés systémiques
- macrolides
- autres : association **sirolimus/ciclosporine**
cimétidine
stimulants de la motricité digestive : **cisapride, métaclopramide**

2.7.2 D'ordre pharmacodynamique :

- **Toxicité rénale :**
 - aminosides
 - **amphotéricine B** (voie parentérale)
 - **méthotrexate**
- **Effet carcinogène :**
 - anticancéreux (**cyclophosphamide**) : cytotoxique, carcinogène
→ peuvent aussi provoquer un cancer secondaire
 - **méthotrexate**
- **Majoration du risque infectieux :**
 - vaccins vivants atténués → peuvent devenir pathogènes chez le patient sous IS → utiliser des vaccins inactivés chez les patients ID.

2.8 Adaptation des posologies :

- Marge thérapeutique étroite
 - Comportement pharmacocinétique variable
 - Nombreuses interactions médicamenteuses
- } → adaptation individuelle des posologies

2.9 Surveillance du traitement :

2.9.1 Surveillance des taux sanguins :

- **Dosage sur sang total :** 50% des IS sont présents au niveau des éléments figurés du sang
- **Concentration sanguine RÉSIDUELLE :**
 - on fait le dosage juste avant une prise d'IS → taux plancher (concentration la + faible que l'individu puisse avoir au niveau sanguin.
 - fourchettes admises :

ciclosporine	→	100 à 300 ng/ml
tacrolimus	→	5 à 15 ng/ml (+ efficace que ciclosporine)
sirolimus	→	4 à 12 ng/ml
évérolimus	→	3 à 8 ng/ml

2.9.2 Surveillance clinique :

- Mesure de la PA
- Mesure de la Cl à la créatinine (fonction rénale)

3. Immunosuppresseurs inhibiteurs des effets de l'IL-2 :

Parmi les antagonistes de l'IL-2, on peut citer le Daclizumab et le Basiliximab d'une part et la rapamycine et son dérivé d'autre part. par des mécanismes différents ils inhibent les effets de l'IL-2.

3.1 Inhibiteurs de la transduction :

3.1.1 Sirolimus :

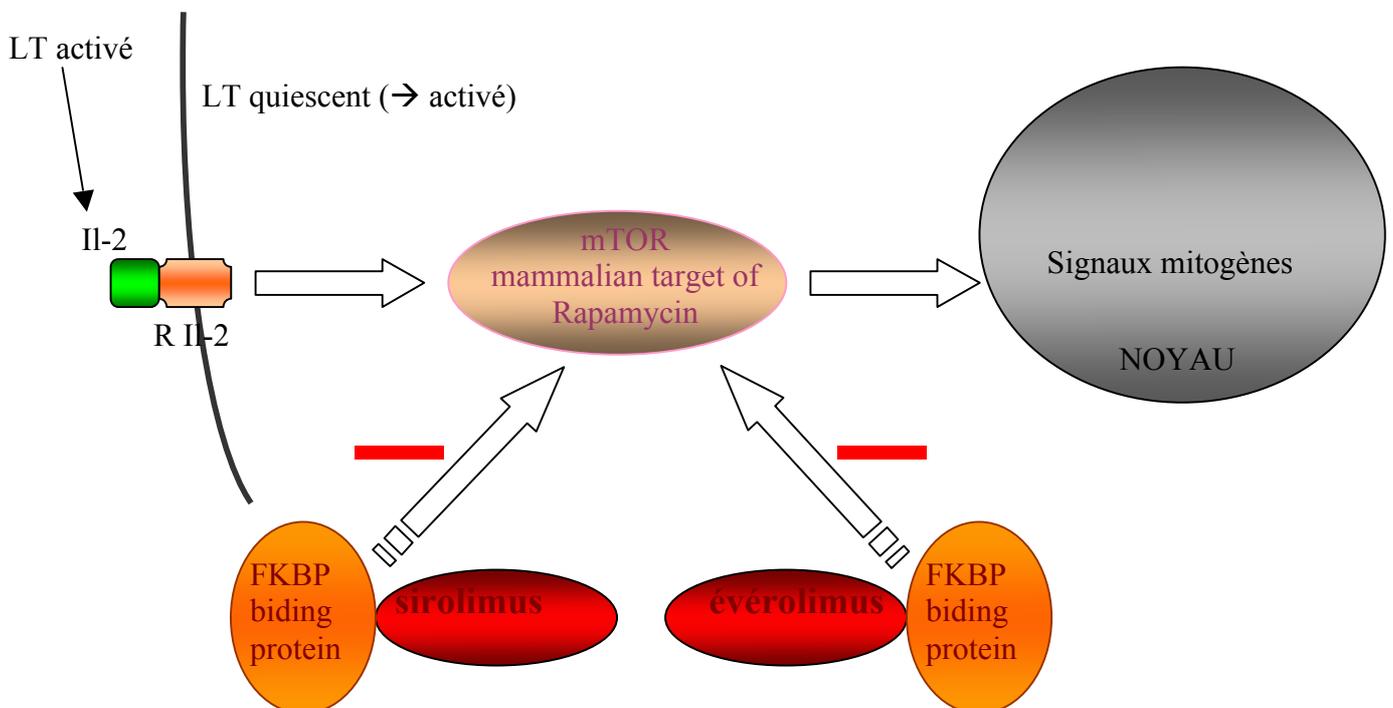
- Rapamycine
- Substance naturelle extraite de *Streptomyces*, macrolide triénique (3 doubles liaisons conjuguées)
- Spécialité : **RAPAMUNE**® voie orale

