

Pharmaco : Immunomodulateurs/suppresseurs

I. INTRO

- Classe de médicaments hétérogènes
- Indication communes dans certains tb dysimmunitaires et certains cancers

II. CYTOKINES ET ANTI-CYTOKINES

■ CYTOKINES

- **Cytokines antivirales** : interférons (IFN) a et b
- **Cytokines pro-inflammatoires** : interleukine-1 bêta (IL-1-bêta), facteur nécrosant les tumeurs (TNF ou TNF-alpha), IL-6
- **Cytokines de type Th1** (médiation cellulaire telle que l'hypersensibilité retardée) : IL-2, IFNg, et les cytokines favorisant la polarisation vers le profil Th1 : IL-12, IL-18 (induction de la production d'IFNgamma)
- **Cytokines de type Th2** (médiation humorale) : IL-4, IL-5, IL-6, IL13, impliquées notamment dans les hyperéosinophilies, les réactions IgE-médiées (anaphylaxie)
- **Facteurs de croissance hématopoïétiques** : érythropoïétine (EPO), G-CSF, GM-CSF, ...
- **Facteurs de croissance pour le tissu conjonctif et les vaisseaux** : TGF-bêta , PDGF, VEGF...
- **Chimiokines** (cytokines chimio-attractantes des leucocytes): peu spécifiques ou spécifiques d'un type leucocytaire donné (ex. IL-8 et PNN).

	INTERFERON				INTERLEUKINES	
	Type I : _ Alpha (2a : Pégasys®/ Roféron®, 2b : Introna®) _ Bêta (1a : Avonex® / Plégridy® / Rebif® et 1b : Bêtaféron® / Extavia®) Type II Gamma (1b : Imukin®)				IL-2 (aldesleukine, Proleukin®) IL-12 (recombinante = non commercialisée)	
PD	IFN = cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice				Effet régulateur de la réponse immunitaire (= facteur de croissance des ly. T) Action dose-dépendante	
PK		IFN-alpha 2a/2b (SC)	IFN-bêta (SC & IM)	IFN-gamma (SC)	Aldesleukine (IV ou SC)	
	Tmax (h)	4-12h 48-72 h (pégylé)	5 à 15 h (IM) 1 à 8 h (SC)	4 à 14 h	2 à 6 h (SC)	
	Biodisponibilité (%)	>90% - (pégylé)	>40 %	?	31-47 % (SC)	
	Métabolisme/élimination	Rénale >70 % hépatique (pégylé)	?	?	Métabolisme et élimination rénale + captation intracellulaire	
	Demi-vie terminale (h)	3 à 8 h 27 à 54 h (pégylé)	10 h (SC) > 5h (IM)	> 5 h	IV : entre 100,4 et 123,9 min (biphasique) SC : entre 3 et 5 h	
I	- IFNa : VHB, VHC, leucémie/lymphome/ myélome, K rein, K foie, mélanome				adénocarcinome rénal métastatique	

	- IFNγ : SEP, évènement démyélinisant unique avec inflammation active - IFNγ : réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints de granulomatose septique chronique et d'ostéopétrose maligne sévère	
EI	- Troubles du SNC et psychiatriques (dépression + idées suicidaires, encéphalopathie) - Inhibition de la croissance (3 – 17 ans) - Atteintes hépatiques (cytolyse : IHC) et rénales (syndrome néphrotique) - Infections et fièvre - Immunisation/immunogénicité et auto-immunité(sarcoïdose, LES, vascularite) - Atteintes hématologiques(cytopénies, microangiopathies thrombotiques) - Troubles oculaires (vision trouble : rétinopathies /névrites optiques) - Eruptions cutanées (toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell/SJ, PEAG) - Réactions liées à l'injection et réactions immédiates - Troubles cardio-vasculaires - « Décompensation » d'affections médicales sous-jacentes (diabète, BPCO, coag, thy) - Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies)	- Syndrome de fuite capillaire (hypotension, tachycardie et hypoperfusion des organes) - Troubles du SNC et psychiatriques (somnolence/léthargie · coma, dépression, leucoencéphalopathie) - Infections - Immunisation/immunogénicité(auto-anticorps anti IL-2 +++) et auto-immunité(exacerbation de maladies pré-existantes) - Atteintes hématologiques(cytopénies, microangiopathies thrombotiques, éosinophilies sévères) - Troubles cardio-vasculaires (myocardite, IDM) - Troubles oculaires (conjonctivite · névrites optiques : rare) - Eruptions cutanées (toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell/SJ, PEAG) - Réactions liées à l'injection et réactions immédiates - Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies · rhabdomyolyse) - « Décompensation » d'affections médicales sous-jacentes (diabète, BPCO, coag., thy., ...)

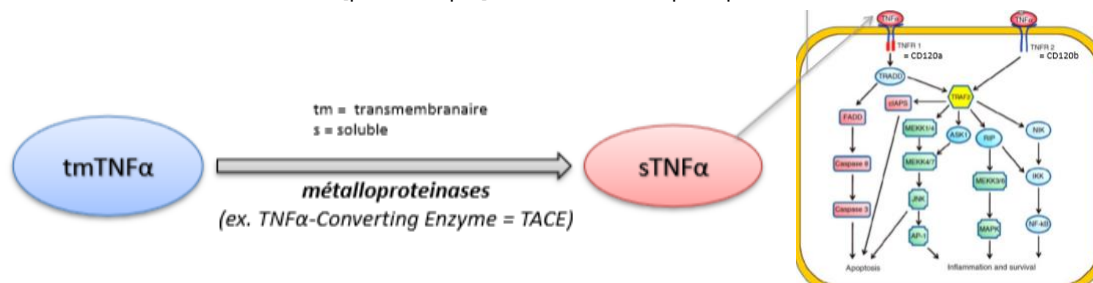
■ ANTI-CYTOKINES

III. ANTI-TNF ALPHA

■ GENERALITES

- Effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines IL-1 et IL-6 + $\nearrow$ CRP etc...
- Effet anti-tumoral et anti-infectieux
- Stimulation de l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes favorisant le recrutement et l'infiltration des cellules de l'immunité = immunomodulation
- Effet pro-coagulant indirect

- Effet pyrogène direct et indirect (induction IL-1, IL-6 → libération de prostaglandine E au niveau hypothalamique)
- Effets complexes sur la production de radicaux libres.
- Effets sur le métabolisme : hyperglycémie ; augmentation des acides gras libres et des triglycérides → catabolisme intense
- ↑° de la libération d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines
- ↓° de la [plasmatique]° Zn et Fe captés par le foie



