

IMMUNOSUPPRESSEURS ET GLUCOCORTICOÏDES

(M.MIYARA)

I. CORTICOÏDES

Corticoïdes																																				
Introduction	- Dérivés synthétiques des hormones naturelles : cortisol et cortisone. • synthétisés par la couche fasciculée du cortex des glandes surrénales. - Rappel, le cortex des surrénales est constitué, de la plus externe à la plus interne, de : • La <i>couche glomérulée</i> (minéralocorticoïdes/aldostérone), • La <i>couche fasciculée</i> (glucocorticoïdes/cortisol). • La <i>couche réticulée</i> (androgènes). - La médullosurrénale sécrète de l'adrénaline. - Production nycthémérale de cortisol, avec un pic à 7-8h du matin.																																			
Historique	- 1855 : découverte du rôle indispensable des surrénales avec la maladie d'Addison (insuffisance surrénale lente en lien avec une destruction auto-immune des surrénales). - 1920 : La polyarthrite rhumatoïde (PR) considérée comme une maladie infectieuse. - 1929 : Hench décrit une amélioration de PR après un ictère (bilirubine composée de dérivés du cholestérol et du cortisol). - 1930 : description du cortex de la surrénale. - 1932 : description du syndrome de Cushing. - 1933 : extraction du cortisol à partir de glandes surrénales animales. - 1940-45 : recherche accéléré pendant la guerre. - 1949 : utilisation de cortisol dans la PR. - 1950 : prix Nobel de Hench, Kendall et Reichstein.																																			
Principaux corticoïdes	<table><tr><th>Principe actif</th><th>AAI</th><th>1/2-vie (h)</th><th>Spécialité</th></tr><tr><td>Cortisone</td><td>1</td><td>8-12</td><td>Cortisone°</td></tr><tr><td>Hydrocortisone</td><td>0.8</td><td>8-12</td><td>Hydrocortisone°</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td>4</td><td>12-36</td><td>Cortancyl°</td></tr><tr><td>Prednisolone</td><td>4</td><td>12-36</td><td>Solupred°</td></tr><tr><td>Méthyl-prednisolone</td><td>5</td><td>12-36</td><td>Medrol°, Solumedrol°</td></tr><tr><td>Dexamethasone</td><td>25</td><td>36-54</td><td>Soludecadron°, Dectancyl°</td></tr><tr><td>Bétaméthasone</td><td>25</td><td>36-54</td><td>Célestène°, Betnesol°</td></tr></table>				Principe actif	AAI	1/2-vie (h)	Spécialité	Cortisone	1	8-12	Cortisone°	Hydrocortisone	0.8	8-12	Hydrocortisone°	Prednisone	4	12-36	Cortancyl°	Prednisolone	4	12-36	Solupred°	Méthyl-prednisolone	5	12-36	Medrol°, Solumedrol°	Dexamethasone	25	36-54	Soludecadron°, Dectancyl°	Bétaméthasone	25	36-54	Célestène°, Betnesol°
Principe actif	AAI	1/2-vie (h)	Spécialité																																	
Cortisone	1	8-12	Cortisone°																																	
Hydrocortisone	0.8	8-12	Hydrocortisone°																																	
Prednisone	4	12-36	Cortancyl°																																	
Prednisolone	4	12-36	Solupred°																																	
Méthyl-prednisolone	5	12-36	Medrol°, Solumedrol°																																	
Dexamethasone	25	36-54	Soludecadron°, Dectancyl°																																	
Bétaméthasone	25	36-54	Célestène°, Betnesol°																																	
Activité immunologique	- Activité anti-inflammatoire • Inhibition des voies de synthèse des leucotriènes et de la prostaglandine. • Diminution de l'hyperperméabilité capillaire et de la vasodilatation. • Diminution du chimiotactisme. • Diminution de la prolifération fibroblastique. - Effet immunosuppresseur • Molécule lipophile : peut traverser la membrane cellulaire pour s'associer à son récepteur intracellulaire. • Inhibition de cytokines : IL-1, IL-2 et IFN. • Effet inhibiteur des fonctions Lc T CD4 et DC8, des Lc B et des DC. - Effet anti-allergique • Inhibition de l'effet des IgE et du relargage des médiateurs de l'allergie.																																			
Propriétés pharmacologiques	- Effet minéralocorticoïde → HTA, Na+, K+. - Freinage de l'axe hypophyso-surrénalien → insuffisance surrénalienne. - Effet glucocorticoïdes (hyperglycémiant) → DNID. - Catabolisme azoté → fonte musculaire. - Réserve calcique → ostéoporose. - Excitabilité → troubles de l'humeur.																																			