3.1.2 Évérolimus :

- 2-OH-éthylrapamycine
- Substance dérivée du sirolimus → héli-synthétique, dérivé macrolide
- Spécialité : **CERTICAN**® voie orale

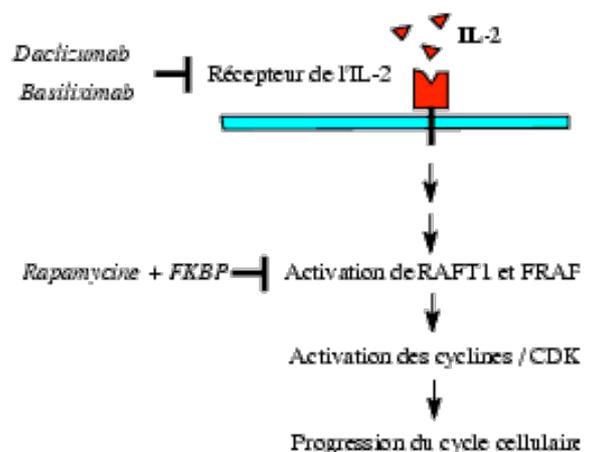
3.1.3 Méca d'action : Inhibiteurs des effets prolifératifs induits par l'IL-2 :

Sirolimus et Évérolimus



Elles se fixent toutes les 2 sur la même protéine que le tacrolimus : FKBP12, mais elles agissent différemment : le complexe rapamycine-FKBP se fixe à la protéine cytoplasmique FRAP maintenant appelée mTOR (mammalian target of rapamycine), qui est différente de la calcineurine.

Elles n'inhibent pas la synthèse d'IL-2 mais l'empêchent d'exercer ses effets au niveau de la cellule cible en inhibant non pas le récepteur de l'IL-2 mais la transduction intra-cellulaire du signal qui en résulte, ce qui supprime l'activation des CDK (cycline-dépendant kinases) et conduit à l'inhibition de la progression du cycle cellulaire.