	ETANERCEPT (Bénépali®, Enbrel®, Erelzi®) SC	AC MONOCLONAUX (biosimilaires) - Infliximab IV - Adalimumab IV + SC - Golimumab SC - Certolizumab pégol SC															
PD	Liaison avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF-α mais pas à la lymphotoxine α (TNF-β)																
PK	Risque faible d'interaction PK <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Etanercept (SC)</th><th>Ac monoclonaux</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax</td><td>48 h</td><td> <u>I</u>: NA (IV) <u>G</u> (SC): 2 à 6 j <u>A</u> (SC): 5 j <u>C</u> (SC): 54 à 171 h </td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>76 %</td><td> <u>I</u>: 100 % (IV) <u>G</u> (SC): 51 % <u>A</u> (SC): 64 % <u>C</u> (SC): 80 % </td></tr> <tr> <td>Métabolisme/élimination</td><td colspan="2"> Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale) </td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td>70 h</td><td> <u>I</u>: 8 à 9,5 j <u>G</u>: 12 j <u>A</u>: 15 j <u>C</u>: 14 j </td></tr> </tbody> </table>			Etanercept (SC)	Ac monoclonaux	Tmax	48 h	<u>I</u>: NA (IV) <u>G</u> (SC): 2 à 6 j <u>A</u> (SC): 5 j <u>C</u> (SC): 54 à 171 h	Biodisponibilité (%)	76 %	<u>I</u>: 100 % (IV) <u>G</u> (SC): 51 % <u>A</u> (SC): 64 % <u>C</u> (SC): 80 %	Métabolisme/élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)		Demi-vie terminale	70 h	<u>I</u>: 8 à 9,5 j <u>G</u>: 12 j <u>A</u>: 15 j <u>C</u>: 14 j
	Etanercept (SC)	Ac monoclonaux															
Tmax	48 h	<u>I</u>: NA (IV) <u>G</u> (SC): 2 à 6 j <u>A</u> (SC): 5 j <u>C</u> (SC): 54 à 171 h															
Biodisponibilité (%)	76 %	<u>I</u>: 100 % (IV) <u>G</u> (SC): 51 % <u>A</u> (SC): 64 % <u>C</u> (SC): 80 %															
Métabolisme/élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)																
Demi-vie terminale	70 h	<u>I</u>: 8 à 9,5 j <u>G</u>: 12 j <u>A</u>: 15 j <u>C</u>: 14 j															
I	Dermatologie (psoriasis) : Et + In + Ad + Ce Rhumatologie (PR, arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique spondylarthrite axiale/ankylosante) : Et + In + Ad + Go + Ce																
		MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) : In + Ad + Go															
EI	- Troubles du SNC et psychiatriques (céphalées, neuropathies démyélinisantes, dépression) - Infections (opportunistes + + +, réactivations, septicémies) - Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes) - Immunisation/immunogénicité (allergie, échec thérapeutique...) et autoimmunité (vascularite, LES, hépatite AI) - Atteintes hématologiques (cytopénies, aplasie médullaire, microangiopathies thrombotiques) - Insuffisance cardiaque congestive - Eruptions cutanées (exacerbation psoriasis, toxidermies parfois grave : Lyell/SJ) - Réactions liées à l'injection et réactions immédiates - Maladie interstitielle du poumon - « Décompensation » d'affections médicales sous-jacentes (diabète, BPCO, coag., thyro)																