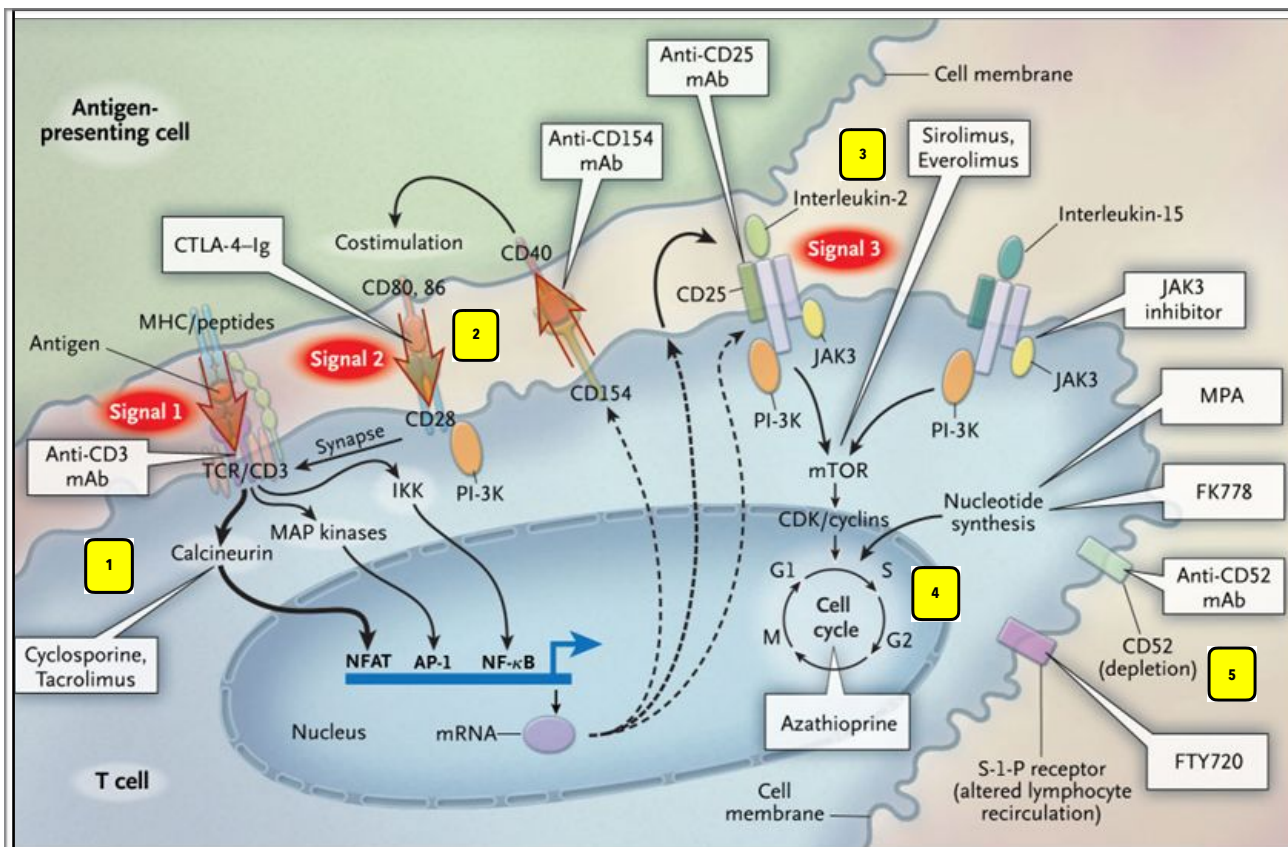
Corticothérapie prolongée	INITIATION	DECROISSANCE	SEVRAGE
	• Choix molécule • Posologie • Nb de prises • Voie d'administration • Terrain • Mesures préventives	• Tolérance • Efficacité • Corticodépendance • Observance	• Insuffisance corticotrope • Rechute
Voies d'administration	- Voie locale, à privilégier si possible car moins d'effets secondaires : • Articulations, séreuses, aérosols, oeil... - Voie orale, action systémique. - Voie intraveineuse, action systémique : • Bolus de méthylprednisolone (1g en 90min, nombre variable).		
Voie orale	- <u>Choix de la molécule</u> : • Prednisone = CORTANCYL® (cp de 1, 5 et 20mg) ← la référence. • Prednisolone = SOLUPRED® (cp de 5 et 20mg ; solution buvable 1mg), c'est bofbof car mauvaise biodisponibilité <i>PO</i> et variations inter- et intra-individuelles d'absorption. • Méthylprednisolone = MEDROL® (cp de 4 et 16mg). - <u>Nombre de prises</u> : fragmentation en 2 prises pour contrôler l'inflammation (maladie de Still, PR...).		
Bolus de solumédrol	- 1g x 3 jours de suite = 15 mg/kg/j. - Le matin si possible. - Précautions : • ECG tous les jours (risque de TSV). • Ionogramme (risque d'hypokaliémie). • Glycémie à jeûn. - Perfusion : B26 + 2g KCL/1, dans environ 1L. - Effets secondaires immédiats : • Exanthème. • Tachycardie. • Troubles du sommeil.		
Effets indésirables	APPAREIL		MANIFESTATIONS
	Métabolisme		Diabète Obésité facio-tronculaire Dyslipidémie Hypokaliémie / crampes Retard de croissance (enfant)
	Cardio-vasculaire		HTA Troubles du rythme (bolus) Augmentation du risque CV
	Infections		Pyogènes, virus, pneumocystose Anguillulose, Tuberculose
	Digestif		UGD, Perforations digestives (sigmoïde)
	Ostéo-musculaire		Ostéoporose Myopathie cortisonique Ostéonécrose aseptique
	Ophtalmique		Cataracte, glaucome
	Cutané		Acné, folliculite, vergetures, atrophie
	Neuro-psychiatrique		Insomnie, excitabilité, psychose aiguë
	Endocrinien		Cushing Insuffisance surrénale au sevrage

