

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire / IMMUNOLOGIE APPROFONDIE

**Thème : Pharmacologie et indications thérapeutiques des
médicaments immunosuppresseurs**

Présenté par :

Kribes Amina

Devant le jury composé de :

Président :	Hemici	Ahmed	M.A.A	Université de Guelma
Examineur :	Boumaaza	Awatef	M.A.A	Université de Guelma
Encadreur :	Djebir	Somia	M.A.A	Université de Guelma

Juin 2014

Remerciement

A Hemici Ahmed, président du Jury

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et qui m'a beaucoup aidé durant cette période. Trouve ici toute ma reconnaissance.

A Djebir Somia, directeur de thèse

Merci pour ta simplicité et ta grande gentillesse. Merci pour tout ce que tu m'as appris et apporté sur ces 6 mois.

Un grand merci pour avoir initié ce projet, pour m'avoir permis de faire ce mémoire avec vous et j'espère que l'on aura l'occasion de travailler à nouveau ensemble.

A Boumaaza Awataf, membre du jury :

Merci d'avoir accepté de lire et de juger mon travail.

Avec mes sincères remerciements.

Sommaire

Liste des figures

Introduction.....01

Chapitre 01: Généralité

1-	Définition.....	02
2-	Place des immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire.....	02
3-	Classification des immunosuppresseurs actuels en fonction de leur mode d'action.....	06
III-1	Les immunosuppresseurs chimiques.....	07
III-2	Les immunosuppresseurs biologiques représentés par des anticorps monoclonaux dirigés contre des cibles essentiels pour la réponse immunitaire.....	08

Chapitre 02 : Les immunosuppresseurs chimiques

I-	Corticoïdes.....	09
I-1	La structure	09
I-2	Le mécanisme d'action	11
I-3	La pharmacocinétique.....	12
I-4	Les Indications.....	12
I-5	Les contre-indication des corticoïdes.....	14
I-6	Les effets secondaires.....	16
II-	Les inhibiteurs de la calcineurine.....	16
II-1	La ciclosporine A.....	16
II-1-1	La structure	17
II-1-2	Le mécanisme d'action	18

II-1-3	La pharmacocinétique.....	19
II-1-4	Les indications.....	19
II-1-5	Les contres indication.....	20
II-1-6	Les effets secondaires.....	20
II-2	Le tacrolimus.....	21
II-2-1	La structure	21
II-2-2	Le mécanisme d'action	21
II-2-3	La pharmacocinétique.....	22
II-2-4	Les indications.....	22
II-2-5	Les contres indication.....	23
II-2-6	Les effets secondaires.....	23
II-2-7	La posologie.....	24
II-2-8	Les effets secondaires des inhibiteurs de la calcineurine.....	24
III-	Les inhibiteur de m TOR : sirolimus et évérolimus.....	25
III-1	La structure des inhibiteurs de m TOR.....	27
III-1-1	La structure de sirolimus.....	27
III-1-2	La structure d'évérolimus.....	27
III-2	Le mécanisme d'action	28
III-3	La pharmacocinétique	29
III-4	Les indications des inhibiteurs	29
III-4-1	Les indications de sirolimus.....	29
III-4-2	Les indications d'évérolimus.....	29
III-5	Les contres indications des inhibiteurs	30
III-6	Les effets secondaires	30

III-7	La posologie des inhibiteurs	30
IV-	Les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques.....	31
IV-1	L'azathioprine.....	31
IV-1-1	La structure	32
IV-1-2	Le mécanisme d'action.....	32
IV-1-3	La pharmacocinétique.....	33
IV-1-4	Les indications	34
IV-1-5	Les contres indication	34
IV-1-6	Les effets secondaires	34
IV-1-7	La posologie.....	36
IV-2	Les inhibiteurs de mycophenolate mofétil.....	37
IV-2-1	La structure.....	37
IV-2-2	Le mécanisme	37
IV-2-3	La pharmacocinétique.....	38
IV-2-4	Les indications	39
IV-2-5	Les contres indication	39
IV-2-5	Les effets secondaires.....	39
IV-2-6	La posologie.....	40
IV-3	Les inhibiteurs des bases pyrimidiques : Le léflunomide	40
IV-3-1	Le léflunomide.....	40
IV-3-2	La structure	40
IV-3-3	Le mécanisme d'action.....	41
IV-3-4	La pharmacocinétique.....	42

IV-3-5	Les indications	42
IV-3-6	Les contres indication	42
IV-3-7	Les effets secondaire	43
IV-3-8	La posologie.....	43

Chapitre IV : Les immunosuppresseurs Biologiques

I-	La justification de l'immunisation des anticorps monoclonaux.....	45
I-1	L'immunisation.....	45
I-2	Les conséquences cliniques de l'immunisation.....	46
II-	Les agents déplétants.....	47
II-1	Les anticorps polyclonaux anti lymphocytaires.....	47
II-1-1	La classification des immunoglobulines anti lymphocytair.....	47
II-1-1-1	L'immunoglobuline anti thymocytes humain d'origine Lapin.....	48
II-1-1-2	L'immunoglobuline anti thymocytes humain d'origine equine.....	48
II-1-2	Le mécanisme d'action.....	48
II-1-3	La pharmacocinétique.....	49
II-1-4	Les indications.....	49
II-1-5	Les contres indication.....	49
II-1-6	Le mode d'administration.....	50
II-1-7	Les effets secondaires.....	50

II-2	Les anticorps anti CD20 (rituximab®).....	51
II-2-1	Le mécanisme d'action.....	51
II-2-2	La pharmacocinétique.....	52
II-2-3	Les indications.....	52
II-2-4	Effets secondaires.....	53
II-3	Anticorps anti-CD52 (alemtumuzab).....	54
II-3-1	Le mécanisme d'action	54
II-3-2	La pharmacocinétique.....	54
II-3-3	Les indications.....	54
II-3-4	Les contres indication.....	55
II-3-5	Les effets secondaire.....	55
III-	Anticorps non déplétants.....	55
III-1	Anticorps anti-CD3 Muromonab, OKT3 (Orthoclone®).....	56
III-1-1	Le mécanisme d'action.....	56
III-1-2	La pharmacocinétique.....	56
III-1-3	Les indications.....	56
III-1-4	Les contre-indications.....	56
III-1-5	Les effets secondaires.....	57
III- 2	Les anticorps anti- le récepteur de l'IL-2 (anti-CD25).....	58
III-2-1	Le mécanisme d'action.....	58
III-2-2	Les indications.....	59

III-2-3 Les contre-indications.....	59
III-2-4 Les effets secondaires.....	59
Conclusion.....	61
Bibliographie.....	62
Résumé	
Abstract	
الملخص	

Liste des figures

Figure 01 : Trois signaux d'activation lymphocytaire T.....	03
Figure 02 : Places des immunosuppresseurs au cours de la réponse immunitaire.....	06
Figure 03 : La modification structurelles par mettant d'obtenir des glucocorticoïdes.....	10
Figure 04 : Deux structure chimique des glucocorticoïdes.....	11
Figure 05 : Formule développée de la ciclosporine A.....	18
Figure 06 : Structure chimique du tacrolimus.....	21
Figure 07 : Formule développée de sirolimus.....	27
Figure 08 : Formule développée d'évérolimus.....	28
Figure 09 : Formule développée de l'Azathioprine.....	32
Figure 10 : Formule développée de MMF.....	37
Figure 11 : Structure chimique de léflunomide et de son métabolisme.....	41

Introduction

Introduction :

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie [01]. L'ensemble de cellules, d'organes et de molécules disséminés dans l'organisme, constituant le tissu lymphoïde qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire [02].

Cependant, dans quelques contextes médicales, les réponses immunitaires de l'organisme sont exagérées (les allergies) ou inappropriées (le rejet des greffes, les maladies auto-immunes) ; ces cas nécessitent la diminution de l'intensité ou la suppression des mécanismes immunitaires pour assurer la survie du patients et améliorer leur qualité de vie. La découverte et l'application clinique de drogues immunosuppressives ont, dans la deuxième moitié du XXe siècle, autorisé le développement des greffes d'organes et de cellules mais aussi permis le contrôle des cas d'hypersensibilités et de certaines maladies auto-immunes.

On peut noter qu'il existe quatre catégories de traitements immunodépresseurs. Tout d'abord nous avons les traitements chimiques (depuis les corticoïdes jusqu'à la ciclosporine A, en passant par les drogues anti-métaboliques). Puis nous avons les traitements physiques (échanges plasmatiques et irradiations).

Il y a également les traitements chirurgicaux (thymectomie, ablation de la rate et canulation du canal thoracique pour diminuer le volume de lymphe). Pour finir, les traitements immunobiologiques (sérum anti-lymphocytes et anticorps monoclonaux contre une catégorie de lymphocytes, ou contre une substance produite par ces lymphocytes (comme les interleukines, l'interféron ou le TNF- α) [03].

La problématique :

Dans le présent travail nous nous intéressons qu'aux médicaments immunosuppressifs ; chimiques et immunobiologiques, pour les quel on a consacré tout un chapitre chacun, pour mieux illustrer leurs propriétés pharmacologiques, mode d'action et indications thérapeutiques.

Chapitre I : Généralité

I- Définition :

Les immunosuppresseurs ou immunodépresseurs sont des médicaments qui réduisent ou bloquent les réactions immunitaires de l'organisme [04], ils sont prescrits essentiellement dans le dessein de limiter les phénomènes de rejet, dans les maladies auto-immunes, et dans l'hypersensibilité [05]. Les effets secondaires de ces médicaments sont sérieux et peuvent même limiter leur utilisation dans certains cas.

En plus de la toxicité individuelle de quelques immunosuppresseurs (néphrotoxicité, hépatotoxicité), l'ensemble de ces médicaments diminuent les défenses de l'organisme vis-à-vis des infections et peuvent faciliter le développement de certaines tumeurs [06].

Les immunosuppresseurs sont apparus dans l'arène clinique au cours des ultimes années du second millénaire. Certains correspondent à des drogues inhibiteurs de la calcineurine (le tacrolimus et la cyclosporine A), ou encore le mycophénolate mofétil (MMF) et l'azathioprine (AZA) qui sont des inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire.

D'autres possèdent un mécanisme d'action véritablement nouveau, comme le sirolimus qui inhibe la prolifération cellulaire induite par de nombreux facteurs de croissance, et les anticorps antirécepteur à l'interleukine-2, qui bloquent la prolifération lymphocytaire induite par cette cytokine. Ces nouvelles drogues, associées à celles disponibles jusqu'alors (cyclosporine, azathioprine, stéroïdes, ATG et OKT3) ont permis d'évaluer de nouvelles stratégies d'immunosuppression ayant pour but principal soit de réduire ou de limiter les effets secondaires parfois considérables des inhibiteurs de la calcineurine ou des stéroïdes (Eliane et Billaud, 2009).

II- La place des immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire :

Les détails de la réponse immune sont présentés dans la première partie de ce travail, il convient cependant d'en rappeler quelques notions puisque ces mécanismes vont expliquer l'action des traitements immunosuppresseurs utilisés [07].

La quasi-totalité de l'arsenal thérapeutique immunosuppresseur cible la réponse adaptative dirigée contre les allo antigènes du greffon et dont le lymphocyte T représente la clef de voûte : les lymphocytes T CD8+ sont les effecteurs des réponses cellulaires cytotoxiques tandis que les lymphocytes T CD4+ apportent une aide indispensable à l'initiation des réponses humorales [08].

La (Fig.1) ci-dessous présente les bases moléculaires de l'activation lymphocytaire.

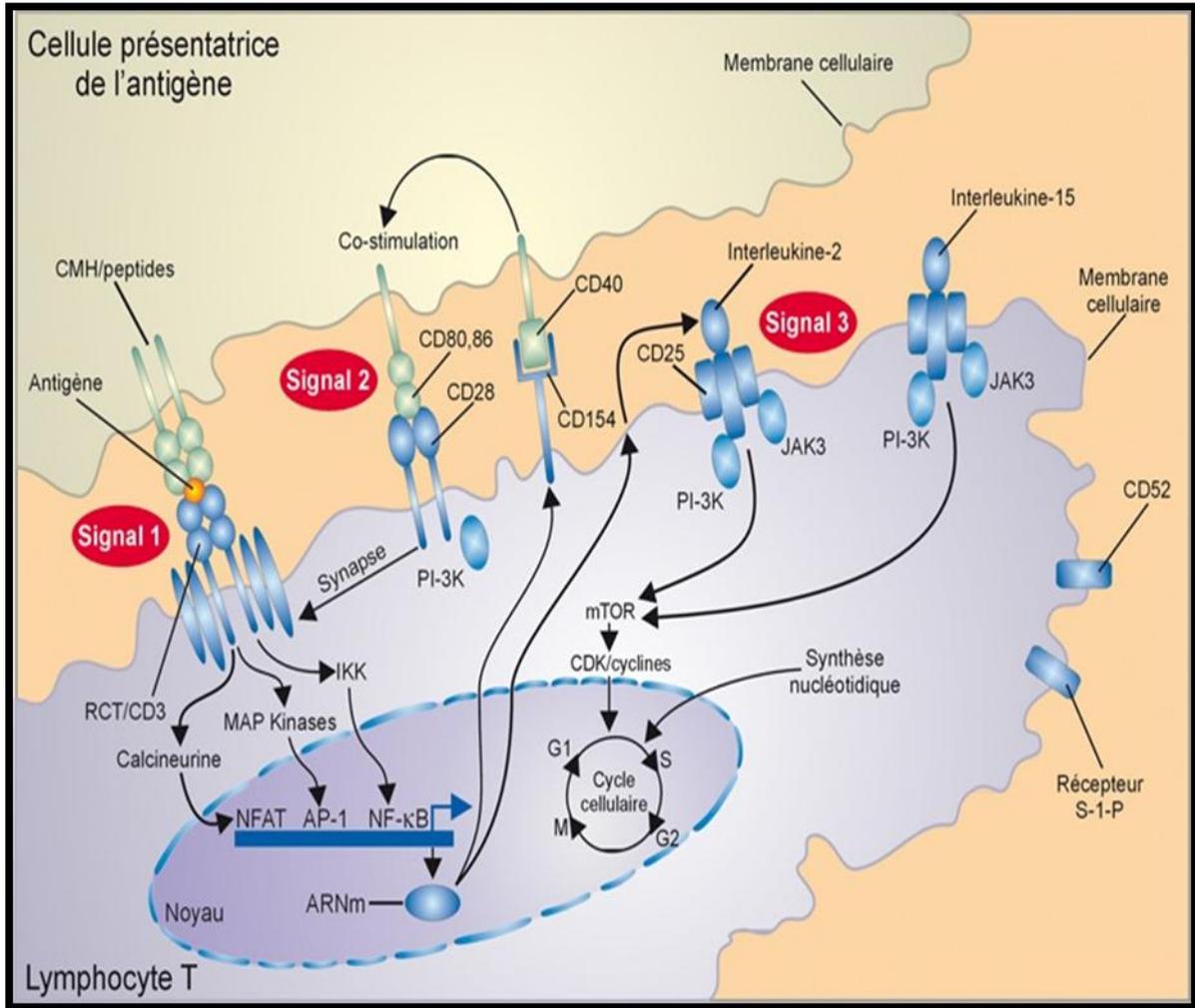


Figure 01 : Trois signaux d'activation lymphocytaire T (Hallorana *et al*, 2008).

AP-1 : activating protein-1 ; CDK : cyclin-dependent kinase ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; IKK : κ B kinase ; JAK3 : Janus kinase 3; mTOR: mammalian-target-of-rapamycin ; NFAT : nuclear factor of activated T cells ; NF- κ B : nuclear factor- κ B ; PI-3K: phosphoinositide-3-kinase ; RCT : récepteur de la cellule T ; S-1-P :sphingosine-1-phosphate

Signal 1 : consiste en la reconnaissance par le récepteur spécifique (RCT) présent sur la surface du clone lymphocytaire, du complexe HLA et du peptide porté par la cellule présentatrice d'antigène (CPA).

L'oligomérisation des RCT aboutit à la déphosphorylation de deux tyrosines kinases, Fyn et Lck. Ces deux tyrosine kinases initient une cascade de phosphorylations activant la phospholipase $C\gamma$ qui dégrade le phosphatidylinositol 6,5 phosphate en inositol triphosphate (IP3) et en diacylglycérol. L'augmentation de l'IP3 intra-cytoplasmique provoque la libération du calcium stocké dans le réticulum endoplasmique (**Olivier, 2006**).