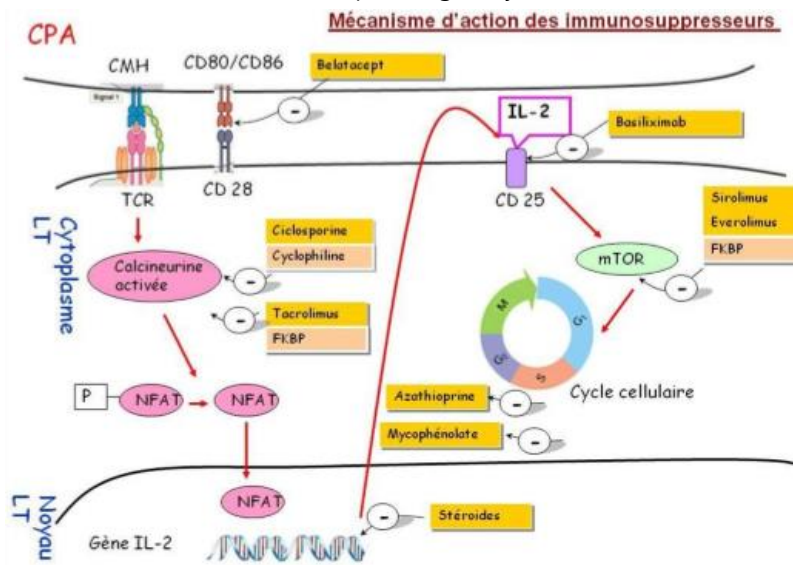
IV. INHIBITEURS D'IL

	ANAKINRA		AC MONOCLONAUX																												
			- Basiliximab IV - Ustékinumab IV+SC - Tocilizumab IV+SC - Canakinumab SC - Sécukinumab SC		- Siltuximab IV - Brodalumab SC - Ixekizumab SC - Sarilumab SC																										
PD	neutralise l'activité biologique de l'IL-1α et de l'IL-1β par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI)		- Basiliximab : IgG1κ dirigé contre la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (antigène CD25) - Ustékinumab : IgG1κ dirigé contre la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines IL-12 et IL-23 - Tocilizumab : Ac anti-récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R) - Canakinumab : IgG1κ dirigé contre l'IL-1β - Sécukinumab : IgG1κ dirigé contre l'IL-17A - Siltuximab : Ac anti-récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R) - Brodalumab : IgG2 anti-récepteurs de l'IL-17A (IL-17RA) - Ixekizumab : IgG4 (Affinité < 3 pM) anti-IL-17A et IL-17A/F - Sarilumab : IgG1 anti-récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6Rα)																												
PK			<table><tr><td></td><td>Anakinra (SC)</td><td colspan="3">Ac monoclonaux</td></tr><tr><td>Tmax</td><td>3 à 7 h</td><td>Ba : NA (IV) Us : 1h (IV) To : 3 à 5 j (SC)</td><td>Ca : 7 j (SC) Sé : 2-14 j → 31 j (SC)* Si : NA (IV)</td><td>Br : 3 j (SC) Ix : 4 à 7 j (SC) Sa : 2 à 4 j (SC)</td></tr><tr><td>Biodisponibilité (%)</td><td>95 %</td><td>Ba : 100 % (IV) Us : 100 % (IV) To : 79 % (SC)</td><td>Ca : 66 % (SC) Sé : 60 à 77 % (SC) Si : 100 % (IV)</td><td>Br : 55 % (SC) Ix : 54 à 90 % (SC) Sa : 80 % (SC)</td></tr><tr><td>Métabolisme/élimination</td><td>E° principalement rénale</td><td colspan="3">Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)</td></tr><tr><td>Demi-vie terminale</td><td>4 à 6 h</td><td>Ba : 7 à 10 j Us : 15 à 30 j To : 5 à 13 j*</td><td>Ca : 26 j Sé : 27 j Si : 16 j</td><td>Br : 11 j Ix : 13 j Sa : 21 j</td></tr></table> Risque d'interaction PK faible, mais ...					Anakinra (SC)	Ac monoclonaux			Tmax	3 à 7 h	Ba : NA (IV) Us : 1h (IV) To : 3 à 5 j (SC)	Ca : 7 j (SC) Sé : 2-14 j → 31 j (SC)* Si : NA (IV)	Br : 3 j (SC) Ix : 4 à 7 j (SC) Sa : 2 à 4 j (SC)	Biodisponibilité (%)	95 %	Ba : 100 % (IV) Us : 100 % (IV) To : 79 % (SC)	Ca : 66 % (SC) Sé : 60 à 77 % (SC) Si : 100 % (IV)	Br : 55 % (SC) Ix : 54 à 90 % (SC) Sa : 80 % (SC)	Métabolisme/élimination	E° principalement rénale	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)			Demi-vie terminale	4 à 6 h	Ba : 7 à 10 j Us : 15 à 30 j To : 5 à 13 j*	Ca : 26 j Sé : 27 j Si : 16 j	Br : 11 j Ix : 13 j Sa : 21 j
	Anakinra (SC)	Ac monoclonaux																													
Tmax	3 à 7 h	Ba : NA (IV) Us : 1h (IV) To : 3 à 5 j (SC)	Ca : 7 j (SC) Sé : 2-14 j → 31 j (SC)* Si : NA (IV)	Br : 3 j (SC) Ix : 4 à 7 j (SC) Sa : 2 à 4 j (SC)																											
Biodisponibilité (%)	95 %	Ba : 100 % (IV) Us : 100 % (IV) To : 79 % (SC)	Ca : 66 % (SC) Sé : 60 à 77 % (SC) Si : 100 % (IV)	Br : 55 % (SC) Ix : 54 à 90 % (SC) Sa : 80 % (SC)																											
Métabolisme/élimination	E° principalement rénale	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)																													
Demi-vie terminale	4 à 6 h	Ba : 7 à 10 j Us : 15 à 30 j To : 5 à 13 j*	Ca : 26 j Sé : 27 j Si : 16 j	Br : 11 j Ix : 13 j Sa : 21 j																											
I	- Prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo chez l'A et chez l'E : Ba - Rhumatologie (PR, maladie de Still, arthrite juvénile idiopathique, arthrite goutteuse, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante) : Us +An+ To+ Ca+ Sé + Ix + Sa - Dermatologie (psoriasis) : Us + Sé + Br + Ix - Autre (artérite à cellules géantes, syndromes périodiques : CAPS/TRAPS/MKD10/FMF11, maladie de Castleman (MC) multicentrique) : An +To+ Ca+ Si																														
EI	- Atteintes de la fonction rénale(prudence en cas IR modérée et sévère) et hépatique(transitoire)		- Pneumopathies interstitielles : ++ to.																												
	- Troubles du SNC et psychiatriques (céphalées, dépression) - Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...) et syndrome d'activation macrophagique (patients atteints d'une maladie de Still) - Risque de tumeursbénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)																														

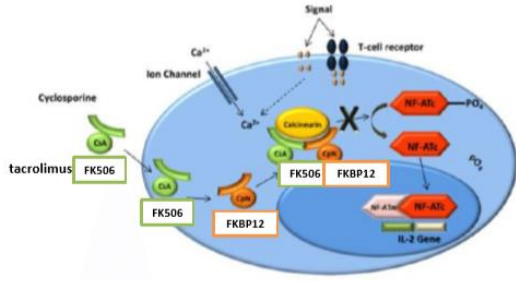
- Immunisation/immunogénicité(allergie, échec thérapeutique...) / auto-immunité???
- Atteintes hématologiques(cytopénies, aplasie médullaire, microangiopathies thrombotiques)
- Eruptions cutanées (toxidermies)
- Réactions liées à l'injection et réactions immédiates
- Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies, ...)
- Déséquilibre/troubles endocriniens et du métabolisme (diabète, dysthyroïdie, dyslipidémie, ...)
- Troubles cardiaques(arythmies, myocardites, ischémie,...)
- Survenue ou aggravation de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique

V. IMMUNOSUPPRESSEURS

- REJET (1950s) : Irradiation de l'organisme receveur, conduisant à la destruction quasi totale des cellules immuno-compétentes et permettant une acceptation prolongée du greffon
- IMMUNOSUPPRESSEURS : corticoïdes, mercaptopurine, puis l'azathioprine, ciclosporine permettant d'effectuer des transplantations avec succès chez l'Homme sans recours à l'irradiation
- Protocoles d'immunosuppression :
 - 1) Phase d'induction qui correspond à l'acceptation de la greffe par le receveur
 - 2) Phase d'entretien ou prévention du rejet aigu
 - 3) Traitement du rejet
- Extension des indications à des pathologies dysimmunitaires, dermatologiques, rénale