Mécanisme d'action de l'IL-2
inhibition ↓ par daclizumab, basiliximab et rapamycine

3.2 Antagonistes du récepteur de l'IL-2 :

Daclizumab **ZENAPAX®** : t_{1/2} : 6j

Basiliximab **SIMULECT®** : t_{1/2} : > 20j, il inhibe le R pdt 4-6 semaines après son administration

Ce sont des Ac monoclonaux dirigés contre les récepteurs de l'IL-2 présents sur les LT activés. En inhibant ce R, ils s'opposent aux effets de l'IL-2 et au rejet.

Ce sont des Ig de type chimérique humain/murin de la classe des IgG obtenues par GG.

Ils sont utilisés pour prévenir le RA après transplantation rénale allogénique.

4. Les glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes exercent leurs effets immunosuppresseurs en diminuant l'expression des gènes codant pour les cytokines : IL-1, 2, 6, IFN γ , TNF α . Il en résulte :

- diminution de la prolifération des lympho
- diminution de l'activité cytotoxique des LT CD8, par diminution de l'IL-2 et de l'IFN γ
- inhibition de la présentation de l'Ag
- diminution de l'activité bactéricide du macrophage

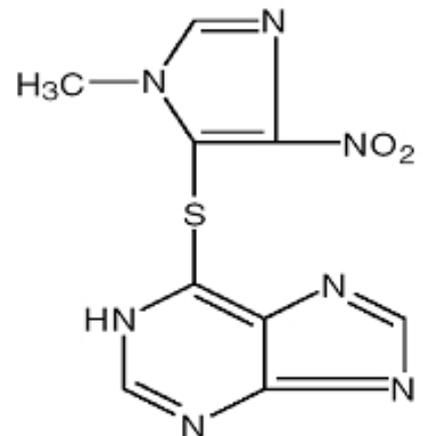
Il faut cependant les utiliser à fortes doses pour obtenir un effet IS et l'activité anti-inflammatoire contribue à l'immunosuppression.

5. Immunosuppresseurs inhibant la synthèse d'ADN :

Les IS les + en aval de la chaîne = entrée en mitose impossible

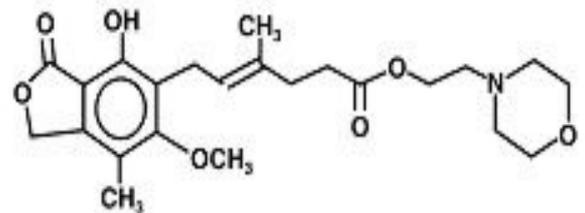
5.1 Azathioprine **IMUREL®** :

- Elle inhibe les 2 voies de production des bases puriques :
 - synthèse de novo.
 - voie de recyclage = voie de secours.
- Les cellules qui meurent libèrent de l'ADN (bases puriques + pyrimidiques) → recyclage par l'organisme.
- Si ∅ bases puriques → ∅ synthèse d'ADN possible → ∅ multiplication.
- Importante myélotoxicité pour les lymphocytes alloréactifs
- → interaction sur les cellules hématopoïétiques.
- Surveillance hématologique régulière.