L'augmentation du calcium intracellulaire active un ensemble de protéines notamment une phosphatase : La calcineurine qui activée agit en déphosphorylant le facteur de transcription NF-AT (Nuclear Factor of Activated T cell) qui peut alors migrer vers le noyau. Simultanément, le diacylglycérol active la protéine kinase C (PKC) [09] une sérine thréonine kinase qui agit sur de nombreux substrats, en particulier I κ B associée dans le cytoplasme au facteur de transcription NF- κ B sous forme d'un complexe inactif [07].

La phosphorylation d'I κ B entraîne son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome, libérant NF- κ B qui migre alors vers le noyau. L'activation de la PKC entraîne également la synthèse de novo des produits des proto-oncogènes c-fos et c-jun qui s'associent pour constituer le facteur de transcription AP-1. NF-AT, NF- κ B et AP-1 se fixent aux séquences régulatrices situées en 5' du promoteur de différents gènes notamment ceux qui codent pour l'interleukine 2 (IL-2) et la chaîne α du récepteur à l'IL-2 (CD25) (**Olivier, 2006**).

Cette dernière, en s'associant aux chaînes β et γ d'expression constitutive, lui confère une très haute affinité pour l'IL-2 [02].

Signal 2 : (Co-stimulation) est indispensable à la mise en place complète du programme d'activation lymphocytaire. En l'absence de co-stimulation, le signal 1 conduit à un état d'anergie lymphocytaire. Le décryptage des voies de co-stimulation fait actuellement l'objet de recherches intensives. En plus de la première voie identifiée (CD28/CD80, CD86), de très nombreuses autres interactions existent entre ligands et récepteurs, exprimés au niveau des CPA d'une part et des lymphocytes T d'autre part, régulant de façon positive ou négative la réponse immune (**Lévy et al., 2008**).

Les couples de ligands aux interactions positives suivants sont ainsi déjà définis : CD40L/CD40, CD2/LFA3, ICOS/ICOL, OX40/OX40L, CD27/CD70, 4-1BB/4-1BBL.

Le principal couple de ligand/récepteur ayant un effet inhibiteur de l'activation lymphocytaire et permettant de contrôler l'amplification de la réponse immune est le couple CD28/CTLA4. Finalement, ce « signal 2 », qui correspond plutôt à l'intégration de nombreux signaux, va déterminer la nature du programme biologique mis en place par le lymphocyte (activation versus anergie, polarisation...) (Lévy *et al.*, 2008).

La conjonction des signaux 1 et 2 permet au lymphocyte de passer de la phase G0 (repos) à la phase G1 (transformation lymphoblastique) au cours de laquelle un grand nombre de gènes sont transcrits (notamment ceux de l'IL-2 et du CD25) [09].

Signal 3 : Est initié par l'IL-2, un facteur de croissance des lymphocytes T ; agissant de manière autocrine et paracrine, l'IL-2 se fixe sur son récepteur de haute affinité et transmet un signal via mTOR (mammalian Target of Rapamycin) responsable de la progression en phase S du cycle cellulaire. C'est au cours de la phase S que commence la réplication de l'ADN qui culmine en phase G2. Cette réplication, prélude indispensable à la division cellulaire, nécessite la synthèse des bases puriques et pyrimidiques [02]

L'IL-2 n'est pas le seul facteur de prolifération du lymphocyte T. D'autres cytokines dont les récepteurs appartiennent à la même famille peuvent également être impliquées [10]. Il s'agit de l'IL-15, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-21 et l'IL-4. Les interleukines de la famille de l'IL-2 se fixent sur leurs récepteurs hétérodimériques et leur fixation permet le rapprochement des chaînes du récepteur, non liées de manière covalente [09].

Les chaînes de ces récepteurs sont associées dans leur partie intracellulaire aux protéines kinases de la famille JAK. La liaison de la cytokine à son récepteur initie ainsi le rapprochement des kinases JAK associées aux chaînes du récepteur qui s'activent par transphosphorylation. Cette activation des kinases JAK est l'élément initiateur de la transduction du signal du récepteur [02].

III- La classification des immunosuppresseurs :

On peut classer les immunosuppresseurs actuels en fonction de leur mode d'action et la phase de la réponse immune ciblée par leur mécanisme d'action (fig.2) et de leur effet sur les populations lymphocytaires (déplétants ou non déplétants)[07].

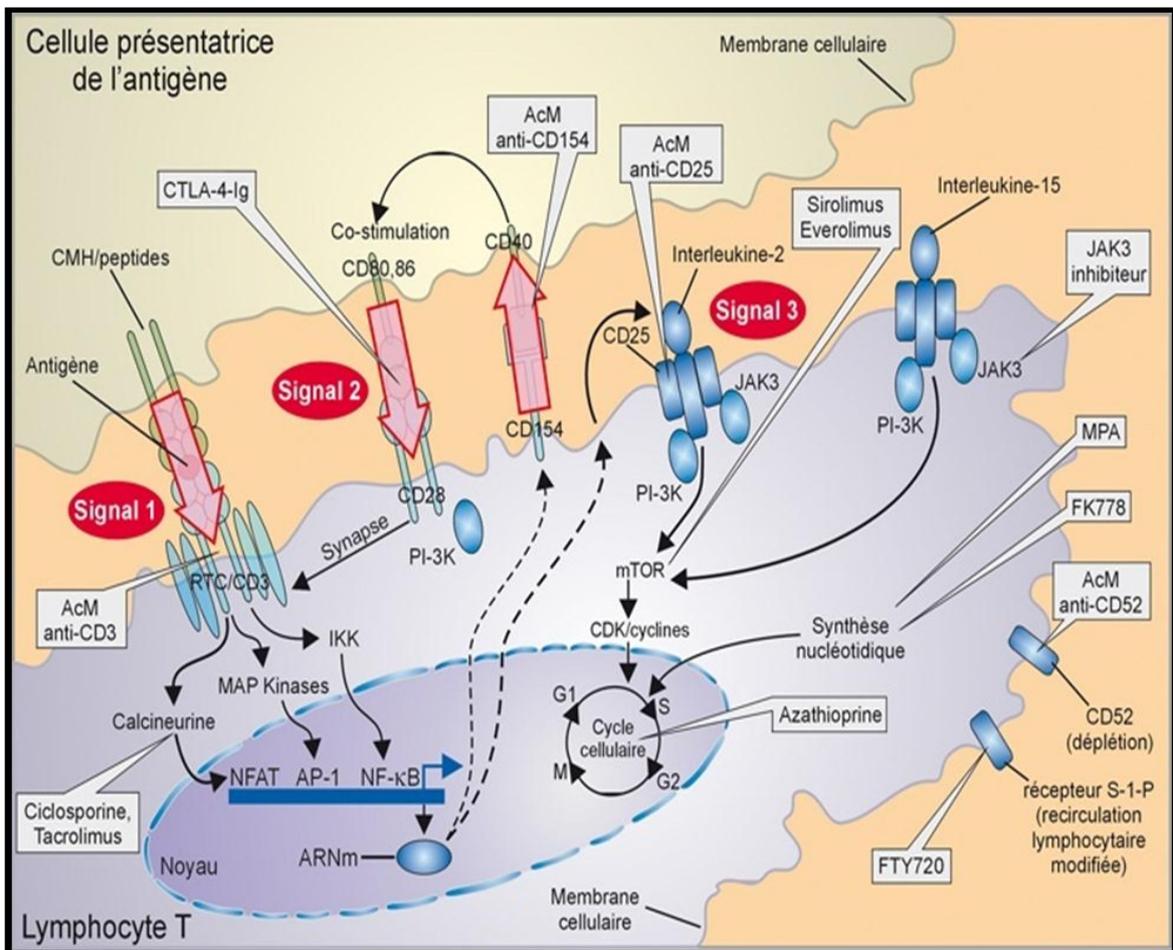


Figure 02 : Place des immunosuppresseurs au cours de la réponse immunitaire

(Hallorana *et al*, 2008).

AP-1 : activation protein-1 ; CDK : cyclin-dependent kinase ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; IKK : IκBkinase; JAK3 : Janus kinase 3 ; mTOR : mammalian-target-of-rapamycin ; NFAT : nuclear factor of activated T cells ; NF-κβ : nuclear factor-κβ ; PI-3K : phosphoinositide-3-kinase ; RCT : récepteur de la cellule T ; S-1-P : sphingosine-1-phosphate[01].

1. Inhibiteurs du 1er signal: Les anticalcineurines (La ciclosporine, Le Tacrolimus).
2. Inhibiteurs du signal 2 de costimulation : Les corticoïdes
3. Inhibiteurs des effets prolifératifs induits par l'IL-2 : Inhibent le signal 3 de progression du cycle cellulaire (Sirolimus, Evérolimus, Anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne α du R IL-2) (Lévy *et al.*, 2008).
4. Inhibiteurs de la synthèse d'ADN : Inhibiteurs de synthèse des bases puriques (Azathioprine, Mycophénolatemofétil) et les inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques (léflunomide).
5. Autres immunosuppresseurs: Ac anti-lymphocytaires, sérums polyclonaux obtenus par immunisation du cheval (LYMPHOGLOBINE) ou du lapin (THYMOGLOBULINE), AcMo murin anti-CD3 (Muromomab-CD3, ORTHOCLONE, OKT3)[02].

Ces différents agents immunosuppresseurs peuvent être répartis en deux grands groupes feront plutôt les deux chapitres de ce trait :

- **Le premier groupe :** Les immunosuppresseurs chimiques.

I- Corticoïdes.

II-Inhibiteurs de la calcineurine :

- II-1 Ciclosporine.
- II-2 Tacrolimus.

III- Inhibiteurs de mTOR :

- III-1 Sirolimus.
- III-2 Evérolimus.

IV-Inhibiteurs de la synthèse des bases puriques.

- IV-1 Azathioprine.
- IV-2 Le mycophénolatemofétil (MMF).

V-Inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques : léflunomide

- **Le deuxième groupe** : Les immunosuppresseurs biologiques, représentés par des anticorps monoclonaux dirigés contre des cibles essentiels pour la réponse immunitaire.

I- La justification de l'humanisation des anticorps monoclonaux.

- I-1 L'immunisation.
- I-2 Les conséquences cliniques de l'immunisation.

II- Les agents déplétants.

- II-1 Les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires.
- II-1-1 La classification des Immunoglobulines anti-lymphocytaires.
- II-1-1-1 L'immunoglobuline anti-thymocyte humain d'origine lapine.
- II-1-1-2 L'immunoglobuline anti-thymocyte humain d'origine équine.
- II-2 Les anticorps anti-CD20 (rituximab®).
- II-3 Anticorps anti-CD52 (alemtuzumab).

III- Anticorps non déplétants.

- III-1 Anticorps anti-CD3 Muromonab, OKT3 (Orthoclone®).
- III-2 Anticorps anti- le récepteur de l'IL-2 (anti-CD25) [07].

Chapitre II : Les immunosuppresseurs chimiques

I- Les corticoïdes :

En 1935, KENDALL aux USA a isolé la cortisone et en 1936 on fait des extraits d'hormone normalement synthétisée par les glandes surrénales de porc sont utilisés dans le traitement de la maladie d'Addison.

Les cortisones sont utilisés comme anti-inflammatoires, anti-œdémateux et comme immunosuppresseurs, les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes ont été exploitées depuis les années 1950 puis, dans les années qui suivirent, leurs propriétés immunosuppressives ont été exploitées dans le domaine de la transplantation d'organes et de traitement des maladies auto-immunes [11].

I-1 La structure :

Tous les corticoïdes de synthèse dérivent des hormones naturelles : cortisone (forme inactive) et hydrocortisone (ou cortisol). Les différentes modifications structurales des corticoïdes ont permis d'obtenir un pouvoir anti-inflammatoire plus grand, mais cet effet anti-inflammatoire n'a jamais pu être dissocié des effets métaboliques et de la freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [12].

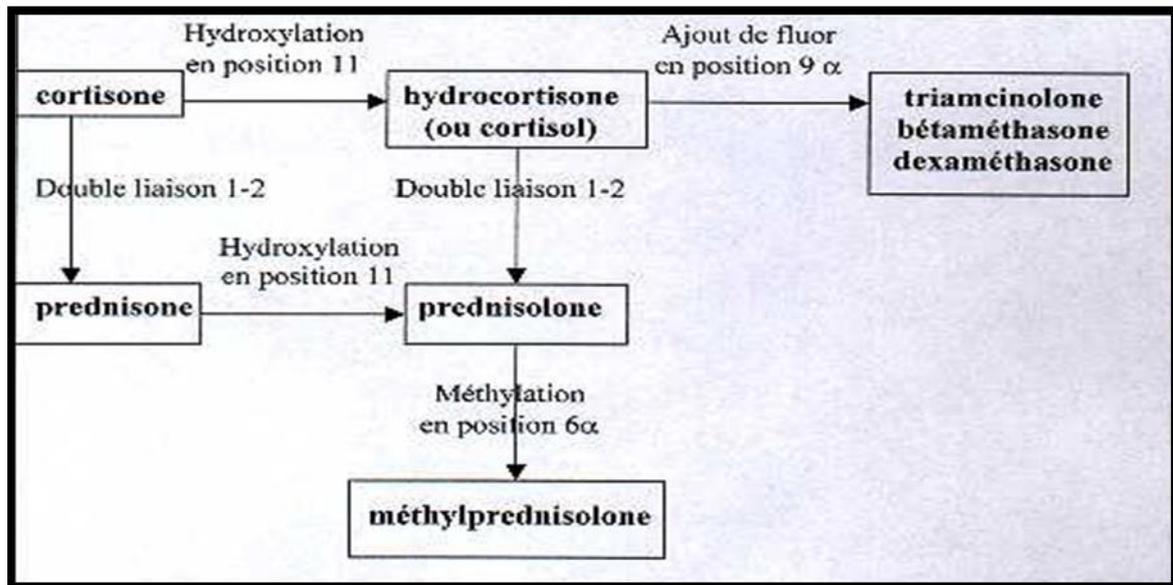


Figure 03: La modification structurelles permettant d'obtenir des glucocorticoïdes [13].

- La double liaison 1-2 accroît l'activité anti-inflammatoire et diminue la rétention sodée.
- La prednisone est transformée en produit actif (prednisolone) par hydroxylation hépatique.
- La méthylation en position 6α de la prednisolone (méthylprednisolone) améliore l'activité anti-inflammatoire et réduit le pouvoir rétentionnel (par rapport à la prednisolone).
- L'ajout de la molécule de fluor en position 9α augmente toutes les activités des corticoïdes : pouvoir anti-inflammatoire et pouvoir freinateur très augmentés [13].

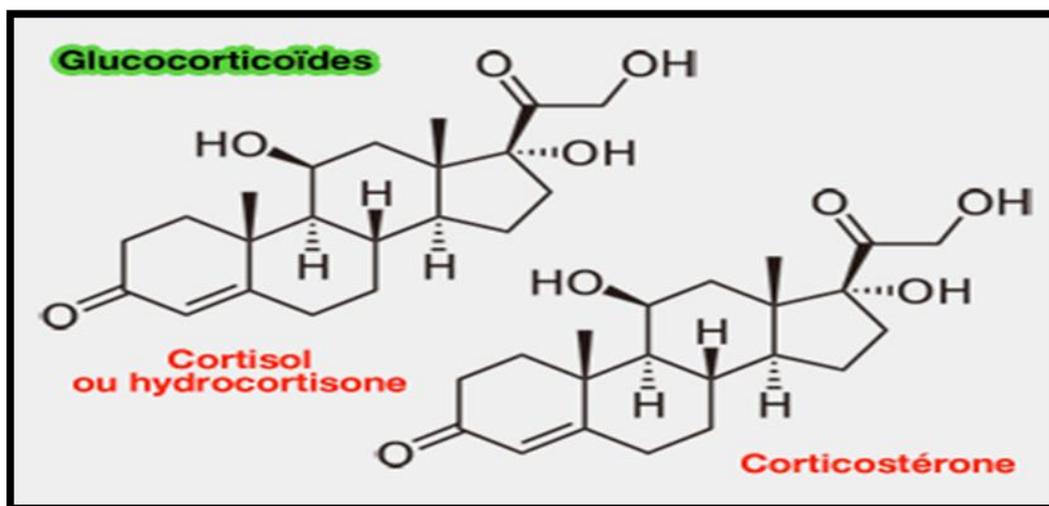


Figure 04: Deux structures chimiques des glucocorticoïdes [13].