■ ANTI-CALCINEURINES

	CICLOSPORINE (Sandimmun®, Neoral®) IV + VO	TACROLIMUS (Prograf®, Advagraf®, Modigraf®, Envarsus®) IV & VO															
PD	Mécanismes : Données PD  → Inhibition de la production et de la libération de lymphokines : IL-2 ++																
PK	Données PK <table><thead><tr><th></th><th>Ciclosporine</th><th>Tacrolimus</th></tr></thead><tbody><tr><td>Tmax (h)</td><td>1-6</td><td>1 à 3 (Prograf) 2 (Advagraf) 6 (Envarsus)</td></tr><tr><td>Biodisponibilité (%)</td><td>28-30</td><td>25 40 % supérieure avec Envarsus</td></tr><tr><td>Métabolisme</td><td colspan="2">FOIE + Intestin (CYP3A4 et CYP3A5) → > 10 métabolites</td></tr><tr><td>Demi-vie terminale (h)</td><td>8,4</td><td>12</td></tr></tbody></table> NB : Suivi Thérapeutique Pharmacologique régulier → éviter les sous-dosages (risque de rejet) et les surdosages (toxicité)		Ciclosporine	Tacrolimus	Tmax (h)	1-6	1 à 3 (Prograf) 2 (Advagraf) 6 (Envarsus)	Biodisponibilité (%)	28-30	25 40 % supérieure avec Envarsus	Métabolisme	FOIE + Intestin (CYP3A4 et CYP3A5) → > 10 métabolites		Demi-vie terminale (h)	8,4	12	Risque d'interaction PK (inhibiteur, inducteur, substrat)
	Ciclosporine	Tacrolimus															
Tmax (h)	1-6	1 à 3 (Prograf) 2 (Advagraf) 6 (Envarsus)															
Biodisponibilité (%)	28-30	25 40 % supérieure avec Envarsus															
Métabolisme	FOIE + Intestin (CYP3A4 et CYP3A5) → > 10 métabolites																
Demi-vie terminale (h)	8,4	12															
CI																	
I	Rhumatologie (PR : C & T, LES) Traitement et prévention du rejet d'organes (transplantation) dermatite atopique																
	Psoriasis Uvéite synd. néphrotique																
EI	- Infections (opportunistes + + +, réactivations, septicémies) - Réactions liées à l'injection et réactions immédiates (réactions allergiques et anaphylactoïdes) - Risque de tumeurs bénignes et malignes - Troubles digestifs (perforations gastro-intestinales) - Eruptions cutanées (toxidermies) - Atteintes hématologiques (cytopénies, microangiopathies thrombotiques) - Hépatotoxicité & Néphrotoxicité - Atteintes musculaires et osseuses (myalgies, myasthénie, arthralgie) - Troubles psy et neurologiques (céphalées, tremblements, SEPR) - Troubles du métabolisme (hyperlipidémie, hyperglycémie, hyperkaliémie) - HTA, troubles du rythme cardiaque et ↗ QT - Accident thrombo-embolique																

■ ANTI-mTOR

Rappel : mTOR = mammalian target of rapamycin

	SIROLIMUS (Rapamune®) VO	EVEROLIMUS (Afinitor®, Certican®, Votubia®) VO															
PD																	
PK	Données PK <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Sirolimus</th><th>Évérolimus</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax</td><td>1 à 2 h</td><td>1 à 2 h</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>14 % (sol^o buv.) et 40 % (cp)</td><td>90 %</td></tr> <tr> <td>Métabolisme</td><td colspan="2">FOIE + intestin (CYP3A4 et P-gp) → 6 métabolites principaux pour E et 7 pour S</td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td>62 ± 16 h</td><td>28 ± 7 h</td></tr> </tbody> </table> Risque d'interaction PK (inhibiteur, inducteur, substrat) NB : Suivi Thérapeutique Pharmacologique régulier → éviter les sous-dosages (risque de rejet) et les surdosages (toxicité)		Sirolimus	Évérolimus	Tmax	1 à 2 h	1 à 2 h	Biodisponibilité (%)	14 % (sol ^o buv.) et 40 % (cp)	90 %	Métabolisme	FOIE + intestin (CYP3A4 et P-gp) → 6 métabolites principaux pour E et 7 pour S		Demi-vie terminale	62 ± 16 h	28 ± 7 h	
	Sirolimus	Évérolimus															
Tmax	1 à 2 h	1 à 2 h															
Biodisponibilité (%)	14 % (sol ^o buv.) et 40 % (cp)	90 %															
Métabolisme	FOIE + intestin (CYP3A4 et P-gp) → 6 métabolites principaux pour E et 7 pour S																
Demi-vie terminale	62 ± 16 h	28 ± 7 h															
I	- Prévention du rejet de greffe rénale																
	- lymphangioliéiomyomatose sporadique	- Traitement de certains cancers (sein, rein, neuroendocrines) - Prévention rejet de greffe cardiaque et hépatique - angiomyolipome rénal - astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes															
EI	- Infections (opportunistes + + +, réactivations, septicémies) - Réactions immédiates (réactions allergiques et anaphylactoïdes) - Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes) - Eruptions cutanées (toxidermies) - Troubles digestifs - Atteintes hématologiques (cytopénies, microangiopathies thrombotiques) - Hépatotoxicité & Néphrotoxicité (protéinurie, nécrose tubulaire) - Pneumopathies interstitielles - Accident thrombo-embolique - Défauts/retard de cicatrisation et collection liquidienne (lymphœdèmes, épanchements) - Hyperlipidémies (TG et cholestérol)																

■ ANTI-METABOLITES

	METHOTREXATE (Imeth®, Métoject®, Nordimet®, Novatrex®) VO + IV + IM + SC + IA + IRachi Faible dose	AZATHIOPRINE (Imurel®) VO + IV promédicament												
PD	Inhibiteur compétitif de la dihydrofolateréductase : réduction de l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques	- Inhibition de la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant une inhibition de la synthèse de novo des purines par TGN et métabolites - Intégration des TGN dans les acides nucléiques -> cassures simples brins et blocage en phases G2-M du cycle cellulaire - Mécanismes d'apoptose via l'inhibition d'une enzyme RhoGTPase												
PK	<table> <tr> <td>Tmax (h)</td><td>1 à 5 h (VO)</td><td>2 h (6-MP)</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>VO : 80 à 100 % (saturable : > 30 mg/m²)</td><td>50 à 72 % (effet 1^{er} passage hép. pour 6-MP)</td></tr> <tr> <td>Métabolisme/élimination</td><td>Faible dose : métabolisme peu significatif Forte dose : métabolisme hépatique et intracellulaire + Elimination rénale</td><td>Dégradation <i>in vivo</i> par la glutathion-S-transférase en 6-MP et en fraction méthyl-nitro-imidazole. 6-MP : voie de la XO, de la TPMT et de l'HPRT + Elimination rénale (50 %) et fèces</td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale (h)</td><td>3 à 10 h</td><td>0,9 h (6-MP)</td></tr> </table>	Tmax (h)	1 à 5 h (VO)	2 h (6-MP)	Biodisponibilité (%)	VO : 80 à 100 % (saturable : > 30 mg/m²)	50 à 72 % (effet 1^{er} passage hép. pour 6-MP)	Métabolisme/élimination	Faible dose : métabolisme peu significatif Forte dose : métabolisme hépatique et intracellulaire + Elimination rénale	Dégradation <i>in vivo</i> par la glutathion-S-transférase en 6-MP et en fraction méthyl-nitro-imidazole. 6-MP : voie de la XO , de la TPMT et de l' HPRT + Elimination rénale (50 %) et fèces	Demi-vie terminale (h)	3 à 10 h	0,9 h (6-MP)	
Tmax (h)	1 à 5 h (VO)	2 h (6-MP)												
Biodisponibilité (%)	VO : 80 à 100 % (saturable : > 30 mg/m²)	50 à 72 % (effet 1^{er} passage hép. pour 6-MP)												
Métabolisme/élimination	Faible dose : métabolisme peu significatif Forte dose : métabolisme hépatique et intracellulaire + Elimination rénale	Dégradation <i>in vivo</i> par la glutathion-S-transférase en 6-MP et en fraction méthyl-nitro-imidazole. 6-MP : voie de la XO , de la TPMT et de l' HPRT + Elimination rénale (50 %) et fèces												
Demi-vie terminale (h)	3 à 10 h	0,9 h (6-MP)												
CI	probénécide, triméthoprime, aspirine Vaccins vivants atténués	Inhibiteurs de xanthine oxydases (allopurinol, fébuxostat) Vaccins vivants atténués												
INDIC	Rhumatologie (PR, arthrite juvénile idiopathique) MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) Dermatologie (psoriasis, LES, dermatomyosite, pemphigus)													
		PTI, AHAI, vascularites systémiques, polymyosite												
EI	- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...) - Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées + lymphomes) - Eruptions cutanées (toxidermies parfois graves, photosensibilisation) - Troubles neurologiques (méningites aseptiques, encéphalopathie et/ou leucoencéphalopathie) - Atteintes hématologiques (cytopénies -> aplasie médullaire) - Atteintes rénales - Atteintes hépatiques - Atteintes pulmonaire (Pneumopathies interstitielles) fréq - Altération de la fertilité													
	Tératogénicité	mutagénicité												