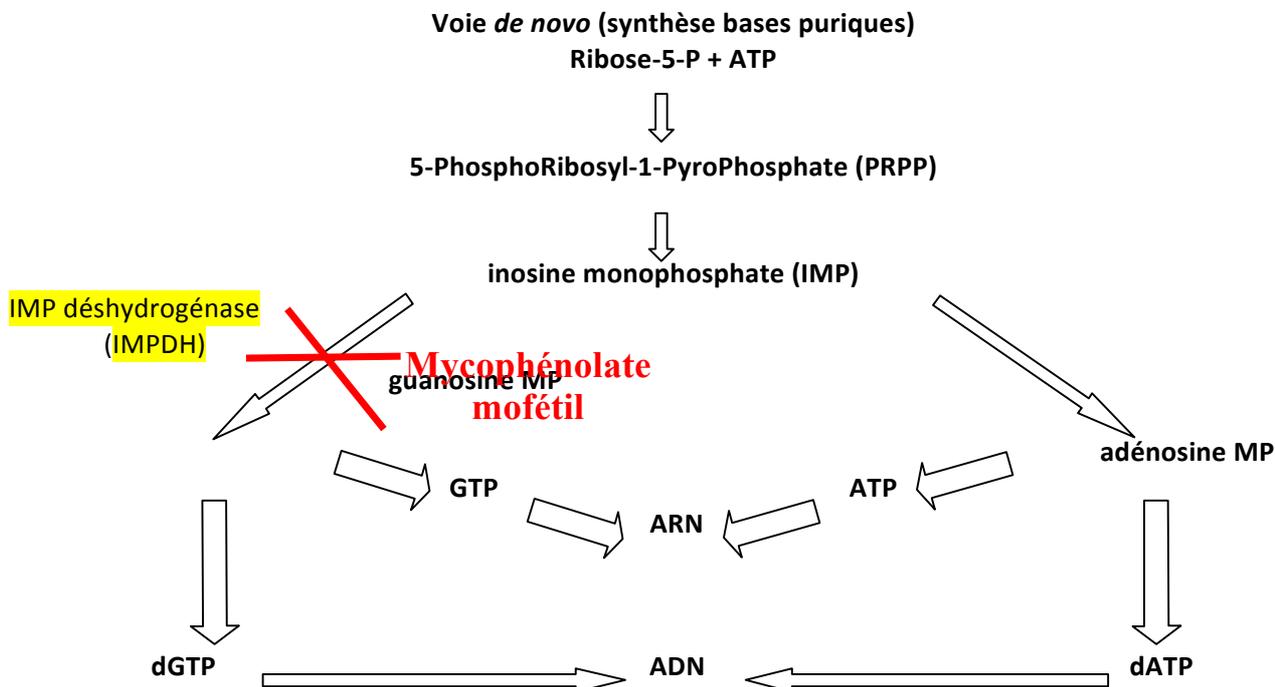
5.2 Mycophénolate mofétil **CELLCEPT®** :

- Dérivé d'hémisynthèse de l'acide mycophénolique (naturel) : morpholinoéthylester
- **CELLCEPT®** par voie orale
- Prodrogue → hydrolyse hépatique → acide mycophénolique
- **Bloque sélectivement la voie de synthèse de novo** des bases puriques : unique voie de production des bases puriques des LT activés
- C'est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase



- Les autres cellules, pouvant utiliser la voie de recyclage, ne seront pas touchées
- action sélective sur les LT donc meilleur profil de tolérance

5.2.1 Mécanisme d'action :



Le MMF est un inhibiteur de IMP DH, enzyme responsable de la transformation de l'IMP en xanthosine monophosphate, précurseur des dérivés de la guanosine.

Cela entraîne aussi une diminution de la synthèse de GMP, dont la concentration intracellulaire chute. De même la concentration de ses métabolites : GTP, dGTP. Ces molécules sont normalement nécessaires à la synthèse de RNA et de DNA. Le MMF est particulièrement actif au niveau des LB et LT dont il inhibe la prolifération → inhibition de la synthèse d'Ac.

5.2.2 Effets indésirables :

Bonne tolérance car ciblage sélectif des lymphocytes.

- **EFFETS DIGESTIFS** : diarrhée, douleurs abdominales (le plus svt transitoires) → obligation de ↘ les posologies (risque de concentration inefficace)
- ↗ **RISQUE INFECTIEUX** : infections urinaires, candidoses.
- Tératogène chez l'animal

Pas de surveillance hématologique (qlq neutropénies) systématique ni obligatoire

→ Nouvelle formulation pour minimiser les effets digestifs :

Mycophénolate de Na MYFORITC cp Gastro Résistants

- libération au niveau du duodénum
- ↘ effets digestifs

2.2.3 Conditions de prescription :

- Liste I
- PIH et validité 6 mois
- Disponible à l'officine

6. Anticorps antilymphocytaires :

Muromonab CD3 **ORTHOCLONE OKT3®**

L'Ag CD3 est constitué de protéines membranaires qui interviennent dans la transduction du signal aux LT. L'Ac est une IgG appelée Muromonab CD3 : c'est un Ac murin. Sa liaison à l'Ag CD3 des lympho, après une stimulation transitoire et libération de divers cytokines, inhibe l'activité des LT et diminue les réactions de rejet des greffes rénales, cardiaques et hépatiques. Il est indiqué en cas de menace de RA.