I-2 Le mécanisme d'action :

Les corticoïdes sont des substances hormonales, ont des effets anti-inflammatoires. Ainsi, ils sont des immunosuppresseurs puissants agissant sur de multiples cibles moléculaires au niveau des lymphocytes T, B, les cellules dendritiques et endothéliales. Ils inhibent la synthèse de cytokines en particulier la fixation nucléaire des facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B (Saint-Marcoux, 2004).

Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intracellulaires. Les complexes corticoïdes-récepteurs activés migrent dans le noyau et se fixent sur des séquences régulatrices de la transcription de gènes, pour les activer (lipocortine, I κ B) (Benjoar, 2007). Les complexes stéroïdes-récepteurs peuvent aussi inhiber certains facteurs de transcription (AP-1). Les conséquences sont la diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes) de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF α , GM-CSF) et de chimiokines (Rantes, MIP2, CSF...) et l'inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaires. Les corticoïdes peuvent aussi induire la synthèse de PAI-1 et de TGF β , et, à forte dose, parfois une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement CD4+ [12].

I-3 La pharmacocinétique :

Les glucocorticoïdes ont une résorption digestive de 80%. Dans le plasma, ils sont liés à la transcrite (80%) et à l'albumine (10%). Seule la fraction libre interagit avec les récepteurs cytosoliques. La cortisone et la prednisone ne sont actives qu'après transformation hépatique respective en hydrocortisone et prednisolone. L'administration du composé actif est donc préférable en cas d'hépatopathie. L'élimination des métabolites inactifs est urinaire (**Saint-Marcoux, 2004**).

I-4 Les indications :

Les principaux corticoïdes utilisés sont la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®, Hydrocortancyl®). D'autres molécules sont disponibles. C'est le cas de la méthylprednisolone (Medrol®), de la bétaméthasone (Betnesol®, Celestene®).

Les indications des glucocorticoïdes sont extrêmement nombreuses et diverses. Les corticoïdes, en particulier la cortisone, sont naturellement utilisés dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë et chronique. Par ailleurs, on peut distinguer deux types d'indications en fonction de la durée du traitement [07].

- **En urgence pour des traitements de courte durée :**

Les glucocorticoïdes, du fait de leur action anti-inflammatoire puissante et rapide, sont administrés par voie parentérale, intramusculaire ou intraveineuse, dans le traitement de plusieurs affections : laryngites aiguës sous-glottiques du nourrisson et de l'enfant, œdème de Quincke, certaines myocardites, œdème cérébral, état de mal asthmatique, choc anaphylactique où leur administration complète l'effet de l'adrénaline, hypercalcémies, insuffisance rénale aiguë, méningite bactérienne. À ces indications on peut ajouter la prévention des vomissements au cours des chimiothérapies où c'est la dexaméthasone qui est généralement utilisée (**Carolus, 2013**).

En principe, un traitement d'urgence et de courte durée, à posologie élevée, a relativement peu d'effets indésirables.

- **En traitement prolongé :**

Les glucocorticoïdes sont utilisés pour leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive dans le traitement de très nombreuses maladies. En règle générale, le traitement par glucocorticoïde ne guérit pas la maladie mais en atténue les symptômes ou les poussées.

Corticothérapie indispensable : rhumatisme articulaire aigu, en association avec un antibiotique, artérite à cellules géantes ou artérite temporale (maladie de Horton), pseudo-polyarthrite rhizomélique (**Megarbane et Kontar., 2006**).

Corticothérapie à efficacité indiscutable : polyarthrite rhumatoïde en poussée, lupus érythémateux systémique, angéites, dermatomyosites, polymyosites, cytopénies auto-immunes, certaines maladies liées à un processus auto-immun : myasthénie, hépatite chronique active, néphrose lipoïdique, certaines hémopathies malignes et rejet d'organe chez les transplantés (**Carolus, 2013**).

Corticothérapie très souvent utile : asthme, où les corticoïdes peuvent être administrés sous forme d'aérosol pour réduire leurs effets généraux, bronchopneumopathies chroniques, certaines pleurésies et péricardites, poussées de sclérose en plaques, certaines maladies dermatologiques, méningites bactériennes, certaines rhinites (**Benkali, 2008**).

La prescription des glucocorticoïdes au long cours doit être réservée aux cas où elle est indispensable, en évitant toute posologie excessive et en conseillant une seule prise quotidienne le matin pour se rapprocher du rythme circadien de la sécrétion physiologique.

- **Utilisations particulières :**

Corticothérapie anténatale : une indication particulière de la corticothérapie est la prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines, ou syndrome de détresse respiratoire du prématuré, par défaut de la synthèse de surfactant, en administrant à la mère de la dexaméthasone ou de la bétaméthasone 24 à 48 heures avant l'accouchement (**Rabiller, 2013**).

Test à la dexaméthasone: les glucocorticoïdes, en pratique la dexaméthasone d'où le terme de test à la dexaméthasone, peuvent être utilisés comme moyen diagnostique

d'épreuve de freination de la sécrétion endogène de cortisol en cas d'hypercorticismes. Cette freination serait aussi perturbée chez la plupart des malades déprimés [14].

Les corticoïdes peuvent être utilisés dans le traitement d'attaque après transplantation, ou également utilisés pour le traitement curatif des épisodes de rejet aigu prouvé (Megarbane et Kontar., 2006).

I-5 Les contre-indications :

Il n'existe aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale. Toutefois, ce traitement est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes :

- nombreux états infectieux évolutifs
- pathologie psychiatrique sévère encore non contrôlée par un traitement
- hypersensibilité à un des constituants (ex : lactose pour le Cortancyl®, aspartam pour la forme orodispersible du Solupred®).
- Antécédents psychiatriques.
- Diabète.
- Grossesse (sauf accord de l'équipe médicale) et allaitement (à éviter).
- Hypertension artérielle et Insuffisance cardiaque.
- Psoriasis et Ulcère gastroduodéal [15].
- vaccination récente par un vaccin vivant.

Il existe par ailleurs certaines contre-indications spécifiques aux corticothérapies locales:

- injection intra-articulaire : anti coagulation, état cutané défectueux, fracture articulaire.
- traitement oculaire : glaucome, kératite herpétique.
- traitement cutané: état infectieux local (Benjoar, 2007).

Par ailleurs : en cas d'ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre indiquée mais un traitement antiulcéreux est souvent associé. Ainsi, lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications bien que le traitement puisse entraîner leur déséquilibre (Milicevic *et al.*, 2007).

- **Précautions d'emploi :**

Le traitement par corticoïdes met en repos les glandes surrénales et expose de ce fait le patient au risque d'une insuffisance de sécrétion de l'hormone surrénale (cortisol). C'est la raison pour laquelle un traitement court doit être établi, toujours inférieur à 1 mois. Quand le traitement dépasse 1 mois, il expose à de nombreux risques, quelques précautions sont nécessaires :

- Il est nécessaire de réduire les doses dès que l'effet thérapeutique a été obtenu.
- Ce médicament doit être administré essentiellement dans la journée.
- Il est nécessaire de surveiller la tension artérielle et le poids du patient pendant les 2 premières semaines de traitement.
- En présence d'une glycosurie (présence de glucose dans les urines), il est nécessaire de diminuer les quantités administrées.
- Un régime riche en protéines et en calcium est souhaitable de façon à prévenir l'ostéoporose (fragilisation du tissu osseux) (**Rabiller, 2013**).
- Le régime sans sel dans le traitement comportant des quantités supérieures à 0,5 mg par kilo est nécessaire essentiellement en cas de traitement prolongé et en cas de prise de poids ou d'hypertension artérielle.
- En cas d'administration prolongée et de doses élevées de corticoïdes, il est nécessaire de surveiller la kaliémie (taux de potassium dans le sang), surtout quand il y a une administration simultanée de diurétiques (médicaments permettant d'augmenter l'excrétion urinaire). Il est parfois nécessaire de prendre un supplément de potassium (**Milicevic et al., 2007**).
- Le traitement ne doit jamais être arrêté brutalement même après absorption de doses faibles, Il existe un danger d'insuffisance de sécrétions des hormones corticosurrénales. C'est la raison pour laquelle l'arrêt d'un traitement prolongé par corticoïdes nécessite la diminution progressive en réduisant par exemple la posologie de 10 % tous les 8 à 15 jours [**15**].

I-6 Les effets secondaires :

Sont quelques complications qui peuvent survenir lors de prise du médicament, en sachant que les effets secondaires induits varient selon les individus.

Lors de la prise de corticoïdes, des effets indésirables ont été rapportés :

- des troubles métaboliques : comme une rétention hydro-sodée, une hypokaliémie (se par des crampes), une augmentation catabolique protéique (faiblesse ou atrophie musculaire, retard de croissance ostéoporose, tassements vertébraux), une hypercalcémie.
- troubles endocriniens : comme un syndrome cushingoïde, des irrégularités menstruelles [16].
- des troubles digestifs : il y a un risque d'ulcère gastroduodéal, ou dépravation d'ulcère le préalables existe.
 - des troubles psychiques tels : l'euphorie, l'excitation, l'insomnie.
 - des risques infectieux accrus : de tuberculose, de viroses, de mycoses, de Toxoplasmose.
 - cataracte ou glaucome.
 - des troubles vasculaires : Erythrose du visage, Hématomes, Thrombose.
 - insuffisance rénale et cardiaque [15].

II- Les inhibiteurs de La calcineurine :

Les anticalcineurines représentent la classe thérapeutique centrale dans la thérapie immunosuppressive[16].

Ils bloquent la transduction intranucléaire du premier signal qui est la reconnaissance d'un déterminant antigénique (fig.1). Ils restent la pierre angulaire des traitements Immunosuppresseurs utilisés actuellement [17].Les anticalcineurines qui inhibent la réponse immunitaire à médiation T dépendante sont représentées par 2 molécules : la ciclosporine (Sandimunn®, Neoral®) et le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®) [08].

II-1 La Ciclosporine A :

La ciclosporine A, découverte en 1970 à l'occasion de recherches sur de nouveaux produits antifongiques. En 1972, le Dr J.F. Borel des laboratoires Sandoz à Bâle

(Suisse) mettait en évidence les propriétés immunosuppressives de la ciclosporine, substance extraite d'un champignon du sol (*Tolypocladium inflatum*) recueilli sur l'Hardangervidda, un haut-plateau du sud de la Norvège (**Saint-Marcoux, 2004**).

Les premiers travaux réalisés par la ciclosporine A chez la souris ont démontré un effet modulateur sur l'immunité humorale et une suppression des réactions locales du greffon contre l'hôte et de l'hôte contre le greffon[18].

En 1984, les laboratoires Sandoz (Novartis aujourd'hui) commercialisaient la ciclosporine sous sa forme Sandimmun®, suivie en 1995 par une nouvelle formulation galénique sous forme de microémulsion, le Neoral® [18].

II-1-1 La structure :

Il s'agit d'un polypeptide cyclique avec de nombreux acides aminés N-méthylés et un acide aminé caractéristique en C9 dérivé de la méthylsérine (**Retournad et Cadiersues., 2013**).

La formule brute de la ciclosporine est $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, il a une masse moléculaire de 1202,6 g/mol. Sa formule développée est reportée sur la figure 3.

En 1976 Borel montre chez l'animal que la Ciclosporine A a la capacité de supprimer la réponse immunologique sans entraîner de dépression médullaire (**Lamoureux, 2011**).

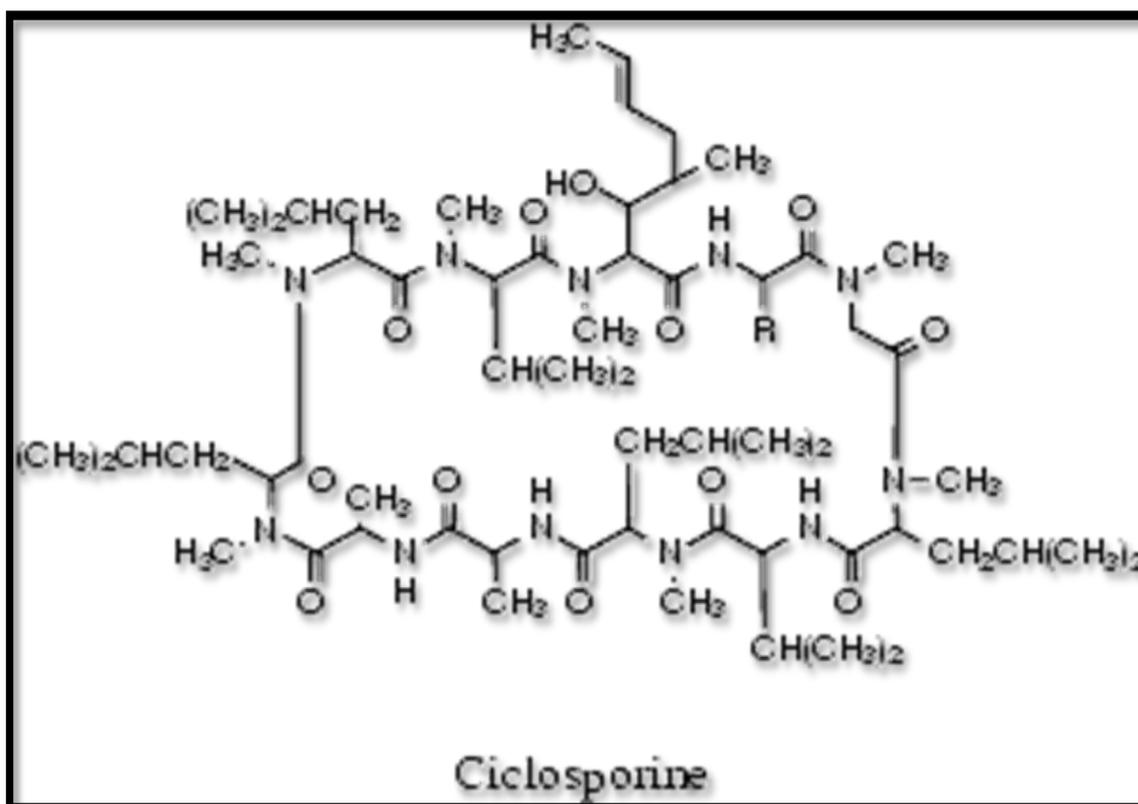


Figure 05 : Formule développée de la ciclosporine A [19].

II-1-2 Le mécanisme d'action :

La stimulation des lymphocytes T, consécutive à la présentation d'un antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, entraîne une cascade de réactions intra cytoplasmiques qui aboutissent à l'augmentation intracellulaire de calcium (**Lamoureux, 2011**). Ceci induit l'activation, par la calmoduline, d'une protéine intracellulaire, la calcineurine. Cette serine/thréonine phosphatase a pour substrat le composant cytoplasmique du facteur de transcription NFAT. La déphosphorylation de celui-ci facilite sa translocation nucléaire, où il va induire la synthèse de cytokines, en particulier d'IL-2, responsable du signal de prolifération lymphocytaire [17].

Sur le plan cellulaire, l'effet inhibiteur de la ciclosporine sur la synthèse d'IL-2 n'est pas totalement élucidé. Toutefois, (**Saint-Marcoux, 2004**) il a été démontré in vitro que la ciclosporine se lie à un récepteur intra-cytoplasmique, la cyclophiline. Une fois formé, ce complexe se lie à la calcineurine qui est une phosphatase calcium et calmoduline-dépendante. Cette dernière se trouve alors inhibée. De ce fait, la translocation nucléaire de facteurs de transcription, tels que le NFATc, normalement induite par la calcineurine n'est plus assurée ce qui entraîne une inhibition de la

transcription des gènes codant pour l'IL-2, mais aussi d'autres cytokines (TNF α , TNF γ , IL-1, ...) [18].

II-1-3 La pharmacocinétique :

La ciclosporine était initialement disponible sous forme d'une préparation huileuse (Sandimmun®) dont l'absorption intestinale était mauvaise, dépendante de la bile et sujette à une importante variabilité (Saint-Marcoux, 2004). Ces inconvénients ont pu être en partie diminués grâce à l'introduction dès 1995 d'une nouvelle formulation de type microémulsion pré concentrée (SandimmunNeoral®). Les concentrations sanguines maximales sont atteintes généralement après 1-2 h et la biodisponibilité s'élève à 30-60%. En raison de sa liposolubilité, la ciclosporine est largement distribuée dans l'organisme [20].

La ciclosporine est métabolisée à plus de 99% par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (CYP3A4/5) dans la paroi intestinale et au niveau hépatique. Plus de 30 métabolites différents sont formés par hydroxylation, déméthylation et cyclisation [21].