■ IS SELECTIFS

- ➡ Mycophénolate mofétil/sodique
- ➡ {
 - Léflunomide
 - Tériflunomide
- ➡ Cladribine
- ➡ {
 - Sérum anti-lymphocytaire (cheval)
 - Sérum anti-thymocytaire (lapin)
- ➡ Inhibiteurs Tyrosine-kinase :
 - Tofacitinib
 - Baracitinib
- ➡ {
 - Abatacept
 - Alefacept
 - Belatacept
- ➡ Fingolimod
- ➡ Aprémilast
- ➡ Ac monoclonaux :
 - Muromomab
 - Natalizumab
 - Efalizumab
 - Éculizumab
 - Bélimumab
 - Védolizumab
 - Alemtuzumab
 - Ocrélizumab

	MYCOPHENOLATE MOFETIL/SODIQUE (Cellcept ®) VO + IV Promédoc								
PD	Puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (inhibition de la synthèse de novo des nucléotides guanine)								
PK	Risque d'interaction PK (cholestyramine, ciclosporine, ciprofloxacine ou amox/ac. clavu.) <table border="1"> <tr> <td>Tmax</td><td>1 h (2^{ème} pic entre 6 et 12h)</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>94 %</td></tr> <tr> <td>Métabolisme/élimination</td><td> MPA métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG) = inactif. <i>In vivo</i>, MPAG → MPA libre <i>via</i> le cycle entéro-hépatique + acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire = actif Elimination urinaire +++ (MPA et MPAG) </td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td>16,6 à 17,9 h</td></tr> </table>	Tmax	1 h (2 ^{ème} pic entre 6 et 12h)	Biodisponibilité (%)	94 %	Métabolisme/élimination	MPA métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG) = inactif. <i>In vivo</i>, MPAG → MPA libre <i>via</i> le cycle entéro-hépatique + acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire = actif Elimination urinaire +++ (MPA et MPAG)	Demi-vie terminale	16,6 à 17,9 h
Tmax	1 h (2 ^{ème} pic entre 6 et 12h)								
Biodisponibilité (%)	94 %								
Métabolisme/élimination	MPA métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG) = inactif. <i>In vivo</i>, MPAG → MPA libre <i>via</i> le cycle entéro-hépatique + acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire = actif Elimination urinaire +++ (MPA et MPAG)								
Demi-vie terminale	16,6 à 17,9 h								
I	Index thérapeutique relativement large par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs ➔ Prévention du rejet aigu de greffe rénale, cardiaque et hépatique								
EI	- Infections (opportunistes + + +, réactivations, septicémies, ...) - Risque de tumeurs bénignes et malignes - Réactions liées à l'injection et réactions immédiates - Eruptions cutanées (toxidermies) - Troubles digestifs (incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation) : à éviter en cas déficit HGPRT - Atteintes hématologiques (cytopénies → aplasie médullaire) - Hépatotoxicité & Néphrotoxicité - Troubles psy et neurologiques (céphalées, tremblements, dépression) - Tératogène - Pneumopathies interstitielles rare (+ + en assoc° avec autres IS)								

	LEFLUNOMIDE (Arava®) VO	TERIFLUNOMIDE (aubagio) VO															
PD	Inhibition sélective et réversible la dihydroorotate déhydrogénase (DHO-DH) = enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine ➔ Diminution de la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier																
PK	Risque d'interaction PK (inducteurs et inhibiteurs CYP et P-gp) <table> <tr> <th></th><th>Léflunomide</th><th>Tériflunomide</th></tr> <tr> <td>Tmax (h)</td><td>1 à 24 h (A771726)</td><td>1 à 4 h</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>82 à 95 %</td><td>100 % (VO)</td></tr> <tr> <td>Métabolisme/élimination</td><td> Métabolite principal = A771726 (cycle entéro-hépatique) + pls métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhyl-aniline) Elimination mixte (selles et urines) </td><td> Hydrolyse +++ Voies 2^{ndaires} : oxydation, N-acétylation et sulfo-conjugaison Elimination biliaire ++ </td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td>15 j (A771726)</td><td>19 j</td></tr> </table>			Léflunomide	Tériflunomide	Tmax (h)	1 à 24 h (A771726)	1 à 4 h	Biodisponibilité (%)	82 à 95 %	100 % (VO)	Métabolisme/élimination	Métabolite principal = A771726 (cycle entéro-hépatique) + pls métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhyl-aniline) Elimination mixte (selles et urines)	Hydrolyse +++ Voies 2 ^{ndaires} : oxydation, N-acétylation et sulfo-conjugaison Elimination biliaire ++	Demi-vie terminale	15 j (A771726)	19 j
	Léflunomide	Tériflunomide															
Tmax (h)	1 à 24 h (A771726)	1 à 4 h															
Biodisponibilité (%)	82 à 95 %	100 % (VO)															
Métabolisme/élimination	Métabolite principal = A771726 (cycle entéro-hépatique) + pls métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhyl-aniline) Elimination mixte (selles et urines)	Hydrolyse +++ Voies 2 ^{ndaires} : oxydation, N-acétylation et sulfo-conjugaison Elimination biliaire ++															
Demi-vie terminale	15 j (A771726)	19 j															
I	Traitement PR et rhumatismes psoriasiques	Traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques															
EI	- Infections (opportunistes + + +, réactivations, septicémies) - Eruptions cutanées (toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell/SJ) - Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes) - Troubles digestifs - Atteintes hématologiques (cytopénies) - Atteintes hépatiques - Troubles neurologiques (neuropathies périphériques) - HTA - Atteintes pulmonaire (Pneumopathies interstitielles)																
	- Diminution faible et réversible de la concentration du sperme en spermatozoïdes, du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes																