Mesures associées au traitement	EFFET SECONDAIRE	SURVEILLANCE	MESURE ASSOCIEE
	HTA	Mesure PA	Régime hyposodé +/- anti-HTA
	Diabète	Glycémie, HbA1c	Régime pauvre en sucre ADO +/- insuline
	Obésité	Poids	Régime hypocalorique
	Infections	Température Foyers infectieux	Vaccinations Prophylaxie (BK, pneumocystose, herpes) Déparasitage
	Hypokaliémie	Ionogramme sanguin	Diffu-K
	Ostéoporose	Densitométrie	Vitamine D, biphosphonates
	Dyslipidémie	Bilan lipidique	Statines, autres FdR CV
Prise en charge ostéoporose	- Risque dès les 6 premiers mois. - Risque de tassements vertébraux, de fractures... - Dépend de la dose et durée du traitement, même pour des doses < 10 mg/j. - <u>Traitement et prévention</u> : • Vitamine D (Uvedose). • Correction des apports calciques. • Dosage biphosphonates : ▸ CT > 7,5 mg/j sur durée > 3mois. ▸ T-score < -1,5. ▸ Effet rémanent (grossesse).		
Prise en charge diététique	- Pas de sucres d'absorption rapide. - Régime hypo- à normo-calcique en privilégiant les légumes et les protéines. - Régime sans sel uniquement en cas : • D'hypertension artérielle. • D'insuffisance cardiaque. • De syndrome néphrotique.		
Surveillance	- <u>Clinique</u> : • Syndrome de Cushing (obésité facio-tronculaire, larges vergetures pourpres, amyotrophie, peau fines, ecchymoses...) • Prise de poids. - <u>Hémogramme</u> : • Éosinopénie • Basopénie. • HLPNN (hyperleucocytose à PNN). • Hyperlymphocytose puis lymphopénie.		
Décroissance	- Après phase d'attaque de 4 à 6 semaines. - Baisse de 10% tous les 15 jours. - Palier éventuel à demi-dose. - Seuil « critique » à 5mg d'équivalent Prednisone (équivalent à la production journalière de cortisol chez sujet sain).		
Modalités de sevrage	- Risque d'insuffisance corticotrope. - Quand on arrive à une dose de 5mg d'équivalent Prednisone, passe à de l'Hydrocortisone 20-10-0 pendant 6 semaines. - <u>Test au synacthène 0,25mg à 8h</u> : • Prise d'ACTH de synthèse, pour stimuler les corticosurrénales. • Dosage du cortisol à H1. - Prendre OH-cortisone après le test en attendant le résultat. • Arrêt si et seulement si cortisolémie > 20 ng/mL à H1.		