On peut avoir formation d'Ac anti-muromonab et si elle est importantes cela exclut sa réutilisation ultérieure. Par ailleurs il peut entraîner des réactions générales :

- fièvre, frissons
- V,D
- Hypotension, collapsus, oedeme pulmonaire grave

7. Utilisations thérapeutiques et pratiques de ces médicaments :

7.1 Domaine de la transplantation d'organes :

3 circonstances d'utilisation :

7.1.1 Prévention du rejet :

- Phase d'induction :

- grande probabilité de rejets
- associations multiples → synergie pharmacodynamique
- posologies élevées (phase d'attaque)
- J₀ à 3-4 semaines post-greffe

→ **1^{er} type de protocole = trithérapie** : 1 inhibiteur de calcineurine + 1 corticoïde + 1 auxiliaire

1/Ciclosporine (6-15mg/j) ou Tacrolimus (0,3 mg/kg/j)
+
2/Corticoides (1-1,5 mg/kg/j)
+
3/Mycophénolate de mofétil (2g/j) ou Sirolimus (2mg/j).

→ **2^{ème} type de protocole = tétrathérapie** : 1 inhibiteur de calcineurine + 1 corticoïde + 1 auxiliaire

1,2,3
+
Sérum polyclonaux ou Ac anti IL-2 R (Basiliximab)

- Phase d'entretien :

- traitement chronique (au-delà du 1^{er} mois post-greffe)
- allègement des posologies
- adaptation individuelle : doses minimales utiles

→ **Trithérapie :**

Ciclosporine (2-6mg/j) ou Tacrolimus + Corticoides (0,2 à 0,5 mg/kg/j) + MMF (2-3 g/j) ou Sirolimus (2mg/j)

→ **Traitement idéal** = limiter le recours aux anticalcineurines, essayer d'évoluer vers une bithérapie.

Corticoides (0,2 à 0,5 mg/kg/j) + MMF (2 à 3 g/j) ou Sirolimus (2mg/j)
--

AMM greffe	Ciclosporine	Tacrolimus	MMF	Sirolimus	Évérolimus
rénale	+	+	+	+	+
cardiaque	+		+		+
hépatique	+	+	+		

7.1.2 Traitement du rejet aigu :

Rejet aigu = 20 à 30% des transplantations → il diminue la durée du greffon.

Corticoides = médicaments de 1^{ère} intention (premières 24H de traitement cortico sont très importantes pour observer si résistance ou pas)

• **Rejet corticosensible (80% des rejets) :**

- corticoïdes en monothérapie (forte dose, IV : **méthylprednisolone Solu-MEDROL**•
- association possible avec :

→ sérums antilymphocytaires (thymo/lymphoglobulines)

→ Ac **muromomab ORTHOCLONE OKT3**•

• **Rejet corticorésistant :**

tacrolimus à forte dose.