	CLABRIDINE (Mavenclad®) VO Promédoc								
PD	= Analogue nucléosidique de la désoxyadénosine Substitution chlorée au sein du noyau purique protège la cladribine contre la dégradation par l'adénosine désaminase · ↗° du temps de séjour intracellulaire								
PK	Risque d'interaction PK faible <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #d9ead3;">Tmax (h)</td><td>0,5 à 1,5 h</td></tr> <tr> <td style="background-color: #d9ead3;">Biodisponibilité (%)</td><td>40 %</td></tr> <tr> <td style="background-color: #d9ead3;">Métabolisme/élimination</td><td>Métabolisme hépatique mineur (intracellulaire ++) Élimination rénale (50 %) et piégeage intracellulaire (50 %)</td></tr> <tr> <td style="background-color: #d9ead3;">Demi-vie terminale</td><td>1 j</td></tr> </table>	Tmax (h)	0,5 à 1,5 h	Biodisponibilité (%)	40 %	Métabolisme/élimination	Métabolisme hépatique mineur (intracellulaire ++) Élimination rénale (50 %) et piégeage intracellulaire (50 %)	Demi-vie terminale	1 j
Tmax (h)	0,5 à 1,5 h								
Biodisponibilité (%)	40 %								
Métabolisme/élimination	Métabolisme hépatique mineur (intracellulaire ++) Élimination rénale (50 %) et piégeage intracellulaire (50 %)								
Demi-vie terminale	1 j								
I	Traitement des formes très actives de sclérose en plaques récurrente								
EI	- Infections & risque de tumeurs - Eruptions cutanées (toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell/SJ) - Atteintes hématologiques (cytopénies) et hépatique								

	SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE (cheval) (Atgam®) IV ATUn	SERUM ANTI-THYMOCYTAIRE (lapin) (Grafalon®, Thymoglobuline®) IV								
PD	Immunosuppression sélective contre les lymphocytes T humains									
PK	Risque d'interaction PK faible <table><tr><td>Tmax (h)</td><td>NA (IV)</td></tr><tr><td>Biodisponibilité (%)</td><td>100 % (IV)</td></tr><tr><td>Métabolisme/élimination</td><td>Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)</td></tr><tr><td>Demi-vie terminale</td><td>2 à 45 j</td></tr></table>		Tmax (h)	NA (IV)	Biodisponibilité (%)	100 % (IV)	Métabolisme/élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)	Demi-vie terminale	2 à 45 j
Tmax (h)	NA (IV)									
Biodisponibilité (%)	100 % (IV)									
Métabolisme/élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)									
Demi-vie terminale	2 à 45 j									
I	Traitement et prévention du rejet de greffe (solide et hématopoïétique) Traitement de l'aplasie médullaire									
EI	- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies) - Eruptions cutanées (réactions immédiates et retardées) - Réactions liées à l'injection et réactions immédiates - Troubles hépatiques (cytolyses hépatiques ++) - Atteintes hématologiques (thrombopénies ++) - Affections cardiaques (tachycardie) - Tumeurs malignes (syndromes lymphoprolifératifs) - Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies) - Atteintes rénales (nécrose tubulaire rénale) - Risque de transmission d'agents infectieux									

	TOFACITINIB (Xeljanz®) VO	BARICITINIB (Olumiant®) VO															
PD	= inhibiteurs sélectifs et réversibles des Janus kinases (tyrosine K) JAK 1 et JAK2 (+JAK 3 pour tofacitinib)																
PK	Risque d'interaction PK (inducteurs et inhibiteurs CYP, OAT, P-gp, BCRP et MATE2-K) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th><th style="text-align: center;">Tofacitinib</th><th style="text-align: center;">Baricitinib </th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (h)</td><td style="text-align: center;">0,5 à 1 h</td><td style="text-align: center;">1 h</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td style="text-align: center;">74 %</td><td style="text-align: center;">79 %</td></tr> <tr> <td>Métabolisme/élimination</td><td>Métabolisme hépatique (70 %) = CYP3A4 (± 2C19) Élimination rénale (30 %)</td><td>Métabolisme hépatique (10 %) = CYP3A4 Élimination mixte (selles 20% et urines 70 %) </td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td style="text-align: center;">3 h</td><td style="text-align: center;">12,5 h</td></tr> </tbody> </table>			Tofacitinib	Baricitinib	Tmax (h)	0,5 à 1 h	1 h	Biodisponibilité (%)	74 %	79 %	Métabolisme/élimination	Métabolisme hépatique (70 %) = CYP3A4 (± 2C19) Élimination rénale (30 %)	Métabolisme hépatique (10 %) = CYP3A4 Élimination mixte (selles 20% et urines 70 %)	Demi-vie terminale	3 h	12,5 h
	Tofacitinib	Baricitinib															
Tmax (h)	0,5 à 1 h	1 h															
Biodisponibilité (%)	74 %	79 %															
Métabolisme/élimination	Métabolisme hépatique (70 %) = CYP3A4 (± 2C19) Élimination rénale (30 %)	Métabolisme hépatique (10 %) = CYP3A4 Élimination mixte (selles 20% et urines 70 %)															
Demi-vie terminale	3 h	12,5 h															
I	Rhumatismes psoriasiques Rectocolite hémorragique																
	Polyarthrite rhumatoïde																
EI	- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...) - Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...) - Atteintes hématologiques (cytopénies et thrombocytose) - Atteintes hépatiques - HTA - TVP/EP - Dyslipidémies																
	- Pneumopathies interstitielles - Perforations gastro-intestinales (ATCD diverticulite)																

	ABATACEPT (Orencia®) IV +SC	ALEFACEPT FDA	BELATACEPT (Nulojix®) IV
PD	Bloqueurs sélectifs de la costimulation inflammatoire (fixation sur CPA inhibe liaison LT) Produit par la technologie de l'ADN recombinant = anti inflammatoires		
PK		Abatacept	Belatacept
	Tmax (h)	NC	NC
	Biodisponibilité (%)	78,6 % (SC)	100 % (IV)
	Métabolisme/élimination	Non étudié	Non étudié
	Demi-vie terminale	8 à 25 jours	8,2 j (5 mg/kg) 9,8 j (10 mg/kg)
I	PR, rhumatismes psoriasiques et arthrite juvénile idiopathique		Prévention du rejet de greffe rénale (en asso° MPA et corticoïdes)
EI	- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, LEMP? (2 cas sous belatacept, ...) - Eruptions cutanées (réactions immédiates et retardées) - Atteintes rénales (protéinurie, IR, nécrose tubulaire, dysfonctionnement du greffon) - Troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées, ulcère colique)		