II. IMMUNOSUPPRESSEURS

Introduction	
Indications	- Transplantations. - Maladies auto-immunes et inflammatoires.
Drogues	- Anti-prolifératives (cellules effectrices activées). - Induisant un déficit immunitaire. - Risques d'infections et de cancers. - Toxicité (ex de la ciclosporine).
Historique	- Historique de la greffe rénale. • 1960 : transplantation entre jumeaux monozygotes. • 1962 : azathioprine. • 1963 : azathioprine + corticoïdes. • 1970 : sérum anti-lymphocytaire. • Fin 1970 : ciclosporine. • 1987 : OKT-3 (anti-CD3). • 1994 : mycophénolate, tacrolimus. • 1997-98 : daclizumab, basiliximab (anti-CD25). • 1999 : rapamycine/sirolimus.
Activation des lymphocytes T	- Dépend de 3 signaux, à l'origine d'une prolifération lymphocytaire et d'une production de cytokines. 1) Reconnaissance spécifique de l'Ag avec TCR = synapse immunologique • Formation de la synapse immunologique entre le TCR du LT et le CMH de DC. • Regroupement des molécules de co-stimulation/co-inhibition. • Voie de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus s'opposent au signal calcique). 2) Molécules de co-stimulation = prolifération. • Molécules de co-stimulation activatrices ou inhibitrices. • Correspondent au CD28 et CD40L sur le LcT, et CD80/86 et CD40 sur la DC. • Sans CD28 : anergie. • Activation de voies de signalisation dont mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). • Expression des gènes du cycle cellulaire et de l'IL-2 et IL-2R. • Voie MAPK NFκB/AP1 (Ac monoclonaux). 3) Cytokines = prolifération et différenciation. • Action autocrine de l'IL-2 avec prolifération et expansion clonale. • Polarisation des Lc T CD4+ et acquisition d'un phénotype fonctionnel donné : dépend de l'environnement cytokinique (+++) du type de CPA (si DC alors Th1, si LcB plutôt Th2) et des PRR activés par la CPA. • Voie mTOR (rapamycine). - Les immunosuppresseurs vont bloquer ces signaux à différents niveaux ou interagir avec le cycle cellulaire.

Immunosuppresseurs		
Les plus utilisés	Méthotrexate (Novatrex®)	- Anti-métabolite (anti-folique). - Inhibe la dihydrofolate réductase.
	Léflunomide (Arava®)	- Immunomodulateur. - Inhibiteur de la synthèse des pyrimidines.
	Cyclophosphamide (Endoxan®)	- Alkylant.
	Azathioprine (Imurel®)	- Anti-prolifératif par blocage de la synthèse des purines (ADN/ARN)
	Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	- Anti-prolifératif par blocage de la synthèse des purines (inhibition IMPDH). - Sélective des lymphocytes.
	Ciclosporine (Neoral®)	- Inhibiteur de la calcineurine.