7.1.3 Traitement préventif ou curatif de la réaction GVH (greffon MO ou CSP) :

= cellules immunocompétentes greffées au receveur

→ ttt par **Ciclosporine**

7.2 Autres indications :

7.2.1 Ciclosporine :

Traitement de 2^{ème} intention dans les formes sévères et rebelles :

- affections dermatologiques : psoriasis, dermatites atopiques
- rhumatologie : PAR
- néphrologie : syndromes néphrotiques corticorésistants

7.2.2 Azathioprine, corticoïdes :

- MAI (ex : maladie de Crohn, cancers)
- Maladies inflammatoires chroniques

ZOOM SUR LES DIFFÉRENTS IS

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES CYTOKINES

INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE

CICLOSPORINE

- Spécialités : Ciclosporine SANDIMMUN® buvable,
NEORAL® capsule molle de micro émulsion
- Origine : Peptide cyclique hydrophobe d'origine fongique
- Cinétique :
 - Absorption : Faible variable avec SANDIMMUN® → Lipophile nécessite sels biliaires
Bd ↑ avec NEORAL®
 - Distribution : Rapide : Tous les tissus (+++ rein, foie, pancréas) sauf muscle et cerveau
 - Métabolisme : Hépatique → 15 Métabolites à activité immunosup # et toxicité #
 - Élimination : Biliaire. ½ vie biphasique $\alpha = 1$ à 2 h, $\beta = 19$ h
- Mécanisme :
 - Liaison Récepteur Cytoplasmique (Ciclophilline A/B/C/D)
 - Formation Complexe → Internalisation → Inhibition Calcineurine → Pas de déphosphorylation de NFATc
 - Inhibition de la Transcription gène IL2 (majeur) et IL 3,4
 - ↓ Libération IL1 par Macrophage
 - ↓ Synthèse Interféron par LT activé
- Indication :
 - Transplantations : Prévention Rejet de Greffe : ttt référence → cardiaque et hépatique
 - Néphrologie : Syndrome Néphrotique
 - Dermatologie : Forme Sévère de Psoriasis
 - Rhumatologie : Polyarthrite Rhumatoïde
 - Ophtalmologie : Uvéites non infectieuses sévères menaçant la vision
 - Hématologie : Aplasie médullaires acquises sévères
- EI:
 - Hypertension + oedèmes 60-80% cas → Surveillance PA
 - Toxicité Rénale → IRC Dose dépendante → Dosage Créatinine
 - Toxicité Hépatique → Dosage Transaminase
 - Neurotoxicité : tremblements fins extrémités
 - Toxicité Hémato → Hémogramme
 - Hypertrichose (↑ Pilosité) → Dosage CLHP ou
 - Hypertrophie gingivale → Dosage Radio Immuno
 - Crampes musculaires
 - HyperK, Hyperuricémies et ↑ lipides sang
 - Effet diabétogène (- important que Tacrolimus)
- IM :
 - Pharmacocinétiques :

- Inducteurs enzymatiques : PE
- Inhibiteurs enzymatiques :
 - CI : Jus de Pamplemousse
 - D : Erythromycine
 - PE : Autres macrolides, Inhibiteurs Calciques, Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole
 - PeC : Cimétidine
- Absorption : PE : Octréotide, Lanréotide
- Pharmacodynamiques :
 - Potentialisation des effets néphrotoxiques :
 - D : Melphalan
 - PeC : Aminoside, Amph B, TMP, thiazidique
 - Addition d'autres effets indésirables :
 - D : Diurétiques hyperK, Sels de K, Nifédipine (Gingivopathie)
 - Majoration d'EI d'autres médicaments :
 - PE : Statines (Rhabdomyolyse)