	- Atteintes hématologiques(cytopénies ++) - Atteintes endocrino (synd. cushingoïde, insuff. surrénale) - Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies) - HTA - Accidents thrombo-emboliques (dont thromboses du greffon) - Hypogammaglobulinémie (IgG et IgM) - Troubles respiratoires(dyspnées, toux · SDRA, HTP) - Affections cardiaques (tb du rythme dont BAV et supraventriculaires, SCA, Angor) - Risque de tumeursbénignes et malignes (cutanées et lymphomes, PTLD) - Troubles du métabolisme (hypophosphatémie, hypo/hyperkaliémie, dyslipidémie, hyperglycémie) - Troubles neuro-psychiatrique(dépression, tremblements, AVC, neuropathies) - Immunisation (hypersensibilité retardée et inefficacité)
--	---

	FINGOLIMOD (Gilénia®) VO									
PD	= modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) ≈ antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes → Séquestration de ces lymphocytes par le phosphate de fingolimod dans les ganglions lymphatiques → Redistribution des lymphocytes									
PK	<table><tr><td>Tmax (h)</td><td>12 à 16 h</td></tr><tr><td>Biodisponibilité (%)</td><td>> 93 %</td></tr><tr><td>Métabolisme/élimination</td><td>phosphorylation stéréosélective réversible + CYP4F2 (3A4?) → dégradation similaire à celles des acides gras (métabolites inactifs)</td></tr><tr><td>Demi-vie terminale</td><td>6 à 9 j</td></tr></table> Risque d'interaction PK (inhibiteur, inducteur, substrat)	Tmax (h)	12 à 16 h	Biodisponibilité (%)	> 93 %	Métabolisme/élimination	phosphorylation stéréosélective réversible + CYP4F2 (3A4?) → dégradation similaire à celles des acides gras (métabolites inactifs)	Demi-vie terminale	6 à 9 j	
Tmax (h)	12 à 16 h									
Biodisponibilité (%)	> 93 %									
Métabolisme/élimination	phosphorylation stéréosélective réversible + CYP4F2 (3A4?) → dégradation similaire à celles des acides gras (métabolites inactifs)									
Demi-vie terminale	6 à 9 j									
I	Traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente/récurrente (monothérapie : A & E > 10 ans)									
EI	- Infections (opportunistes + + +, réactivations, septicémies, LEMP) - Eruptions cutanées (réactions immédiates et retardées) - Troubles hépatiques (cytolyses hépatiques + +) - Atteintes hématologiques (cytopénies + +) - Exacerbation sévère de la maladie (« effet rebond ») - Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies) - HTA - Troubles neuro-psychiatriques (dépression, PRES, épilepsie) - Troubles ophtalmo. (œdème maculaire) - Affections cardiaques (trouble du rythme dont BAV et ↗ QT) - Tumeurs malignes (cutanées, lymphomes) - Troubles du métabolisme (hypertriglycéridémie) - Troubles respiratoires (↘ VEMS et DLCO)									

	APREMILAST (Otezla®) VO								
PD	= inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4) → Modulation de l'expression du TNF-α, de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires (ex. IL-10)								
PK	<table border="1"> <tr> <td>Tmax (h)</td><td>2,5 h</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>73 %</td></tr> <tr> <td>Métabolisme/élimination</td><td>Oxydation (CYP3A4 ++ / 1A2 et 2A6), hydrolyse et conjugaison = substrat et inhibiteur faible de la glycoprotéine P</td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td>Élimination : mixte (urine 58 % + fèces 39 %) 9 h</td></tr> </table>	Tmax (h)	2,5 h	Biodisponibilité (%)	73 %	Métabolisme/élimination	Oxydation (CYP3A4 ++ / 1A2 et 2A6), hydrolyse et conjugaison = substrat et inhibiteur faible de la glycoprotéine P	Demi-vie terminale	Élimination : mixte (urine 58 % + fèces 39 %) 9 h
Tmax (h)	2,5 h								
Biodisponibilité (%)	73 %								
Métabolisme/élimination	Oxydation (CYP3A4 ++ / 1A2 et 2A6), hydrolyse et conjugaison = substrat et inhibiteur faible de la glycoprotéine P								
Demi-vie terminale	Élimination : mixte (urine 58 % + fèces 39 %) 9 h								
I	Traitement du rhumatisme psoriasique (2ième intention)								
EI	- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...) - Eruptions cutanées (réactions immédiates et retardées) - Troubles digestifs (nausées et vomissements) - Atteintes rénales - Troubles psychiatriques (dépression, insomnie, ...) - Troubles du métabolisme (perte appétit) - - Troubles respiratoires (toux)								

	Ac MONOCLONAUX	
	Muromonab CD3 (Orthoclone OKT3®) Natalizumab (Tysabri®) Efalizumab (Raptiva®) Éculizumab (Soliris®) IV	Bélimumab (Benlysta®) +SC Védolizumab (Entyvio®) Alemtuzumab (Lemtrada®) Ocrélizumab (Ocrévus®) IV
PD	- Muromonab CD3 (Orthoclone OKT3®) : IgG2a dirigé contre le CD3 des Ly. T (retrait : 2013) - Natalizumab (Tysabri®) : IgG1κ dirigé contre la sous-unité α4 des intégrines humaines (lymphocytes, monocytes, et PNE) - Efalizumab (Raptiva®) : IgG1κ dirigé contre la sous-unité CD11a du LFA-1 (antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire) (retrait : 2009) - Éculizumab (Soliris®) : IgG2/4κ dirigé contre la protéine C5 du complément - Bélimumab (Benlysta®) : IgG1λ spécifique dirigé contre la protéine BLyS - Védolizumab (Entyvio®) : IgG1κ dirigé contre la sous-unité α4β7 des intégrines (lymphocytes), - Alemtuzumab (Lemtrada®) : IgG1κ dirigé contre la glycoprotéine CD52 - Ocrélizumab (Ocrévus®) : IgG1 dirigé contre la glycoprotéine CD52	