1

Inhibiteurs du signal 1 : les anti-calcineurines

Ciclosporine A (Anticalcineurine)

- Cible: CALCINEURINE
- Décapeptide cyclique lipophile, isolé en 1970 à partir d'un champignon :
 - *Trichoderma polysporum* ou *Tolypocladium inflatum* gams.
- Hautement spécifique des lymphocytes T.
- Inhibition de la translocation des facteurs de transcription activateurs (des fonction effectrices de Lc T) : NFAT, AP-1 et NF-κB
- **Diminue synthèse de cytokines** dont l'IL-2, l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-13, de l'IFNγ, du TNFα, du GM-CSF
- Diminue CD40L et le ligand de Fas.
- Les cytokines IL-10 et le TGFβ ne sont pas diminuées.
- TGFβ augmentée → prolifération fibroblastique et les lésions de fibrose.
- Métabolisation essentiellement hépatique (isoenzyme IIIA du **CYP450**)
- Interactions pharmacocinétiques avec inducteurs ou des substrats du CYP450.
 - inefficace en diminuant son taux sanguin (anti-tuberculeux, anti-convulsivants),
 - toxique en l'augmentant (certains inhibiteurs calciques, macrolides, antifongiques).
- Toxicité
 - **Vasculaire** (hypertension artérielle)
 - **Rénale** (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique).
- **Hyperlipidémie, hypertrophie gingivale** et l'**hyperpilosité** fréquents

Tacrolimus FK506 (Anticalcineurine)

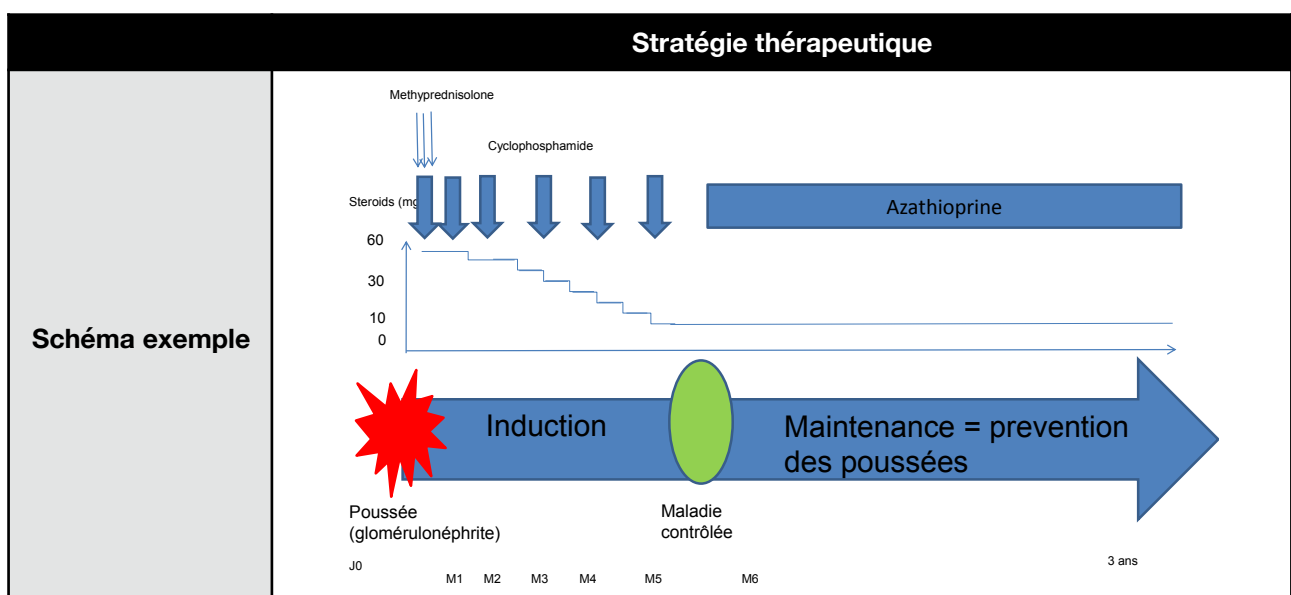
- **Macrolide** cyclique, isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukubensis*.
- Se fixe sur un récepteur intracellulaire, le FKBP-12 (FK binding protein 12kD),
- Métabolisé par le foie par le **CYP450 IIIA**
- Mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine.
- Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires bien que peut être **moins prononcés**.
- Pas d'hypertrophie gingivale ni d'hyperpilosité.
- Effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation

2	Inhibiteurs du <u>signal 2</u>
CTLA-4 Ig (Abatacept)	- Abatacept. - Se fixe à CD80/86, empêche l'interaction entre CD28 et CD80/86. - Protéine de fusion issue de l'association du gène de CTLA4 et du fragment Fc d'une IgG1 humaine. - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis. - Prévention du rejet de greffe de rein. - Belatacept • Substitution de deux acides aminés permet une liaison plus forte aux molécules CD80 et CD86.
3	Inhibiteurs du <u>signal 3</u>
Anti-IL2	- Anticorps monoclonaux. - Anti-récepteur de l'IL-2 : anti-CD25. - Basiliximab (chimérique). - Daclizumab (humanisé). - Non-lymphopéniants, bien tolérés.
Rapamycine = Sirolimus + Évérolimus	- Rapamycine car décrite chez les champignons de l'île de Pâques (Rapa nui). - Macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique : <i>Streptomyces hygroscopicus</i>. - Structure similaire à celle du Tacrolimus - Inhibiteur de la voie mTOR : • Se fixe aussi sur l'immunophiline FKBP12 • Cibles : deux kinases, TOR-1 et -2 (Targets Of Rapamycine) associées à la progression G1-S du cycle cellulaire. • Sa liaison à FKBP12 inhibe une S6 protéine kinase (p70S6K) essentielle à la phosphorylation ribosomale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cycline D. - Non spécifique des lymphocytes T → inhibition de la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales. - <u>Principaux effets secondaires</u> • Thrombopénie • Hyperlipidémie • Retard de cicatrisation, protéinurie, ulcérations buccales, acné, pneumonies, hypogonadisme. - <u>Évérolimus = dérivé de la rapamycine</u> • Développé pour une meilleure biodisponibilité. • Propriétés immunosuppressives et effets secondaires superposables. • Molécule de référence dans la prévention de rejet de greffe hépatique. • Potentielle action anti-néoplasique • Pourraient avoir des effets protecteurs vasculaires. • Utilisés comme principes actifs de stents artériels.
4	Inhibiteurs du cycle cellulaire (anti-métabolites)
Léflunomide	- Inhibiteur des bases pyrimidiques. - Effet anti-métabolite et immunomodulateur. - Inhibiteur de la dihydro-orotique acide déshydrogénase (DHODH), enzyme clé de la synthèse de novo des pyrimidines. - Prodrogue. - Inhibe réponse T, B et glycosylation de molécules d'adhérence. - Traitement de polyarthrite rhumatoïde, SEP. - Toxicité hépatique. - Pas utilisé dans les transplantations.

Azathioprine	- Inhibiteur des bases puriques. • Imidazolé de synthèse, transformé en 6-mercaptopurine (6- MP) puis en 6-thio-inosine monophosphate (6-thio-MP). • Incorporé dans les acides nucléiques, produit des cassures chromosomiques. - Interfère avec l'action d'enzymes des voies de la synthèse des purines de novo et de sauvetage. - Inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des B activés en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine. - <u>Toxicité</u> • Médullaire (leucopénie) ++ • Hépatique. - Surveillance des enzymes hépatiques et adaptation posologique selon la NFS.
Mycophénolate mofétil	- Inhibiteur des bases puriques. • Ester d'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre <i>Penicillium</i>. • MPA : inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'Inosine Monophosphate Dehydrogenase (IMPDH), enzyme clé de la synthèse <i>de novo</i> des purines, qui catabolise la transformation d'inosine monophosphate en guanosine monophosphate. • Inhibe préférentiellement l'activité de l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimé sélectivement dans les lymphocytes activés. - Déplétion spécifiquement lymphocytaire (exclusivement dépendants de cette voie de synthèse <i>de novo</i>) - Effet antiprolifératif (T mais aussi B). - Inhibition de la formation d'anticorps, de la glycosylation des molécules d'adhérence et de la prolifération des cellules musculaires lisses. - <u>Effets secondaires</u> • digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), • hépatiques • hématologiques - Traitement de référence du lupus érythémateux disséminé.
Méthotrexate	- Antifolique • Inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase (DHFR) qui régule la synthèse de l'ADN. • Risque d'insuffisance médullaire (rôle des follets dans l'hématopoïèse), supplémentation en folates. - Action antiproliférative T et B • Inhibe la synthèse des purines et induit l'apoptose des lymphocytes activés. - Action anti-inflammatoire • Inhibe la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'ac arachidonique. - Voie intraveineuse dans les greffes de CSH. - Elimination rénale contre-indique son utilisation en cas d'insuffisance rénale. - Faible dose : traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde - Surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique.
Cyclophosphamide	- Alkylant, dérivé des moutardes à l'azote • Se fixe par son radical alcoyl sur l'ADN, bloque le cycle cellulaire en phase G2. • Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés. • Dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique. - Action antiproliférative : lymphocytes T, B, production d'anticorps → Maladies auto-immunes et vascularites. - Transformé par le CYP450 hépatique en métabolites actifs (4-kétocyclophosphamide et carboxyphosphamide) - Éliminés par voie urinaire (toxicité vésicale, utiliser Mesna) - Effets secondaires leucopénie, intolérance digestive, alopecie, aménorrhée, cystite hémorragique.