Ces métabolites sont excrétés à plus de 90% dans la bile et seulement 6% sont retrouvés dans l'urine. Les concentrations de ciclosporine déclinent généralement de manière biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale se situant entre 5-18 h [22].

II-1-4 Les indications :

La ciclosporine est indiquée dans les greffes d'organes et de tissus. Elle peut être utilisée dans le cadre d'une transplantation rénale, hépatique, cardiaque, pulmonaire, cardio-pulmonaire, pancréatique. Ces indications englobent aussi bien la prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation que le traitement du rejet chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (Saint-Marcoux, 2004). La ciclosporine est également indiquée pour les greffes de moelle osseuse en prévention ou en traitement curatif du rejet ainsi que dans différentes pathologies auto-immunes ou inflammatoires, notamment des formes sévères de psoriasis, dermatites atopiques ou polyarthrites rhumatoïdes.

La ciclosporine est généralement administrée en 2 prises quotidiennes. Dans le cadre de la transplantation, les doses initiales sont de l'ordre de 5 à 8 mg/kg/j avec une décroissance rapide vers des doses d'entretien généralement comprise entre 2 et 6 mg/kg/j. Les posologies doivent être adaptées sur la base du dosage régulier des concentrations sanguines de ciclosporine, du rapport efficacité/tolérance et des coprescriptions à risque d'interactions médicamenteuses[18].

II-1-5 Les contre-indications :

Les principales contre-indications sont l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle non contrôlée, les antécédents d'affections malignes et l'insuffisance hépatique.

Du fait du risque d'interaction, l'association au millepertuis, au stiripentol, au bosentan ou à la rosuvastatine est contre-indiquée (**Paula et Garatb, 2011**).

II-1-6 Les effets secondaires :

Des effets secondaires sont assez fréquents et nécessitent un suivi avec consultations et dosages sanguins réguliers tout au long du traitement [24].

Les risques les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, des sensations de fourmillements dans les mains ou les pieds, des tremblements, une augmentation du duvet ou de la pilosité (cet effet est complètement réversible), un épaissement des gencives.

Des crises d'épilepsie peuvent survenir en cas de surdosage. Le risque d'insuffisance rénale justifie une surveillance régulière du dosage de la créatinine sanguine et une adaptation des doses si l'anomalie est discrète. Ce risque justifie de ne pas prolonger le traitement [23].

Les risques d'infection sont aussi accru, surtout si le médicament est associé à la corticothérapie ou à l'Imurel® (ce qui est souvent nécessaire). Il peut être nécessaire d'associer un traitement préventif de certaines infections, notamment pulmonaires (Bactrim® ou aérosols).

Le dosage de la ciclosporine dans le sang aide à équilibrer le traitement, afin de donner suffisamment de médicament mais aussi de ne pas dépasser la dose nécessaire [25].

II-2 Le tacrolimus :

Le nom tacrolimus est constitué à partir de Tsukuba macrolide immunosuppresseur. Il a été découvert en 1987 par une équipe japonaise dirigée par T. Goto, T. Kino et H. Hatanaka. Il fait partie des premiers macrolides immunosuppresseurs découverts, précédé en 1975 par le sirolimus (ou rapamycine) [26]. Initialement connu sous le nom de FK506, a été commercialisé en 1996. Il s'agit d'un macrolide dérivé du (actinomycète) *Streptomyces tsukubaensis* dont l'activité immunosuppressive est 10 à 100 fois plus puissante que celle de la ciclosporine (Benkali, 2008).

II-2-1 La structure :

Il présente une structure cyclique à 23 éléments sa formule brute est $C_{44}H_{69}NO_{12}, H_2O$, a une masse moléculaire est de 804 Da (822,05g/mol) (Fig. 4)[25].

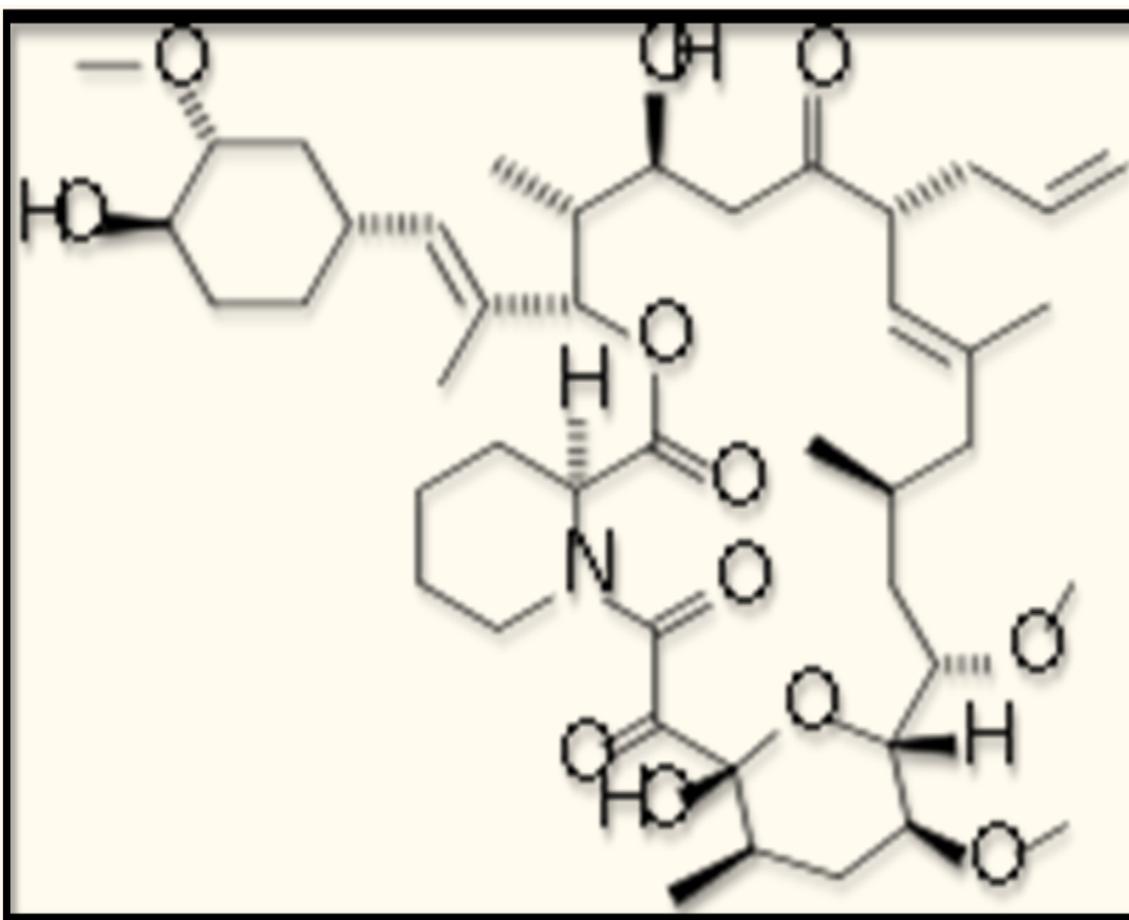


Figure 06 : Structure chimique du tacrolimus [25].

II-2-2 Le mécanisme d'action :

Le tacrolimus possède un mécanisme d'action voisin de celui de la ciclosporine A et fait intervenir une immunophiline, le complexe calcineurine et un facteur nucléaire spécifique de la transcription [26]. Par la liaison de tacrolimus à une immunophiline cytoplasmique spécifique (FKBP12), le tacrolimus inhibe les signaux de transduction calcium-dépendants des lymphocytes T, inhibant ainsi la transcription et la synthèse des IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF- α et IFN- γ . Il a également été démontré que le tacrolimus inhibe la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanés, basophiles et éosinophiles [27]. Le transport des facteurs de transcription vers le noyau dépendant de leur déphosphorylation, leur inhibition conduit au blocage des fonctions effectrices des cellules T et de leur prolifération. Cependant, le tacrolimus n'inhibe ni la prolifération secondaire des cellules T activées en réponse à l'IL-2, ni la présentation de l'antigène (Benkali, 2008).

II-2-3 La pharmacocinétique :

La cinétique du tacrolimus est proche de celle de la ciclosporine A : molécules lipophiles, à faible biodisponibilité, métabolisées principalement par le foie, présentant une très grande variabilité individuelle (Louglin et Spasic, 2002).

Son absorption est rapide, mais incomplète et très variable. Le temps maximal est très variable (0,6 à 7 heures).

Le tacrolimus subit un très important métabolisme, essentiellement hépatique (plus de 98 % de la dose), par l'intermédiaire du système enzymatique cytochrome P-450 3A (déméthylation et hydroxylation) (Abramowicz *et al.*, 2008).

Chez l'Homme, cinq métabolites ont été identifiés. Leur activité *in vivo* n'est pas connue. Ils sont excrétés par la bile ou les fèces (60 % de la dose absorbée).

Moins de 1% de la dose de tacrolimus (administré par voie orale ou intraveineuse) est éliminé sous forme inchangée dans l'urine.

La clairance corporelle totale présente une forte variabilité interindividuelle. Elle est en moyenne de 30 ml/min/kg.

La demi-vie d'élimination moyenne établie à 17,6 heures. Elle est augmentée en présence d'une altération hépatique. Elle est également plus courte en période postopératoire. Le tacrolimus n'est pas dialysable [28].

II-2-4 Les indications :

Tacrolimus (aussi FK-506 ou Fujimycin) est un immunosuppresseur dont l'indication principale est après greffe d'organe allogène dans le but de réduire l'activité système immunitaire du patient et ainsi le risque de rejet d'organe et encore dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques (Benkali, 2008). Il est également employé dans une préparation topique dans le traitement de dermatite atopique grave (eczéma), le vitiligo, les uvéites réfractaires graves ainsi que dans les greffes de moelle [29].

II-2-5 Les contre-indications :

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides.
- Hypersensibilité à l'un des excipients [30].

II-2-6 Les effets secondaires :

Comme tout médicament, le tacrolimus peut provoquer des réponses indésirables lorsqu'il est pris à des doses normales.

Les effets secondaires énumérés ci-après ne sont pas ressentis par toutes les personnes qui prennent ce médicament. Au moins 1 % des personnes prenant ce médicament ont signalé les effets secondaires ci-après. Un grand nombre de ces effets secondaires peuvent être pris en charge et quelques-uns peuvent disparaître d'eux-mêmes avec le temps (Louglin et Spasic., 2002).

- Une augmentation ou une diminution du volume d'urine, et une sensation de brûlure en urinant.
- De la constipation ou une diarrhée.
- Le diabète ou une augmentation du taux de glucose sanguin.
- Un mal de dos.
- Des maux de tête.

- Une perte de l'appétit ; des troubles digestive ; une douleur à l'estomac ; de la nausée ou des vomissements.
- Des problèmes rénaux ou hépatiques.
- Des sautes d'humeur ou des changements émotifs ; de la difficulté à dormir ou des cauchemars.
- Palpitation cardiaque, et une pression artérielle élevée.
- De la faiblesse, de la fatigue, une fièvre ou frissonnement [31].

Des effets encore plus graves peuvent survenir au cours de traitement telle que :

- Des convulsions.
- Une douleur thoracique.
- Des signes d'une grave réaction cutanée.
- une éruption cutanée, des lésions ou des ampoules douloureuses sur la peau, dans la bouche ou près des yeux.
- un décollement de la peau.
- une forte fièvre [32].

II-2-7 La posologie :

Le tacrolimus est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période postopératoire initiale.

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient à l'aide de la surveillance des concentrations résiduelles du tacrolimus sur sang total [33].

Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir) [34].

Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines était

principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal [30].

Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone [34].

Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsonne, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène, (triacétyl) oléandomycine [35].

Il n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison des données limitées de tolérance et/ou d'efficacité [36].

II-2-8 Les effets secondaires des inhibiteurs de la calcineurine :

L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (Büchler, 2009).

Les effets indésirables communs les plus rapportés étaient les infections du tractus urinaire et l'anémie. L'incidence de survenue de diabète insulino-dépendant, les tremblements, l'hypomagnésémie et les gastrites ont été plus importants dans le groupe tacrolimus que ciclosporine. En pratique, une vigilance importante, une insulinothérapie ou la conversion du tacrolimus à la ciclosporine aux premiers signes d'intolérance glucidique après la greffe permettent de limiter l'incidence de cette complication. En revanche, l'hirsutisme, l'hypertrophie gingivale, l'hypercholestérolémie, les hémorragies gastro-intestinales et les ictères cholestatiques étaient plus fréquents dans le groupe de patients traités par ciclosporine [34].

En pratique, la conversion au tacrolimus de patients transplantés hypercholestérolémiques sous ciclosporine permet le plus souvent de corriger ce trouble métabolique. La fréquence et le type d'infection étaient similaires dans les 2 groupes et l'infection à CMV a été l'infection grave la plus fréquemment observée. Trois cas de cancer ont été observés sur 557 patients : un carcinome de la peau dans le

groupe ciclosporine et un lymphome intestinal et un carcinome de la thyroïde dans le groupe tacrolimus (Woillard, 2011).

III- Les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus :

En 1975, dans le cadre d'un programme de recherche de nouveaux antibiotiques des laboratoires pharmaceutiques Ayerst, Venisa a isolé à partir de streptomyces hygroscopicus, une bactérie tellurique de l'Ile de Paques, une molécule de la famille des lactones macrocyclique possédant une activité antibiotique.

Le nom polynésien de l'Ile de Pâques étant Rapa Nui, ils nommèrent leur découverte rapamycine. Les propriétés antibiotiques de la rapamycine étaient en fait modeste in vitro, hormis une activité antifongique sur le candida albicans (Dangers et Salvator., 2006).

En raison de son activité antimicrobienne faible, le projet fut officiellement abandonné par les laboratoires Ayerst. Seul Seghal convaincu des propriétés immunosuppressive de cette molécule poursuivra son étude. Ainsi, en l'administrant à des rats, Martel a montré que cette molécule était capable d'inhiber la réponse immunitaire (Neuzillet *et al.*, 2007).

En 1983, Houchens, en démontrant que la rapamycine pouvait inhiber la croissance de xéno-transplantation de tumeur cérébrale humaine a publié la première description de l'effet antitumoral de la rapamycine. En 1989 les premiers résultats de l'utilisation de la rapamycine comme immunosuppresseur dans des modèles expérimentaux d'allotransplantations chez l'animal ont été rapportés par Calne dans le Lancet. La première administration chez l'homme interviendra en 1991 chez un receveur d'une allotransplantation rénale [37].

Cependant à cette époque, le mécanisme d'action de la rapamycine n'était pas encore clairement défini (Dangers et Salvator., 2006). Les équipes de recherche ont montré que la rapamycine partageait la même molécule de liaison que le tacrolimus mais que leurs propriétés immunosuppressives étaient différentes, sous-entendant que les complexes ainsi formés n'interagissent pas avec les mêmes cibles Au début des années 90 la FK-binding protein-12 (FKBP12), immunophiline de liaison commune au (FK506 bindingproteine) FK506 et à la rapamycine a été séquencée et son gène identifié. L'effet du complexe FKBP12-rapamycine au sein de la cellule a été précisé par Morice et par Jamaraman en 1993 mais l'élucidation du mode d'action de la rapamycine n'a été présenté par

Wiederrecht qu'en 1995 avec la découverte de la protéine cible de la rapamycine : mTOR ou mammalian Target Of Rapamycin. (Dreyer, 2009).

Deux inhibiteurs de m-TOR sont détaillés dans ce chapitre : **Sirolimus = rapamycine = Rapamune**

Évérolimus = Certican®

III-1 La structure des inhibiteurs de mTOR :

III-1-1 La structure de sirolimus:

La formule brute de sirolimus est $C_{51}H_{79}NO_{13}$ avec une masse molaire de 914.2 g/mol. Sa formule développée est reportée sur la figure n7 (Legendre *et al.*, 2007).