TACROLIMUS

- Médicament : Tacrolimus PROGRAF® (Hôpital)
- Structure : Macrolide
- Origine : Extrait d'un bouillon de streptomycètes
- Mécanisme :
 - Idem Ciclosporine mais Fixation sur FKBP12 → Complexe qui inhibe Calcineurine
 - In vitro : 10 à 100 fois plus efficace que Ciclosporine
- PK :
 - Administration : Orale ou Inj
 - Absorption : Bd variable → Suivie thérapeutique
 - Distribution : Forte LPP, Large diffusion
 - Métabolisme : Intense / CYP 3A4
 - Elimination : Biliaire. ½ vie de 43 h chez personnes saines, ↓ chez transplantés
- Indications :
 - Prévention ou Traitement (si résistance cortico et autres Immunosupp) du rejet de Greffe
 - Rein et cœur : plutôt Ciclosporine, Foie : plutôt Tacrolimus
- CI :
 - Grossesse et Allaitement
- EI :
 - Néphrotoxicité
 - Diabète de novo (→ Ttt irréversible à l'insuline)
 - Neurotoxicité : Tremblements, céphalées, paresthésies
 - Alopécie, hirsutisme
 - Acnée, photosensibilisation
 - HTA (moins que ciclosporine)
 - Pas d'effet hypercholestérolémiants, pas d'hypertrophie gingivale
- IM :
 - CI : Ciclosporine (↑ néphrotox), Kétoconazole (↑ concentration), Millepertuis (↓ concentration → rejet)

- D : Diurétiques hyperK, Macrolides (Erythro, Clarithro), Itraconazole
- PE : Inhibiteurs calciques, Antiprotéases, Inducteurs enzymatiques autres que millepertuis

INHIBITEURS DE LA TRANSMISSION DU SIGNAL DES CYTOKINES

- Spécialités :
 - Sirolimus RAPAMUNE®
- Structure :
 - Macrolides, anciennement appelé Rapamycine
- Mécanisme :
 - Fixation à FKBP12 → Inhibition d'une autre protéine la m-TOR
 - → Blocage transmission du signal venant des récepteurs de CK
 - Synergie d'action avec Ciclosporine
- PK :
 - Métabolisme : Puissant par Cyp 3A4 → Attention Inducteurs et Inhibiteurs enzymatiques
- EI :
 - En association avec Ciclosporine permet de ↓ posologies → ↓ EI → Pas de Néphrotoxicité
 - Troubles Métaboliques : Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie (→ Ttt de 75% des patients pour ça)
 - Hématotoxicité : Thrombopénie
 - Infections opportunistes

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ADN

AZATHIOPRINE

- Spécialité : Azathioprine IMUREL®
- Mécanisme :
 - Antimétabolite → Analogue Base Purique → 6 Mercaptopurine → ↓ Synthèse Purine → ↓ Synthèse ADN
 - ↓ Lymphocyte T CD4 et CD8, Cellule NK car voie principale ou seule voie pour synthèse
- EI :
 - Toxicité Médullaire : Lignée Blanche et Rouge
 - Proportionnel à la Dose, Réversible à l'arrêt
 - Surveillance Hémogramme
 - Toxicité Hépatique : Hépatite Cholestatique
 - Pas de Toxicité Rénale
- Indication :
 - Prévention Rejet de Greffe associé aux Corticoïdes ou autres IS
 - Maladies Auto-Immunes

MYCOPHENOLATE MOFETIL

- Spécialité :

- Mycophénolate Mofetil CELLCEPT®
- Origine :
 - Naturelle → Produit de fermentation de souche de Penicillium
- Mécanisme :
 - Inhibiteur réversible spécifique et non compétitif de l'IMPDH = Inosine MonoPhosphate DésHydrogénase
 - Enzyme clé de la synthèse des Bases puriques
 - → ↓ LT CD4, CD8 et LB car voie principale ou seule voie pour synthèse
 - ↓ de l'incorporation de Mannose et Fucose dans Glycoprotéines
 - → ↓ adhérence des Lympho aux © endothéliales → ↓ recrutement des Lympho sur Sites Inflammatoire
- PK :
 - Administration : IV que pour Greffes Rénales et Hépatiques
 - Absorption : Voie orale rapide et importante → Prodrug → Ac Mycophénolique → ↑ Bd
 - Distribution : LPP forte de 97%
 - Métabolisme : hépatique / Glucuroconjugaison
 - Elimination : Urinaire
- Indications :
 - Prévention Rejet de Greffes Rénales, Hépatiques et Cardiaques...
 - En association avec Corticoïdes, Ciclosporine, Tacrolimus...

ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTAIRES

Sérum Anti-Lymphocytaire

- Spécialités :
 - Globulines antilymphocytaires de Cheval LYMPHOGLOBULINE®
 - Globulines antilymphocytaires de Lapin THYMOGLOBULINE®
- Origine :
 - Ig G purifiée à partir de sérum animal (Lapin ou Cheval) hyper immunisé / Lymphocyte
- Mécanisme :
 - Ac AntiLymphocytes → Inhibition Mol de Surface LT → Lyse du Lymphocyte → ↓ Réponses médiées par Lympho
- Adm :
 - IV 1/j pendant 15 j
- EI :
 - Production Ac (IgG Animale) → Maladie Sérique
 - Infections virales → CMV
 - Lymphopénie → Surveillance clinique et biologique (hémogramme)

Anticorps MONOCLONAUX

Muromonab

- Spécialités :
 - Muromonab CD3 ORTHOCLONE OKT3®
- Origine :

- Ac (CD3) = Ac OKT3 d'origine murine (souris)
- Mécanisme :
 - Fixation sur chaîne Epsilon du complexe CD3 = Marqueur de Surface chargé de la transmission info dans ©
 - Lyse du Lymphocyte (Ac + Complément)
 - Blocage Cytotoxicité LT CD8 (Blocage Structure CD3)
- Indications :
 - Traitement du Rejet Aigu d'Allogreffe rénale, Hépatique ou Cardiaque
- EI :
 - ↑ Infections virales → CMV
 - Syndrome de relarguage des Cytokines → Fièvre céphalées, Frissons qq h après 1^{ère} injections
 - Immunisation contre Ac → pas d'activité → survient chez 40 à 80% des patients

Anti-récepteur de l' IL2

- Spécialités :
 - Basiliximab SIMULECT® Ac Monoclonal Chimérique Murin-Humain
 - Daclizumab ZENAPAX® Ac Monoclonal Humanisé
- Mécanisme :
 - Immunosuppression plus spécifique
 - Ac se fixent sur chaînes α du récepteur de l'IL2 (exprimé que sur LT activés)
 - Pas de liaison de l'IL2 → Blocage du signal 3 = Signal de Prolifération
- Indication :
 - Prévention du rejet aigu après transplantation rénale en assoc avec Corticoïdes et Ciclosporine
- EI :
 - Mieux tolérés : pas d'↑ des infections bactériennes ou virales

ALKYLANTS

- Spécialités :
 - Cyclophosphamide ENDOXAN®
- Mécanisme :
 - Antimitotique → Alkylation des cellules en prolifération → Destruction © Souche
 - ↓↓↓ Lymphocyte B Surtout car temps de récupération est plus lent
 - ↓ Lymphocyte T CD 4 à faible dose et CD8 à forte dose
- Indication :
 - A forte dose pour Effet Suppresseur Lymphoïde avant greffe de MO
 - A + faibles doses : Maladies Auto-Immunes Corticorésistantes : LED, PAR, PTI, Granulomatose de Wegner...
- EI :
 - Toxicité Médullaire → Rejet de Greffe
 - Alopécie, Stérilité

CORTICOIDES

- Médicament :
 - Cortisone, Prednisone SOLUMEDROL®
- Mécanisme :
 - Se fixe sur récepteur nucléaire → transcription IK β ou α → Inhibition Translocation du Facteur de Transcription NF κ B
- Pharmacologie :
 - ↓ Immunité non Spécifique ⇒ ↓ Chimiotactisme
 - ↓ Synthèse IL 1 et IL6 Synthèse par CPA
 - ↓ Synthèse IL2 et Interferon γ Synthèse par LT Activé
 - ↓ Lymphocyte T, ↓ \odot NK
- Indication :
 - En 1^{ère} intention toujours dans Traitement ou Prévention du Rejet aigu
- IM, CI :
 - Cf. Section V n°21