5	Destruction lymphocytaire
Anti-thymocytes globulines (ATG) ou Sérum antilymphocytaire	- Agent lymphopéniant : détruire et/ou d'inhiber les lymphocytes T sanguins. - Anticorps anti-lymphocytes. • Peuvent être polyclonaux, produits chez le lapin le cheval (on parle d'Anti-Thymocytes Globulines ou ATG) • Activent le complément. - <u>Deux périodes d'intolérance</u> • 72 premières heures : «lympholyse» +/- activation lymphocytaire non spécifique → libération de cytokines (TNFα) → fièvre +/- urticaire. • Maladie sérique: 7e et le 11e jour, fièvre élevée supérieure à 39°C, mal supportée, urticaire fixe, arthralgies, protéinurie et hypocomplémentémie. immunisation contre protéines hétérologues animales → interruption du traitement +/- bolus de corticoïdes. s'observe rarement lorsque la durée du traitement est inférieure à 5 jours. - On a aussi l'OKT-3 (anti-CD3 murin), qui présente beaucoup moins d'effet indésirables.
Alemtuzumab - Camapath 1	- Déplétion lymphocytaire massive. - Anticorps monoclonaux anti-CD52, présent sur quasiment tous les leucocytes. • Immunodépresseion profonde avec risque d'infections gravissimes. - Efficacité comparable à celle des ATG dans la prévention du rejet aigu cellulaire de greffe d'organe - N'a actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette - Utilisé en greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Rituximab	- Déplétion massive des lymphocytes B. - Anticorps humanisé anti-CD20. - <u>Traitement</u> • des lymphomes non hodgkiniens et des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation CD20+, • des rejets aigus humoraux en association avec les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intra- veineuses • de maladies auto-immunes (lupus systémique, myasthénie, pemphigus, purpura thrombopénique idiopathique). - Vérification de l'efficacité du rituximab sur le nombre de lymphocytes B sanguins CD19+

III.STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES



Etapes	- Induction. - Maintenance pré-adaptative. - Maintenance post-adaptative.
Induction	- 1ère semaine • Anticorps polyclonaux anti-T chez les patients à haut risque immunologique ou des anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-2 chez les patients à faible risque. • Trithérapie : inhibiteur de la calcineurine + anti-prolifératif + corticoïdes.
Maintenance pré-adaptative	- 3 à 6 mois. • Doses « pleines » ▸ d'inhibiteurs de la calcineurine ▸ et d'anti-prolifératifs, • Dose quotidienne plus faible de corticoïdes. - Risque de survenue d'un rejet aigu cellulaire maximal (95 % des rejets aigus). - Incidence de survenue de rejet 10 à 15 % au cours de la première année, - La majorité des rejets sont réversibles avec des bolus de corticoïdes. - Risque de survenue d'infections opportunistes : <i>Pneumocystis jiroveci</i> et CMV → traitement préventif systématique.
Maintenance post-adaptative	- Après le 6ème mois. • Diminution de l'immunosuppression à long terme. • Réduction des doses d'anti-calcineuriniqes. • Arrêt des corticoïdes.

Conclusion

- Traitements efficaces
- Choix des traitements guidés par
 - Les modalités évolutives des maladies
 - Mécanismes d'activation des cellules de l'immunité