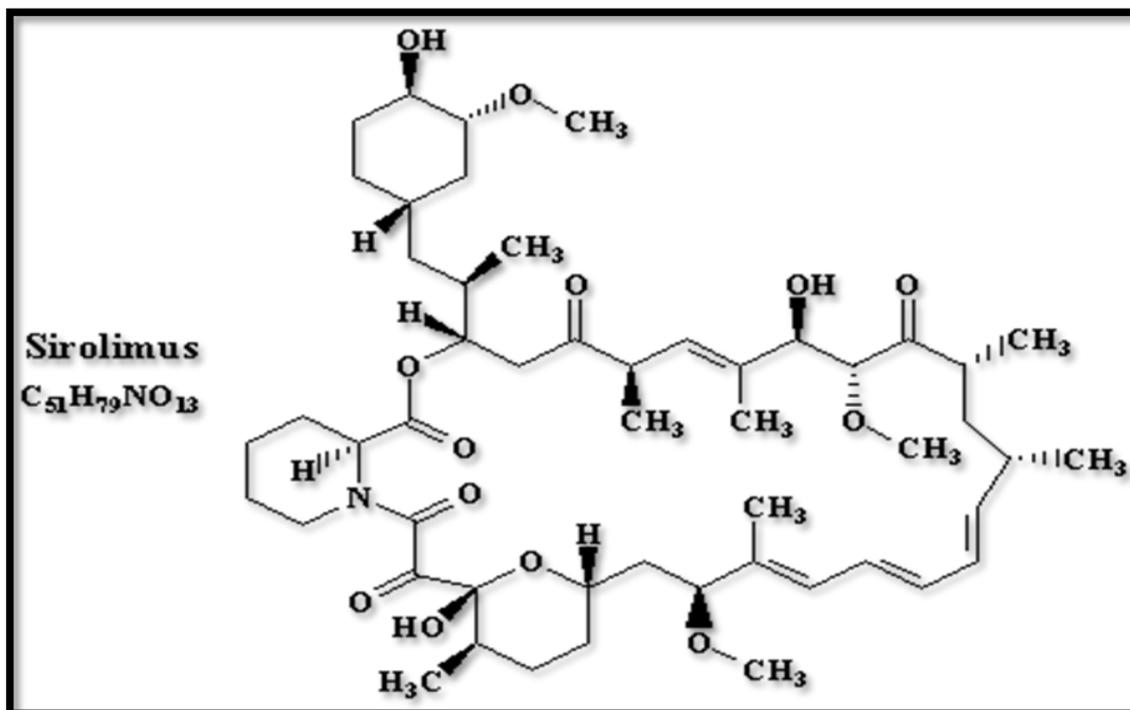


Figure 07 : Formule développée de sirolimus [38].

III-1-2 La structure d'évérolimus:

La formule brute d'évérolimus est $C_{53}H_{83}NO_{14}$, avec une masse molaire de $914,1719 \pm 0,0504$ g/mol. La figure n8 ci-après reporte sa formule chimique développée.

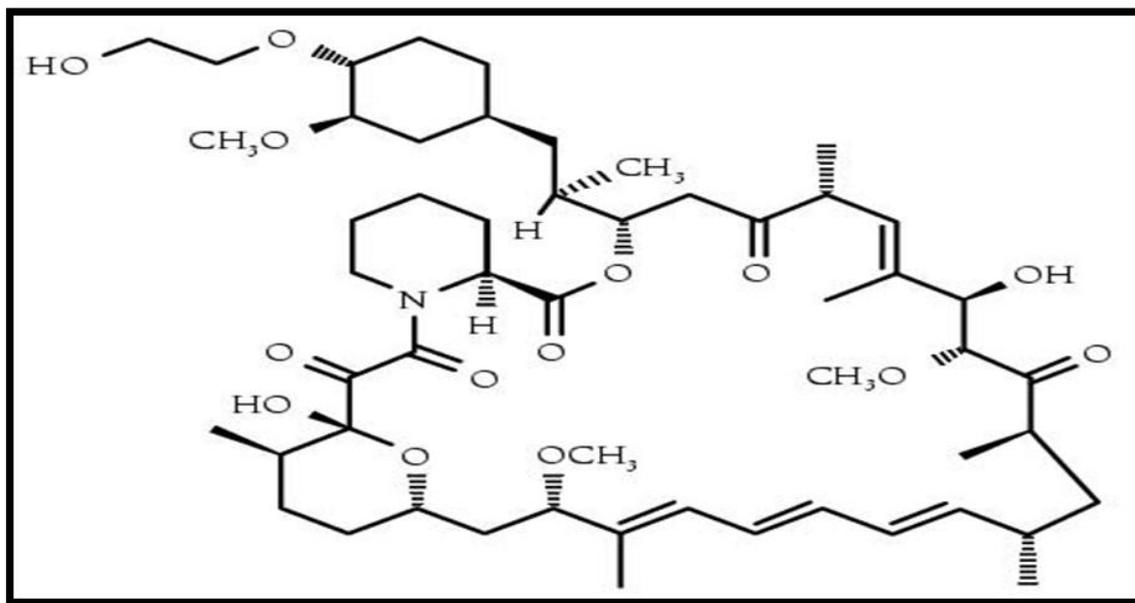


Figure 08 : Formule développée d'évérolimus [38].

III-2 Le mécanisme d'action :

Le sirolimus et évérolimus inhibent l'activation des cellules T induite par la plupart des stimuli en bloquant la transduction des signaux intracellulaires, tant dépendante qu'indépendante du calcium (Decaens et Duvoux., 2009). Les études ont démontré que ses effets sont médiés par un mécanisme différent de celui de la ciclosporine, du tacrolimus et des autres agents immunosuppresseurs. Les données expérimentales suggèrent que le sirolimus se lie à la protéine cytosolique spécifique FKBP-12 et que le complexe FKBP 12-sirolimus inhibe l'activation de la cible de la rapamycine (Target Of Rapamycin) chez les mammifères (mTOR), qui est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. L'inhibition de la mTOR entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux. Le résultat net est une inhibition de l'activation lymphocytaire, à l'origine d'une immunosuppression [38].

Les inhibiteurs de la mTOR, le sirolimus et l'évérolimus, bloquent une voie de signalisation, en aval des récepteurs à l'IL-2 et l'IL-15. Pour être actif, ils doivent se lier, comme le tacrolimus, à la protéine FKBP12 mais n'ont aucun effet sur la phosphatase calcineurine (Legendre *et al.*, 2007).

Le sirolimus est un macrolide dont la structure est très proche de celle du tacrolimus, mais dont le mécanisme d'action est complètement différent [25]. En se fixant sur le FKBP12, il inhibe la prolifération cellulaire induite par les cytokines telles que l'IL-2, l'IL-3, l'IL-4 et l'IL-6 par une voie indépendante du calcium. Il bloque le cycle cellulaire en

phase G1. Le complexe sirolimus-FKBP se lie à la protéine mTOR. Cette protéine a une activité d'autophosphorylation sur les résidus sérines.

Elle contrôle l'activité d'une protéine kinase, la p70S6k et la phosphorylation d'une protéine qui inhibe le début de la traduction, la 4E-BP1 (**Pallet, 2006**).

Le blocage de la p70S6kinase, qui phosphoryle la protéine ribosomale S6 impliqué dans l'activation de l'étape d'initiation, est responsable de l'inhibition de la traduction des ARNm comprenant un domaine riche en poly pyrimidine à leur extrémité 5' (5'-TOP). Ces ARN messagers constituent une petite famille de transcrits présents en grande quantité dans la cellule, qui codent pour des protéines ribosomales et des composants de l'appareil traductionnel (**Büchler et al., 2009**).

La protéine 4E-BP1 sous sa forme phosphorylée se dissocie de eIF4E, qui peut alors se lier à la coiffe et mettre en route la traduction des ARNm. Le sirolimus inhibe l'induction de la phosphorylation de 4E-BP1 par les facteurs de croissance et augmente ainsi la fraction eIF4E séquestré, inactive dans la cellule. Le blocage de ces réponses par le sirolimus va bloquer en aval la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S (**Legendre et al., 2007**).

III-4 La pharmacocinétique :

Les données de pharmacocinétique et de métabolisme ont initialement été obtenues à partir d'études sur des effets immunosuppresseurs de la rapamycine [39]. La biodisponibilité systémique de la rapamycine est approximativement de 15 %, sa concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'une heure et sa distribution tissulaire est large par rapport à celle du plasma. Plus de 90 % du médicament est retrouvé dans les selles et la voie urinaire ne représente que 2 % de l'élimination. La demi-vie moyenne d'élimination est variable, allant de 10 heures chez l'enfant à 110 heures chez les adultes ayant une dysfonction hépatique (**Chapelle, 2011**).

III-5 Les indications:

III-5-1 Les indications de sirolimus :

Sirolimus est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune en association avec la ciclosporine

microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Rapamune peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement (**Legendre et al., 2007**).

III-5-2 Les indications d'évérolimus :

- Immunosuppresseur anti rejet pour transplantation cardiaque et rénale et pas pour transplantation pulmonaire (problèmes de cicatrisation).
- Doit être utilisé en association avec de la ciclosporine et des corticoïdes
- Anti tumoral Temsirolimus[®] est indiqués pour le Cancer rénal métastatique et Anti proliférant endothélial (**Dangers, 2006**).

III-6 Les contre-indication :

Il est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité au sirolimus, ou à l'évérolimus à ses dérivés ou à tout autre composant du médicament [41].

III-7 Les effets secondaires:

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (survenant chez plus de 10% des patients) sont : thrombocytopénie, anémie, fièvre, hypertension, hypokaliémie, hypophosphatémie, infection urinaire, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, douleur abdominale, lymphocèle, oedème périphérique, arthralgie, acné, diarrhée, douleur, constipation, nausée, céphalées, élévation de la créatininémie, pneumopathies non infectieuses et élévation de la lactico-déshydrogénase sanguine (LDH).

L'incidence de tous les effets indésirables peut augmenter avec l'élévation de la concentration résiduelle de sirolimus[42].

Le Sirolimus peut provoquer en plus des effets indésirables plus graves représentés par des douleurs au mollet ou gonflement, jaunissement de la peau, des changements de vision, modification de poids, rythme cardiaque irrégulier, changement irrégulière de la miction, douleurs thoraciques, changements d'humeur, difficulté à respirer, irritations et éruptions cutanées sévère, douleurs musculaires, gonflement des extrémités, faiblesse,

tremblements, excroissances de la peau et des réactions allergiques sévères, y compris un gonflement du visage ou de la gorge

III-8 La posologie :

Sirolimus est réservé à la voie orale. Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance d'un spécialiste.

Pendant les 2 à 3 mois après la transplantation, une dose de charge unique de 6 mg de sirolimus par voie orale, administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour jusqu'à ce que les résultats de suivi des concentrations thérapeutiques soient disponibles. La posologie de sirolimus doit ensuite être adaptée individuellement [43].

Les concentrations de sirolimus dans le sang total doivent être étroitement surveillées dans les populations suivantes :

- patients présentant une insuffisance hépatique.
- lorsque des inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 sont administrés concomitamment, ainsi qu'après arrêt de leur administration.
- si la posologie de ciclosporine est nettement diminuée ou arrêtée, puisque ces populations sont susceptibles de nécessiter des posologies particulières (**Saint-Marcoux, 2004**).
- Les populations de race noire : principalement Afro-Américains nécessitent des posologies et des concentrations résiduelles de sirolimus plus élevées pour obtenir la même efficacité que celle observée chez les patients qui ne sont pas de race noire
- Population âgée de plus de 65 ans.
- Insuffisants hépatiques
- Population pédiatrique [44].

IV- Les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques :

Les analogues des bases puriques à propriétés antinéoplasiques et immunosuppressives sont la 6-mercaptopurine, l'azathioprine, la pentostatine et la cladribine. Ils inhibent par compétition avec les bases puriques endogènes, la rétro-inhibition des enzymes responsables de la synthèse des noyaux puriques. Il y a alors synthèse d'ADN et d'ARN

anormaux par remplacement des nucléotides physiologiques dérivés de la 6-mercaptopurine [45].

IV-1 L'azathioprine :

L'azathioprine est un pro-médicament de la 6 mercaptopurine (6MP) connue dès 1953 pour son activité dans le traitement des leucémies. L'azothioprine, utilisée depuis 1963 dans la prévention du rejet d'allogreffe, qui est rapidement clivée dans l'organisme en 6 MP, est un composé imidazolé. La 6MP est un analogue des bases puriques qui agit par inhibition des deux voies de synthèse des purines, la voie de novo et la voie de sauvetage (**Abramowicz et al., 2008**). Cet immunosuppresseur, considéré comme mineur, est pourtant largement utilisé depuis plus de 40 ans, seul, ou en association avec d'autres immunosuppresseurs en transplantation mais aussi, pour le traitement de pathologies auto-immunes dermatologiques et rhumatologiques et fait partie des plus anciens traitements d'entretien des patients transplantés, ainsi qu'en hématocancérologie dans le traitement de certaines leucémies. Azathioprine= (Imuran®) (**Olivier et Emmanuel., 2005**).

IV-1-1 La structure :

La formule brute de l'Azathioprine est $C_9H_7N_7O_2S$ une masse molaire de : 277,263 g/mol, Sa formule développée est reportée sur (fig.09).

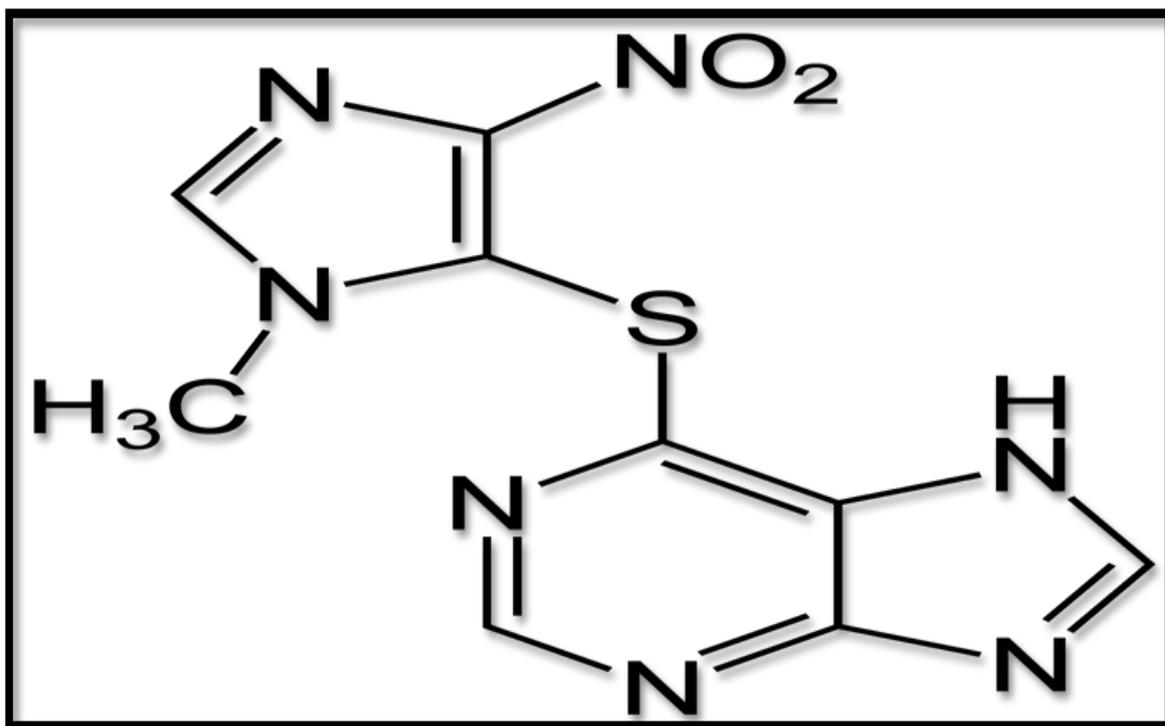


Figure 09 : Formule développée de l'Azathioprine (Abramowicz *et al.*, 2008).

IV-1-2 Le mécanisme d'action :

L'azathioprine est un dérivé imidazolé de la mercaptopurine. Un de ses métabolites, la 6-thioguanine, s'incorpore à l'ADN comme analogue nucléosidique au moment de la phase de synthèse. Ceci provoque des lésions de la chromatine avec cassure de l'ADN permettant à la molécule d'exercer son action immunosuppressive en empêchant l'expansion des lymphocytes (Abramowicz *et al.*, 2008).

Son mécanisme d'action est complexe, par inhibition de la synthèse de novo des purines et la perturbation de l'interconversion de ces bases bloquant la synthèse d'ADN et le passage en phase S. Ce sont les différents métabolites de l'azathioprine, surtout l'acide thioinosinique et les nucléotides dérivés de la 6-thioguanine qui sont actifs.

L'acide thioinosinique inhibe par un pseudofeedback la phospho-ribosyl-pyrophosphate amidotransférase (PRPP) et d'autres enzymes de l'inter conversion des bases puriques. La 6-thioguanine et d'autres dérivés sont des pseudo- nucléotides intégrés à l'ADN.