PK	Risque faible d'interaction PK	
	Tmax (h)	<u>Na</u> : NA (IV) <u>Vé</u> : NA (IV) <u>Ec</u> : NA (IV) <u>Al</u> : NA (IV) <u>Bé</u> :
	Biodisponibilité (%)	<u>Na</u> : 100 % (IV) <u>Vé</u> : 100 % (IV) <u>Ec</u> : 100 % (IV) <u>Al</u> : 100 % (IV) <u>Bé</u> : 74 % (SC) <u>Oc</u> : 100 % (IV)
	Métabolisme/élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)
	Demi-vie terminale	<u>Na</u> : 16 j <u>Vé</u> : 25 j <u>Ec</u> : 11,3 j <u>Al</u> : 4 à 5 j <u>Bé</u> : 18,3 j <u>Oc</u> : 26 j
I	- Traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente/récurrente (monothérapie) : na + al + oc (SEP récurrente & primaire progressive) - Maladies hématologiques (hémoglobinurie paroxystique nocturne, SHU atypique) : éc - Atteintes auto-immunes neuromusculaires (myasthénie acquise généralisée) : éc - Lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps (en asso°) : bé - MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) : vé	
EI	- Immunisation/immunogénicité (hypersensibilité retardée et inefficacité) et autoimmunité (PTI, néphropathies, troubles thyroïdiens, cytopénies) - Réactions liées à l'injection et réactions immédiates - Infections (opportunistes + + +, réactivations, septicémies, LEMP) - Eruptions cutanées (réactions immédiates et retardées) - Troubles hépatiques (cytolyses hépatiques +) - Troubles rénaux (protéinurie, hématurie) - Atteintes hématologiques (cytopénies + +) - Exacerbation sévère de la maladie (SEP) - Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies) - Troubles neuro-psychiatriques (dépression, céphalées) - Tumeurs malignes (cutanées, lymphomes)	

■ IS AUTRES

	THALIDOMIDE (Thalidomide Celgène®) VO	LENALIDOMIDE (Revlimid®) VO	POMALIDOMIDE (Imnovid®) VO	PIRFENIDONE (Esbriet®) VO
PD	= propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et ± antitumorales ➔ inhibition de la production de TNF-α ➔ intervention sur les molécules de surface impliquées dans la migration des leucocytes ➔ activité anti-angiogénique	= propriétés anti-néoplasiques, anti-angiogéniques, pro-érythropoïétiques et immunomodulatrices	= effets cytotoxique, immunomodulateur et anti-proliférative	= propriétés anti-fibrotiques et anti-inflammatoires

PK		Thalidomide	Lénalidomide	Pomalidomide	Pirféridone
	Tmax	1 à 5 h	0,5 à 2 h	2 à 3 h	
	Biodisponibilité (%)	?	56 % (R) et 44 % (S)	73 %	Inc.
	Métabolisme/élimination	Hydrolyse non enzymatique	Peu métabolisé E° : rénale ++	Hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison ou d'une hydrolyse E° : rénale (75 %) et fécès (23 %)	CYP1A2 (+ CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1) E° : rénale ++
	Demi-vie terminale	5,5 à 7,3 h	3 h	9,5 h	2,4 h
I	myélome multiple (en association au melphalan et à la prednisone)	Sd myélodysplasique Lymphome à cellules du manteau			Fibrose pulmonaire idiopathique
		Myélome multiple (association avec la dexaméthasone)			
EI	- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...) - Eruptions cutanées (réactions immédiates et retardées) - Troubles digestifs (nausées et vomissements) - Atteintes rénales en cas d'atteinte pré-existante - Troubles psychiatriques (dépression, insomnie, ...) - Troubles du métabolisme (perte appétit) - Troubles respiratoires (toux) - Teratogénicité (thali +++)				

VI. AUTRES

	ANTIPALU	
	CHLOROQUINE CQ (Nivaquine®) VO	HYDROXYCHLOROQUINE HCQ (Plaquénil®) VO
PD	Mal connu : action anti-inflammatoire et antalgique	
PK	Tmax (h)	1 à 2
	Biodisponibilité (%)	NC
	Métabolisme	HCQ : FOIE par alkylation et glucuroconjugaison (réaction de phase II)
	ELIMINATION	RENALE (lente)
	Demi-vie terminale	40 jours (?)
CI	CQ + citalopram/escitalopram et dompéridone (Tb rythme ventriculaire)	
I	Polyarthrite rhumatoïde Lupus érythémateux (discoïde et systémique)	
	Traitement et prévention du paludisme	Arthrite idiopathique (pédiatrie)
EI	- Troubles oculaires (vision floue, photophobie, rétinopathies ± rév.) · dose-dpt - Troubles digestifs · fréquent - Eruptions cutanées (coloration peau/muq et toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell, PEAG) - Ototoxicité (vertiges, acouphènes ± surdité) - Troubles neurologiques (céphalées ++) - Agranulocytose/ Aplasies médullaires / Anémies hémolytiques en cas déficit G6PD rare - Myopathies rare - Cardiomyopathie et troubles du rythme (++ en cas de surdosage)	

	D-PENICILLAMINE (Trolovol®) VO						
PD	antirhumatismal d'action lente + chélateurs de métaux lourds						
PK	Risque d'allergie croisée avec les pénicillines et céphalosporines <table> <tr> <td>Tmax (h)</td><td>2h</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>50 à 70 %</td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td>6h</td></tr> </table>	Tmax (h)	2h	Biodisponibilité (%)	50 à 70 %	Demi-vie terminale	6h
Tmax (h)	2h						
Biodisponibilité (%)	50 à 70 %						
Demi-vie terminale	6h						
I	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Wilson Cystinurie Intoxication Pb						
EI	- Agranulocytose/ Aplasies médullaires / Thrombopénie - Eruptions cutanées - Troubles digestifs (N/V, douleurs abdo) - Myasthénie, polymyosite, lupus induit - Protéinurie - Affections respiratoires (syndrome des ongles jeunes, pneumopathie interstitielle)						

	SULFASALAZINE (Salazopyrine®)										
PD											
PK	<table> <tr> <td>Tmax (h)</td><td>NC</td></tr> <tr> <td>Biodisponibilité (%)</td><td>50 %</td></tr> <tr> <td>Métabolisme</td><td>BACTERIEN intestinal + FOIE par acétylation (sulfapyridine)</td></tr> <tr> <td>ELIMINATION</td><td>MIXTE</td></tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td><td>NC</td></tr> </table>	Tmax (h)	NC	Biodisponibilité (%)	50 %	Métabolisme	BACTERIEN intestinal + FOIE par acétylation (sulfapyridine)	ELIMINATION	MIXTE	Demi-vie terminale	NC
Tmax (h)	NC										
Biodisponibilité (%)	50 %										
Métabolisme	BACTERIEN intestinal + FOIE par acétylation (sulfapyridine)										
ELIMINATION	MIXTE										
Demi-vie terminale	NC										
I	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique										
EI	- Agranulocytose/ Aplasies médullaires / Anémies hémolytiques - Eruptions cutanées (coloration peau/muq et toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell, PEAG) - Acouphènes - Troubles digestifs (N/V, douleurs abdo) - Ictère - Affections respiratoires (toux -> pneumopathie interstitielle)										

VII. CONCLUSION