L'Azathioprine est cytotoxique, ils entraînent des cassures chromosomiques ainsi que des anomalies des acides nucléiques (Khoury *et al.*, 2005).

IV-1-3 La pharmacocinétique :

L'azathioprine se dissocie rapidement *in vivo* en 6-MP et en un dérivé MéthylNitro-Imidazole. La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine, l'acide Thio-Inosinique étant le plus actif. Le taux de conversion varie d'une personne à l'autre.

La demi-vie de l'azathioprine se situe en moyenne entre 6 et 28 minutes et la demi-vie de la 6-MP entre 38 et 114 minutes [45].

Qu'elle soit ou non administrée directement ou dérivée *in vivo* de l'azathioprine, la 6-MP est principalement éliminée sous forme de métabolite oxydé inactif de l'acide thiourique : l'acide 6-thiourique. Cette oxydation est provoquée par la xanthine oxydase, enzyme inhibée par l'allopurinol.

Seule une faible quantité d'azathioprine administrée est excrétée, sous forme inchangée, dans l'urine. L'élimination est urinaire sous forme, principalement, d'acide thiourique inactif.

L'azathioprine traverse la barrière placentaire. La 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et lait maternel [46].

IV-1-4 Les indications :

L'Azathioprine est indiqué, en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs, dans la prophylaxie du rejet aigu de greffe allogénique de rein, foie, cœur, poumon, pancréas. Il est habituellement indiqué dans les régimes immunosuppresseurs comme complément aux agents immunosuppresseurs de base (cyclosporine A, tacrolimus...).

Ce médicament est indiqué dans les formes sévères des maladies suivantes, chez les patients intolérants aux stéroïdes ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante malgré un traitement utilisant de fortes doses de stéroïdes.

- polyarthrite rhumatoïde sévère ne pouvant pas être contrôlée par des traitements moins toxiques.

- maladies intestinales inflammatoires chroniques sévères ou modérément sévères (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).
- lupus érythémateux aigu disséminé, dermatomyosite, hépatite chronique active auto-immune, périarthrite noueuse, anémie hémolytique auto-immune réfractaire au traitement due à des anticorps chauds, purpura thrombopénique idiopathique chronique réfractaire.

IV-1-5 Les contre-indications :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- infections graves.
- insuffisance hépatique grave.
- insuffisance rénale grave.
- affection grave de la moelle osseuse.
- pancréatite.
- vaccination par un vaccin vivant (en particulier contre la tuberculose et la fièvre jaune).
- Allaitement [47].

IV-1-6 Les effets secondaire :

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique et gastro-intestinale. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

- Infections et infestations :
 - Très fréquents : infections virales, mycosiques et bactériennes chez les patients transplantés traités par l'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs.
 - Peu fréquents : infections virales, mycosiques et bactériennes chez les autres patients non transplantés, potentiellement sévères, parfois fatales. Des infections opportunistes ont été rapportées
- Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Des tumeurs rares incluant les lymphomes malin non hodgkinien, cancer cutané, (mélanomes ou autres), les sarcomes (sarcome de Kaposi ou autres), le cancer in

situ du col de l'utérus, ainsi que les leucémies myéloïdes aiguës et myélodysplasies (certains cas sont en rapport avec des anomalies chromosomiques) (Thervet *et al.*, 2001).

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
 - Très fréquents : leucopénie, myélosuppression.
 - Fréquent : thrombopénie.
 - Peu fréquents : anémie, macrocytose.
 - Rares : agranulocytose, pancytopenie, anémie aplasique, mégaloblastose, aplasie médullaire. L'azathioprine peut être responsable d'atteinte médullaire dose-dépendante, généralement réversible à l'arrêt du traitement.
 - Des manifestations d'hypersensibilité peuvent survenir. Elles se traduisent habituellement par une hyperthermie associée le plus souvent à une hypotension, vertiges, nausées, vomissements, frissons, éruption cutanée, vascularités, myalgies, arthralgies, pancréatite, altérations de la fonction rénale et de la fonction hépatique, voire pneumopathie régressant généralement à l'arrêt du traitement [48].
- Affections du système immunitaire

Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

- Affections gastro-intestinales :
 - Fréquents : nausées (lors des premières administrations d'azathioprine).
 - Peu fréquent : pancréatite.
 - Très rares : vomissements, complications sévères à type de colite, diverticulose et perforations intestinales chez des patients transplantés traités par immunosuppresseurs : diarrhées sévères lors de traitement pour maladie inflammatoire intestinale.
- Affections hépatobiliaires :
 - Peu fréquents : cholestase et altération de la fonction hépatique (habituellement réversibles à l'arrêt du traitement), hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique, ictère.

- Rares : atteintes hépatiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez des patients transplantés traités de façon chronique par l'azathioprine (maladies hépatiques veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative)
- Dans certains cas l'arrêt de traitement peut améliorer de façon temporaire ou définitive les symptômes et l'histologie du foie.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Ces anomalies sont rare, alopecie chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, généralement de résolution spontanée (Thervet *et al.*, 2001).

IV-1-7 La posologie :

Il est conseillé de prendre ce médicament au cours des repas, afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux.

La posologie et la durée du traitement sont variables suivant les indications, à titre indicatif :

- Lors des transplantations d'organes : Une dose d'attaque jusqu'à 5 mg/kg/jour puis dose d'entretien de 1 à 4 mg/kg/jour en fonction de la tolérance clinique et hématologique du patient.
- Pour le traitement des maladies auto-immunes : La dose d'attaque n'excède habituellement pas 3 mg/kg/jour et la dose d'entretien est habituellement comprise entre 1 et 3 mg/kg/jour.

Si aucune amélioration n'est constatée après 6 mois de traitement, l'arrêt du médicament devra être envisagé (Gosse *et al.* , 2013).

IV-2 Le mycophénolate mofétil :

Le mycophénolate mofétil (MMF) (CellCept©) est un agent immunosuppresseur largement utilisé en prophylaxie du rejet lors de greffes d'organes. Le MMF est un pro-médicament, soit la forme morphoHnylethyl ester de l'acide mycophénolique (MPA) (Gensburger, 2010). Le MPA a été isolé pour la première fois en 1946 à partir d'une moisissure de type *Penicillium* et constitue le premier antibiotique à avoir été cristallisé à partir d'une telle source. Lors des premières études précliniques, les propriétés

antibactériennes du MPA se sont avérées décevantes. En contrepartie, son potentiel comme immunosuppresseur fut rapidement découvert et exploité (Joubert, 2005).

IV-2-1 La structure :

La formule brute du MMF est $C_{22}H_{29}NO_7$ une masse molaire de : 419.47 g/mol. Sa formule développée est reportée sur (fig.10).

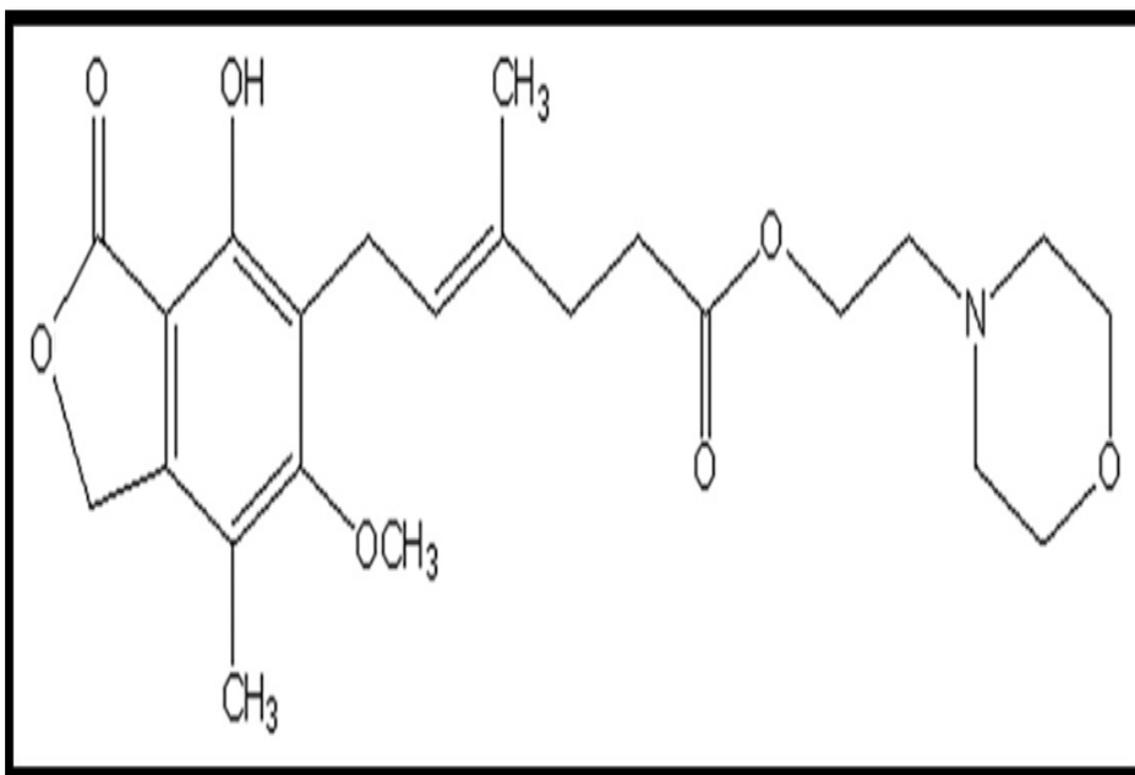


Figure 10 : Formule développée de MMF (Bourbon, 2013).

IV-2-2 Le mécanismes d'action :

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA), qui est un inhibiteur de l'IMPDH.

Le MPA agit par inhibition réversible et non-compétitive de l'inosinemonophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme clé de la voie de synthèse de *novo* des nucléotides puriques. L'IMPDH catalyse la réaction de transformation de l'IMP

(inosinemonophosphate) en GMP (guanosinemonophosphate), substrat essentiel dans la synthèse d'ADN et de RNA (**Joubert, 2005**).

Il existe deux voies de synthèse des nucléotides puriques: la voie de *novo* et la voie dite de sauvetage. Contrairement à d'autres types de cellules pouvant recourir à l'une ou à l'autre de ces voies, les lymphocytes B et T utilisent préférentiellement la voie de *novo* pour la synthèse des nucléotides puriques.

De plus, le MPA inhibe préférentiellement l'isoforme 2 de l'IMPDH exprimée sélectivement dans les lymphocytes activés. Le MPA exerce donc spécifiquement son action sur les cellules lymphocytaires B et T dont il bloque la prolifération à un stade tardif.

A cette inhibition sélective de la prolifération lymphocytaire s'associent d'autres propriétés plus spécifiques telles que l'inhibition de la production d'anticorps, l'inhibition de la glycosylation et de l'expression des molécules d'adhésion et de l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses qui font du MPA un immunosuppresseur particulièrement intéressant (**Olivier, 2006**).

IV-2-3 La pharmacocinétique :

Le MMF, la forme ester du MPA, a été synthétisé dans le but d'augmenter l'absorption du médicament dans l'estomac. Lors de son administration, le MMF est rapidement et complètement hydrolyse en MPA par les esterase plasmatiques et intestinales, conférant au médicament une biodisponibilité absolue de 94% La demi-vie plasmatique du MMF est d'approximativement 2 minutes, de sorte que toute trace de MMF est indétectable dans la circulation sanguine 5 minutes après son administration. Le MPA constitue la forme pharmacologiquement active du médicament ainsi que la cible des enzymes du métabolisme (**Olivier et Emmanuel, 2005**).

Récemment, une forme entérique du MPA, soit le mycophénolate sodium (Myfortic©, *Novartis*), a été développée et est à ce jour de plus en plus utilisée en clinique (**Woillarde, 2012**). Cette forme a l'avantage de diminuer considérablement les effets indésirables associés au traitement et touchant le système gastro-intestinal, soit les nausées, les diarrhées et les douleurs abdominales, en comparaison avec le MMF. Il conduit à la libération du MPA directement dans l'intestin grêle (**Bourbon, 2013**).

IV-2-4 Les indications :

Le MMF constitue un immunosuppresseur d'usage courant dans le cadre de transplantations telles que la greffe de rein, de poumon, de cœur et de moelle osseuse. Il est également utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes, par exemple le lupus érythémateux, la granulomatose de Wegener et certains cas de psoriasis sévère (**Pradeau, 2005**).

IV-2-5 Les contre-indications :

Du fait de la similarité de structure chimique de MMF (CellCept®) avec celle de l'aciclovir et du valaciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. De ce fait, MMF est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'aciclovir ou au valaciclovir.

Le MMF est aussi contre indiqué en cas de : Grossesse, Allaitement, Hypersensibilité, Infection en cours (**Laville et al., 2000**).

IV-2-6 Les effets secondaires :

Les principaux effets indésirables attribuables au MMF sont d'ordre digestif, hématologiques et infectieux, ainsi qu'une incidence sur l'apparition de lymphomes et tumeurs malignes.

- Troubles digestifs :

Les événements gastro-intestinaux les plus fréquents sont dans l'ordre décroissant: diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation et dyspepsie.

- Troubles hématologiques :

Le MMF entraîne des désordres sanguins de type leucopénie, anémie, thrombocytopénie et anémie hypochrome.

- Troubles infectieux :

La sensibilité aux infections opportunistes, bactériennes ou virales (**Pasturel, 1999**).

- Lymphomes et tumeurs malignes

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association avec le CellCept® sont exposés à un risque accru de lymphome ou autres tumeurs malignes, notamment cutanées [49].

IV-2-7 La posologie :

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est une forme alternative aux formes orales de CellCept (gélules, comprimés et poudre pour suspension buvable) qui peut être administrée pendant 14 jours au maximum. Après la reconstitution à une concentration de 6 mg/ml, CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être administré par perfusion intraveineuse lente de 2 heures dans une veine périphérique ou centrale [50].

V- Les inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques :

Le léflunomide :

Ce médicament largement utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide, a pu être utilisé dans certains cas pour la prévention des rejets aigus après transplantation. Le léflunomide, un malononitrilamide, est un antiprolifératif inhibe la synthèse des bases pyrimidiques. En plus de son action immunosuppresseur, le léflunomide présenterait également une efficacité antivirale contre le cytomégalovirus ou le virus BK [51].

V-1 La structure :

C'est le 5-méthyl-*N*-[4-(trifluorométhyl) phényle]-isoxazole-4-carboxamide, de structure chimique schématisée sur la figure suivante.

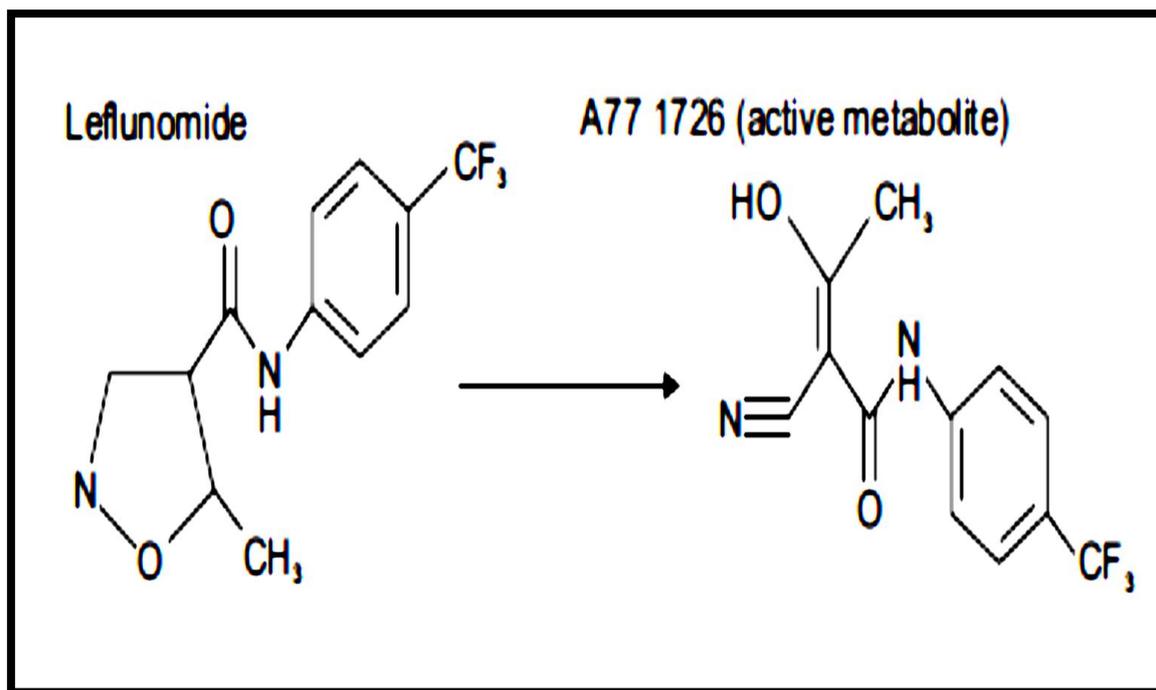


Figure 11 : Structure chimique de Léflunomide et de son métabolite active le A771726 [52].

V-2 Le mécanisme d'action :

Le léflunomide est une prodrogue qui est transformée après administration en un dérivé (l'A 77 1726) qui inhibe non seulement la réponse T, mais aussi la réponse B et la glycosylation de molécules d'adhérence. Il présente des caractéristiques immunomodulatrices/immunosuppressives, se comporte comme un agent antiprolifératif et possède des propriétés anti-inflammatoires.

- L'action immunomodulatrice primaire : Inhibition de la synthèse de novo de la pyrimidine :

Le métabolite actif du léflunomide, l'A 77 1726, inhibe l'enzyme humaine DiHydro-OrotateDésHydrogénase (DHODH). La DHODH est l'enzyme de la synthèse de *novo* des pyrimidines (Postgrad, 2004).

Les lymphocytes activés nécessitent une multiplication par huit de leurs niveaux de la ribonucléotide monophosphate d'uridine et d'autres ribonucléotides pyrimidiques afin de progresser à partir de G1 à la phase S du cycle cellulaire de la prolifération et ils doivent utiliser la synthèse de novo des pyrimidines. A77 1726 exerce un effet réversible sur l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) critique nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. L'inhibition de cette enzyme entraîne une diminution de la

synthèse d'ARN et d'ADN, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et l'arrêt du cycle cellulaire en G1. T cell-dépendante de la formation des lymphocytes B, y compris des auto-anticorps IgA et Ig G isotypes, est également inhibée par A77 1726 [53].

- Les actions anti-inflammatoires :
- A77 1726 inhibe l'expression d'activation et le gène de facteur nucléaire (NF) kB requis pour l'activation de gènes de diverses cytokines inflammatoires.
- A77 1726 augmente la production de TGF- β 1 ; protéine immunosuppresseur et inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF- α et l'interleukine 1.
- L'inhibition directe de l'enzyme COX-2 dans les sites d'inflammation (**Postgrad, 2004**).

V-3 La pharmacocinétique :

Le léflunomide est rapidement transformé en un métabolite actif, l'A 771726, par un métabolisme de premier passage (ouverture du cycle) au niveau de la paroi intestinale et du foie. Lors d'une étude ayant utilisé le léflunomide radio marqué au C₁₄, aucune quantité de léflunomide inchangé n'a été décelée dans le plasma, les urines ou les fèces [54].

Leur élimination est lente et caractérisée par une clairance apparente d'environ 31 ml/h. La demi-vie d'élimination chez les patients est d'environ 2 semaines. Le A 771726 était toujours détectable dans les urines et dans les selles 36 jours après une administration unique [55].

V-4 Les indications :

Le léflunomide est indiqué chez l'adulte :

- dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond
- dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif.

Malgré des résultats encourageants dans des modèles animaux expérimentaux de greffe d'organe, mais les analogues de léflunomide ne sont pas commercialisés dans cette indication [56].

V-5 Les contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe).
- Patients présentant une insuffisance hépatique.
- Patients ayant un état d'immunodéficience grave, par exemple les patients atteints du SIDA [57].
- Patients présentant une dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.
- Patients souffrant d'infections graves [58].
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison de l'expérience clinique insuffisante dans ce groupe de patients.
- Patients présentant une hypoprotéïnémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique [59].
- Femmes enceintes, vue des effets tératogènes.

Il n'existe pas de données concernant la sécurité du léflunomide chez les enfants et il n'est pas recommandé pour les patients <18 ans [60].

V-6 Les effets secondaires :

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le léflunomide sont représentés par l'augmentation modérée de la pression artérielle, leucopénie, paresthésies, céphalées, étourdissement, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales, accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit, sécheresse cutanée, ténosynovite, augmentation de la CPK, anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie, réactions allergiques modérées et élévation des paramètres hépatiques [transaminases (en particulier ALAT), plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine (**Grimbert et al., 2008**).

Comme les autres produits potentiellement immunosuppresseurs, le léflunomide peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris aux infections opportunistes. Ainsi l'incidence globale des infections peut augmenter (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies). Des états septiques pouvant survenir et être fatals.

Le risque d'affections malignes et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs.

Quelques Affections hématologiques et du système lymphatique peuvent survenir, tel que les leucopénies, anémie, thrombopénie modérée, ou d'autre plus rares comme les pancytopénie, leucopénie, eosinophilie, agranulocytose.

V-7 La posologie :

Dans la polyarthrite rhumatoïde : le traitement par le léflunomide est généralement débuté par une dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours. L'omission de la dose de charge peut diminuer le risque de survenue d'effets indésirables. La dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg de léflunomide une fois par jour suivant la gravité de la maladie (**Grimbert *et al.*, 2008**).

Le traitement du rhumatisme psoriasique par le léflunomide est débuté par une dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours. La dose d'entretien recommandée est de 20 mg de léflunomide une fois par jour. L'effet thérapeutique commence habituellement après 4 à 6 semaines et peut s'améliorer par la suite jusqu'à 4 à 6 mois de traitement.

Chapitre III : Les immunosuppresseurs biologiques

Les anticorps monoclonaux (AcMo) ont pris une place de plus en plus importante dans la thérapeutique et plus d'une centaine d'AcMo était en développement clinique en 2011. Ces biomédicaments (protéines recombinantes produites par des cellules en culture) ont une masse moléculaire et des mécanismes d'action très différents des médicaments «classiques» (**Paintaud, 2012**).

Initialement, des sérums antilymphocytaires ou antithymocytes de sépticité large ont été utilisés efficacement. La description, en 1975 par Kohler et Milstein, de la technologie des hybridomes a constitué un tournant marquant dans l'histoire de l'immunologie et en particulier de l'utilisation thérapeutique de l'immunosuppression. L'utilisation de ces anticorps a permis à la fois de définir les cibles à atteindre à la surface cellulaire et de produire les agents thérapeutiques efficaces (**Pedro, 2013**).

Un manque relatif d'efficacité des anticorps testé s'était surtout lié à leur origine xénogénique. En effet, cette origine entraîne des phénomènes d'immunisation et une activation insuffisante des fonctions effectrices humaines.

C'est en partant de ces constatations et en utilisant les progrès biotechnologiques que le concept de manipulation des anticorps pour les rendre chimériques ou humanisés a été développé (**Bernard, 2009**).

I- La justification de l'immunisation des anticorps monoclonaux :

I-1 L'immunisation :

La réponse immunitaire vis-à-vis d'un anticorps monoclonal peut comporter des immunoglobulines (Ig) d'isotype IgG et IgM, seules les IgG sont neutralisantes [61]. Plus rarement, des anticorps d'isotype IgA ou IgE ont été retrouvés [61].

Lorsque l'on analyse leur spécificité fine, les anticorps détectés chez les patients immunisés ne reconnaissent pas toutes les Ig de souris. Elles sont très spécifiquement dirigées contre certains déterminants antigéniques de l'anticorps monoclonal murin utilisé (**Vanhove, 2009**).

On distingue les anticorps anti-isotopes, spécifiques des déterminant localisés au niveau de la partie constante (FC) de l'anticorps monoclonal, et les anticorps anti-idiotypes, dirigés contre des déterminants situés au niveau des régions hypervariables de la molécule, localisées au sein des fragments F(ab')₂, qui lui confèrent sa spécificité

antigénique. La réponse isotopique anti souris réagit avec toutes les immunoglobulines IgG2a de souris.

Même avec celles qui ne présentent pas de spécificité anti-cellules T, mais pas avec les immunoglobulines non-IgG2a. Ils ne bloquent pas l'effet de l'AcMo. La réponse anticorps anti-idiotype bloque la liaison de l'AcMo avec leur antigène spécifique, et peut neutraliser leurs effets (**Mkicivic et al., 2007**).

I-2- Les conséquences cliniques de l'immunisation :

Une maladie sérique n'a été décrite qu'exceptionnellement après utilisation d'anticorps monoclonal. La quantité et les caractéristiques physicochimiques des immuns-complexes formés ne sont vraisemblablement pas compatibles avec un dépôt massif dans les tissus et avec l'apparition d'une maladie sérique, contrairement à ce qui peut être observé avec le sérum antilymphocytaire.

Peu d'événements cliniques graves en rapport avec cette immunisation ont été notés, à l'exception de quelques cas exceptionnels d'anaphylaxie en relation avec une immunisation de type IgE. La conséquence la plus gênante de l'immunisation est de neutraliser l'action thérapeutique ou de rendre inefficace un traitement ultérieur par le même anticorps (**Dekeyser, 2014**).

La fréquence de l'immunisation est variable. Des études initiales avaient montré que la formation d'anticorps anti-souris était présente chez 100 % des patients traités par anticorps seuls. L'association à divers immunosuppresseurs comme les corticoïdes, l'azathioprine, la cyclosporine ou le mycophénolate mofétil permet de diminuer cette immunisation [61].

Une autre complication peut être en relation avec la fonction effectrice lymphocytaire. Après injection d'AcMo, se produit une activation lymphocytaire conduisant à la libération massive et séquentielle de cytokines telles que l'IL-2, IL-3, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, le TNF α et l'INF γ . Cette libération est responsable d'un syndrome clinique aigu grave pouvant mettre en jeu la vie des patients traités.

D'un autre côté, l'origine xénogénique des anticorps fait que ces anticorps n'interagissent généralement pas ou mal avec les mécanismes effecteurs de l'hôte, par exemple pour la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). Ceci peut limiter

leur utilité en clinique humaine. L'humanisation de l'anticorps pourrait permettre de pallier cet inconvénient (**Paintaud, 2012**).

Parmi les traitements biologiques, il est possible de séparer les anticorps **déplétants** ou **non déplétants**. Parmi les premiers, les globulines antithymocytaires sont principalement actives sur les lymphocytes T, alors que le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, est actif sur les lymphocytes B impliqués dans les phénomènes de rejet à médiation humorale.

Les anticorps non déplétants sont représentés par les anticorps anti-CD25, dirigés contre le récepteur de l'interleukine-2.

II- Les agents déplétants :

II-1- Les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires :

Anticorps déplétants polyclonaux anti-lymphocytaires aussi appelés sérum anti lymphocytaire (SAL). Il s'agit d'un « mélange » d'anticorps dirigés contre des molécules de surface intervenant par exemple dans les communications intercellulaires (**Dekeyser, 2014**).

Ils ont été mis au point par Woodruff, Medawar et Monaco dans les années 1960 et utilisés cliniquement dès 1965. Les anticorps polyclonaux sont des molécules provoquant la destruction non spécifique des lymphocytes [61].

Les anticorps polyclonaux sont produits à partir d'espèces animales après injection des lymphocytes humaines, de thymocytes ou de lymphoblastes cultivés. Il s'agit d'anticorps obtenus chez le lapin ou le cheval après immunisation contre des lymphocytes humains. Après récupération des IgG ainsi formées et absorption des anticorps toxiques (par exemple dirigés contre les plaquettes ou les érythrocytes) [63].

II-1-1 La classification des Immunoglobulines anti-lymphocytaires :

Il existe trois préparations anti-lymphocytaire T humains d'origine animale, quelques un sont obtenus à partir de sérum de cheval ; citons le Lymphoglobuline® qui est en arrêt de commercialisation, et il ne reste que la Thymoglobuline® ou l'ATG. Deux autres préparations sont à base de sérum de lapin, le Thymoglobuline® et les Globulines antilymphocytaires [65].

II-1-1-1 L'immunoglobuline anti-thymocyte humain d'origine lapine :

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (Thymoglobulin) est un immunosuppresseur sélectif agissant sur les lymphocytes T.

Le mécanisme d'action de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains repose sur un mécanisme de lyse massive des lymphocytes T dépendant du complément (**Castex, 2013**).

Ce médicament, Thymoglobulin®, reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, telles que les CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR et HLA de classe I.

Les lymphocytes T sont éliminés de la circulation par une lyse dépendant du complément et plus encore par un mécanisme d'opsonisation mettant en jeu le système des cellules mono-cyto-phagocytaires, déclenche d'autres réponses fonctionnelles lymphocytaires liées à son activité immunosuppressive [61].

II-1-1-2 L'immunoglobuline anti-thymocyte humain d'origine équine :

L'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains, (La lymphoglobuline©) est un anticorps polyclonal d'origine équine sous forme de solution purifiée d'immunoglobuline G obtenue par immunisation de cheval par des lymphocytes humains Action par une lymphocytotoxicité directe dans le secteur vasculaire Principal [63].

II-1-2 Le mécanismes d'action :

Ces anticorps interviennent à différentes étapes de la réponse immunitaire, principalement sur la reconnaissance et l'activation du lymphocyte T, mais aussi dans la transduction du message de prolifération lymphocytaire.

Les mécanismes d'action sont multiples [61]. Ces anticorps entraînent une lymphopénie portant essentiellement sur les cellules T. Le mécanisme principal d'élimination est l'opsonisation des lymphocytes T et leur phagocytose par le système réticuloendothélial. La déplétion durable pourrait impliquer une apoptose des cellules T. Une inactivation cellulaire par recouvrement et/ou modulation antigénique (disparition des récepteurs de la surface cellulaire) a également été rapportée.

Par ailleurs, une inhibition des phénomènes d'adhésion et de transduction du signal participe à l'action immunosuppressive [62].

Enfin, des nouvelles données évoquent le rôle inhibiteur des sérums anti-lymphocytaires sur les lymphocytes B et les cellules dendritiques [65].

II-1-3 La pharmacocinétique :

Après une première perfusion de 1,25 mg/kg de Thymoglobuline®, les taux sériques d'IgG de lapin varient entre 10 et 40 µg/ml. Les taux sériques diminuent de façon constante jusqu'à la perfusion suivante, avec une demi-vie d'élimination estimée à 2-3 jours.

Les concentrations minimales d'IgG de lapin augmentent progressivement et atteignent 20 à 170 µg/ml à la fin d'un traitement de 11 jours.

Une baisse progressive est ensuite observée à l'arrêt de l'administration de l'immunoglobuline anti-thymocytes humains. Toutefois, l'IgG de lapin reste détectable chez 80 % des patients à 2 mois [63].

Une immunisation significative vis-à-vis des IgG de lapin est observée chez environ 40% des patients. Dans la plupart des cas, cette immunisation survient au cours des 15 premiers jours après le début du traitement. Les patients présentant une immunisation montrent une diminution plus rapide des concentrations minimales d'IgG de lapin (Paintaud, 2013).

II-1-4 Les indications :

- Immunosuppression en transplantation : prévention et traitement du rejet de greffe.
- Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique, en cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante [62].

II-1-5 Les contre-indications :

- Infections aiguës ou chroniques qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire.
- Hypersensibilité aux protéines de lapin, du cheval ou à l'un des composants de la préparation (Bosly, 2006).

II-1-6 Le mode d'administration :

L'immunoglobuline de lapin ou du cheval anti-thymocytes humains est habituellement administrée dans le cadre d'un protocole thérapeutique associant plusieurs agents immunosuppresseurs.

Il faut administrer les doses nécessaires de corticoïdes et d'antihistaminiques intraveineux avant la perfusion d'immunoglobuline anti-thymocytes humains. Perfuser lentement dans une veine de gros calibre.

Adapter la vitesse de perfusion de façon à ce que la durée totale de la perfusion soit au minimum de 4 heures (**Paintaud, 2012**).

II-1-7 Les effets secondaires :

- Affections hématologiques, vasculaires et du système lymphatique : sont très fréquent représenté par des Lymphocytopenies, des neutropénie et thrombopénie avec Hypotension..
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : avec des dyspnées qui peuvent fréquemment survenir.
- Affections gastro-intestinales : fréquentes, tel que les Diarrhées, les dysphagies, les nausées et les vomissements.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquent avec Prurit et éruptions cutanées.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : avec des myalgies fréquentes, infections microbiennes et infestations parasitaires.
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : fréquents, avec différents tumeurs malignes.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : très fréquent avec les fièvres et plus fréquemment avec les tremblements.
- Affections du système immunitaire : fréquent, avec de maladies sériques d'immunisation contre le médicament [63].

II-2 Les anticorps anti-CD20 (rituximab®):

Depuis les années 1990, de nouveaux liens d'interdépendance entre les réponses T et B ont été découverts et le rôle des cellules B et des anticorps dans la pathogenèse du rejet aigu et chronique a été remise à l'honneur. En 1994, Biogen Idec Inc. a produit le rituximab, un AcMo chimérique anti-CD20, cytotoxique pour les cellules B (du stade pré-B au plasmablaste, à l'exclusion des plasmocytes) par plusieurs mécanismes [61].

Le CD20 est le premier antigène de différenciation des lymphocytes B humains à avoir été identifié à l'aide d'anticorps monoclonaux. Il est un marqueur spécifique des cellules B au cours de leur développement du stade pré-B au stade du lymphocyte B mature. Il est néanmoins absent de la surface des plasmocytes. Le gène codant est localisé dans le chromosome 11 (Fakhouri, 2004).

II-2-1 Le mécanisme d'action :

Le rituximab pourrait induire la déplétion lymphocytaire B par plusieurs mécanismes pouvant être associés :

- Une cytotoxicité médiée par le complément : La fixation du rituximab à sa cible antigénique et son *cross-linking* entraînent sa redistribution au sein de la membrane cytoplasmique. Cette redistribution augmente la fixation du C1q à la portion Fc ($\gamma 1$) du rituximab du fait d'une grande concentration de complexes antigène-anticorps et/ou d'une orientation favorable du fragment Fc du rituximab. L'activation du complément serait également impliquée dans la survenue de réactions systémiques au cours des perfusions de rituximab [64].
- Une cytotoxicité cellulaire médiée par le complément avec un rôle prépondérant du récepteur à la portion Fc des Ig (Fc γ R) des cellules effectrices (monocytes, macrophages, cellules NK). L'existence d'un polymorphisme au sein des récepteurs Fc γ R (notamment le récepteur Fc γ RIIIa) expliquerait au moins en partie la variabilité de la déplétion lymphocytaire B au cours des lymphomes et des maladies auto-immunes [62].

La fixation du rituximab sur sa cible (et probablement son *cross-linking*) induit un changement de conformation de la molécule CD20 par le biais d'une phosphorylation. Il s'ensuit une augmentation du flux calcique vers le secteur intracellulaire et donc une

augmentation de la concentration intracellulaire du calcium avec comme conséquence le blocage du cycle cellulaire en phase S (**Bosly, 2006**). Au total, les mécanismes d'action du rituximab sont complexes et partiellement élucidés avec des résultats contradictoires selon les études. Néanmoins, ces différents mécanismes ne sont pas forcément exclusifs. Ainsi, une activation du complément déclenchée par la fixation du rituximab sur sa cible antigénique peut induire une déplétion lymphocytaire B par l'intermédiaire de :

- une cytotoxicité médiée par le complément
- une opsonisation des lymphocytes B préalable à une cytotoxicité médiée par les cellules effectrices (ADCC).
- une apoptose par l'activation de caspases (**Fakhouri, 2004**).

II-2-2 La pharmacocinétique :

L'administration de rituximab induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures. Néanmoins, pour des raisons inconnues, le rituximab est détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt des perfusions. Il en découle que la déplétion B induite par le rituximab dure 6 à 9 mois, la récupération d'un pool lymphocytaire B normal ne survenant pas avant 9 à 12 mois après la fin du traitement (**Fakhouri, 2004**).

II-2-3 Les indications :

Le rituximab (Rituxan®, MabThera®) a d'abord été approuvé dans le traitement des lymphomes à cellules B, puis il a été utilisé en transplantation pour le traitement des proliférations lymphoïdes post-transplantation (PTLD, post-transplantation lymphoproliferative disorders). L'élimination des cellules B agirait sur le rejet de greffe en réduisant la présentation antigénique aux cellules T, On ne pourra clairement savoir si le rituximab possède une réelle efficacité clinique en transplantation qu'après la publication d'essais cliniques contrôlés.

Le rituximab est de plus en plus fréquemment utilisé dans les maladies auto-immunes médiées par des anticorps, essentiellement dans les formes résistantes au traitement immunosuppresseur conventionnel. L'utilisation du rituximab au cours des maladies auto-immunes, vise au maximum l'éradication des clones B autoréactifs avec comme

conséquence la rupture d'un cercle d'amplification de la réponse auto-immune et au minimum la baisse de la synthèse des auto-anticorps pathogènes (**Bosly, 2006**).

En association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond avec un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été montré que, en association au méthotrexate, le rituximab réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles [65].

MabThera®, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de Granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de Polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

II-2-4 Les effets secondaires :

Les principaux effets secondaires du rituximab rapportés sont :

- Des réactions allergiques (fièvre, frissons, bronchospasme, hypotension, etc.), survenant lors de la première perfusion. Ces réactions répondent bien aux corticoïdes, aux antihistaminiques et au paracétamol et sont prévenues par l'utilisation de ces traitements.
- Des infections essentiellement virales rapportées quasi exclusivement chez des patients atteints d'hémopathies. En revanche, l'incidence des infections bactériennes ne semble pas être augmentée par l'utilisation du rituximab.
- Des neutropénies, des thrombopénies et des anémies le plus souvent transitoires.
- Enfin, d'autres effets secondaires ont été rapportés plus rarement : maladie sérique, uvéite, réactions cutanées bulleuses, vascularités. Ils pourraient être liés à des phénomènes immunologiques non encore élucidés (**Fakhouri, 2004**).

II-3 Anticorps anti-CD52 (alemtuzumab):

L'alemtuzumab est un AcMo utilisé initialement dans le traitement des lymphomes. Il est dirigé contre la molécule CD52, une glycoprotéine exprimée par les lymphocytes T et

B, les monocytes, les macrophages et les granulocytes. Il entraîne la déplétion massive des cellules T du sang périphérique [64].

II-3-1 Le mécanisme d'action :

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé, obtenu par manipulation génétique, spécifique d'une glycoprotéine de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes (CD52). Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins.

L'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, un antigène non modulateur hautement exprimé, présent à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages [67].

L'anticorps provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'antigène a été identifié dans un faible pourcentage de granulocytes, mais pas dans les érythrocytes ni les plaquettes. L'alemtuzumab ne semble pas endommager les cellules hématopoïétiques ni les cellules souches (Bourbon, 2013).

II-3-2 La pharmacocinétique :

La clairance systémique diminue avec l'administration répétée en raison de la clairance réduite médiée par un récepteur (par exemple, perte de récepteurs CD52 à la périphérie). La demi-vie moyenne était de 11 heures (allant de 2 à 32 heures) après la première dose de 30 mg et était de 6 jours (1 à 14 jours) après la dernière dose de 30 mg.

La pharmacocinétique d'alemtuzumab chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiés. Les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'alemtuzumab n'ont pas été étudiés [68].

II-3-3 Les indications :

Contrairement aux anti-CD25, l'alemtuzumab entraîne la déplétion massive des cellules T du sang périphérique. Il a été introduit comme traitement d'induction en transplantation rénale par Calne à la fin des années 1990, en combinaison avec une immunosuppression réduite au minimum (faibles doses de cyclosporine en monothérapie), avec l'espoir d'induire une (quasi-tolérance). Ce schéma semble tenir ses promesses car un traitement d'induction par l'alemtuzumab en association avec de faibles doses de tacrolimus permet

d'obtenir un taux acceptable de rejets aigus, une incidence faible d'infections virales et un taux plus important de lymphocytes T (**Dekeyser, 2014**).

L'alemtuzumab a été également utilisé dans les greffes de poumon et de foie, avec des taux de rejet inférieurs à ceux qui sont observés lors d'une immunosuppression standard.

Dans la greffe de pancréas, l'utilisation de l'alemtuzumab lors d'un traitement d'induction a été très étudiée et permet une immunosuppression de maintenance sans utilisation de stéroïdes [62]. Le bénéfice clinique par rapport à une induction utilisant des anticorps anti-CD25 est encore discuté.

LEMTRADA® est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (**Jourdan, 2004**).

II-3-4 Les contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [61].

II-3-5 Les effets secondaires :

Les effets secondaires notés avec l'utilisation de l'alemtuzumab ont été la fièvre, les frissons, l'urticaire, l'hypotension, la nausée, l'érythème et les vomissements, de gravité légère à modérée. L'anémie, thrombocytopenie et la neutropénie sont fréquentes chez les patients.

Une réactivation du CMV, démontrée par PCR avec présence de symptômes mais sans atteinte organique, est peu fréquemment notée mais grave [68].

III- Les anticorps non déplétants :

L'identification d'une série d'AcMo définissant dans des sous-classes de lymphocytes T humains. Les anticorps non déplétants n'affectent pas le nombre des cellules immunitaires, mais certains d'entre eux semble plus efficaces que les anticorps déplétants [63].

III-1 Les anticorps anti-CD3 Muromonab, OKT3 (Orthoclone®):

L'OKT3 est un anticorps monoclonal murin dirigé contre le complexe CD3. Ce dernier est composé d'une série de protéines et est associé au récepteur à l'antigène. Il a été le premier AcMo utilisé en transplantation, en 1981 [66].

III-1-1 Le mécanisme d'action :

In *vitro*, l'OKT3 bloque l'activation du lymphocyte T. In *vivo*, il entraîne une lymphopénie en opsonisant les cellules T et module l'antigène CD3 [68].

III-1-2 La pharmacocinétique :

Lors des premiers essais cliniques, au cours desquels ont été administrés 5 mg par jour pendant 14 jours, les taux sériques moyens du médicament ont augmenté pendant les 3 premiers jours et ont été en moyenne de 900 ng/ml du 3ème au 14ème jour [63].

III-1-3 Les indications :

Si historiquement l'OKT3 fut le premier anticorps monoclonal à être utilisé en transplantation rénale, actuellement son indication se restreint aux traitements de rejets aigus particulièrement sévères ou récidivants; une restriction d'emploi expliquée par un profil de tolérance défavorable. L'OKT3 est indiqué dans le traitement du rejet aigu d'allogreffes rénales, hépatiques et cardiaques, résistant aux immunosuppressions par les stéroïdes (Starzl et Fung, 1986).

III-1-4 Les contre-indications:

L'OKT3 est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité au muromonab-CD3 ou à tout autre produit d'origine murine ou à l'un des excipients.
- les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne, visible à la radiographie du thorax.
- les patients ayant une hypertension non contrôlée.
- les patients avec antécédents convulsifs ou prédisposés aux convulsions.
- les patientes enceintes ou susceptibles d'être enceintes, ou qui allaitent (Starzl et Fung, 1986).

III-1-5 Les effets secondaires :

La durée d'utilisation ne doit guère dépasser dix jours. Au-delà, le patient développe des anticorps neutralisants contre l'OKT3 ce qui diminue son efficacité lors de sa réutilisation.

Les effets indésirables très fréquents rapportés avec l'OKT3, dans les études cliniques, ont été fièvre/frissons, diarrhée, nausée/vomissements, céphalées, hypotension/hypertension, tachycardie, dyspnée, éruption, tremblements et œdème [67].

- Syndrome de libération des cytokines

Parmi les manifestations cliniques courantes du syndrome de libération de cytokines figurent les symptômes suivants : fièvre élevée (souvent avec des pointes, jusqu'à 41,7°C), frissons, céphalées, tremblements, nausées/vomissements, diarrhée, douleur abdominale, malaise, douleur musculaire et articulaire, faiblesse généralisée [65].

Les effets secondaires moins fréquents comprennent notamment des réactions dermatologiques mineures (par exemple, éruption cutanée, prurit, etc.) ainsi que divers effets secondaires cardio-respiratoires et neuropsychiatriques souvent graves, occasionnellement fatals [64].

Les problèmes cardio-respiratoires peuvent être à type de : dyspnée/essoufflement, bronchospasme/sifflements, tachypnée, arrêt/insuffisance/détresse respiratoire, collapsus cardio-vasculaire, arrêt cardiaque, angine de poitrine/infarctus myocardique, douleur/oppression thoracique, tachycardie, hypertension, irritabilité hémodynamique, hypotension y compris choc profond, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire (cardiogénique et non cardiogénique), syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, hypoxémie, apnée et arythmies.

- Phénomènes neuro-psychiatriques

Des convulsions, encéphalopathie, œdème cérébral, méningite aseptique et céphalées ont été décrits même après la première dose, lors de traitement par ORTHOCLONE® OKT3. Ces phénomènes sont partiellement dus à l'activation des lymphocytes T et à la libération systémique ultérieure de cytokines [66].

- Infections

ORTHOCLONE® OKT3 est habituellement ajouté à des schémas thérapeutiques immunosuppresseurs. Cette immunosuppression globale peut modifier le spectre des infections observées et augmenter le risque, la sévérité et la gravité potentielle (morbidity) des complications infectieuses [65].

- Néoplasies

Du fait de la dépression de l'immunité cellulaire induite par les médicaments immunosuppresseurs, les patients qui ont subi une transplantation d'organes présentent d'avantage de risque de développer des tumeurs (Starzl et uFng, 1986).

III- 2 Les anticorps anti- le récepteur de l'IL-2 (anti-CD25) :

Actuellement, les anticorps utilisés de façon habituelle après transplantation rénale sont les anticorps anti-CD25, c'est-à-dire dirigés contre le récepteur de l'IL-2. Ce récepteur est composé de trois chaînes associées à la surface lymphocytaire pour former un récepteur de haute affinité. La chaîne α (CD25) n'est exprimée à la surface cellulaire que lorsque le lymphocyte T est activé. Les anticorps se fixent et bloquent la chaîne α de l'IL-2. Comme l'expression de CD25 nécessite une activation lymphocytaire T, les anticorps anti-CD25 ne sont responsables que d'une déplétion lymphocytaire limitée [63].

Deux anticorps, l'un chimérique basiliximab (simulect®) et l'autre humanisé daclizumab (Zenapax®), ont récemment démontré leur efficacité et leur tolérance [66].

III-2-1 Le mécanisme d'action :

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain (IgG1) dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique [63].

Le basiliximab se lie spécifiquement avec une grande affinité à l'antigène CD25 présent à la surface des lymphocytes T activés exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2 (IL-2R) et de ce fait empêche la liaison de l'interleukine-2, signal critique de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe. Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps que les taux sériques de basiliximab dépassent 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration) [67].

Lorsque les concentrations redescendent en dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1 à 2 semaines. Le basiliximab n'entraîne pas de myélosuppression (Jourdan *et al.*, 2004).

III-2-2 Les indications :

Simulect® est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation allogénique de *novo* chez l'adulte et chez l'enfant. Il doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes [68].

Les patients recevant ce traitement doivent être pris en charge, pour prévenir les réactions d'hypersensibilité sévères et les infections, notamment les infections opportunistes, les infections d'évolution fatale [67].

III-2-3 Les contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse et allaitement (**Jourdan et al., 2004**).

III-2-4 Les effets secondaires :

- Chez l'adulte :

Les effets les plus fréquemment rapportés après traitement par basiliximab étaient : constipation, infection urinaire, douleur, nausées, œdèmes périphériques, hypertension, anémie, céphalées, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, complication de lésion postopératoire, prise de poids, élévation de la créatinine sanguine, hypophosphatémie, diarrhée et infections respiratoires hautes [61].

- Chez l'enfant :

Les effets les plus fréquemment rapportés étaient infection urinaire, hypertrichose, rhinite, fièvre, hypertension, infections respiratoires hautes, infections virales, septicémie et constipation [62].

- Fréquence des tumeurs malignes :

La fréquence globale des tumeurs malignes chez l'ensemble des patients traité par basiliximab, surtout des lymphomes et des syndromes lymphoprolifératifs [66].

- Fréquence des épisodes infectieux :

La fréquence globale et le profil des infections virales, bactériennes et fongiques chez les patients traités par le basiliximab.

- Des troubles d'origine cardiaque : tels que l'insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde.
- Troubles du système immunitaire [68].

Réactions d'hypersensibilité anaphylactoïde telles qu'éruption cutanée, urticaire, prurit, éternuement, sibilance respiratoire, bronchospasme, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, hypotension, tachycardie, insuffisance respiratoire, syndrome de fuite capillaire [63].

- Syndrome de libération de cytokines

Avec fièvre, frissons, céphalées, tremblements, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, malaise et faiblesse généralisée [68].

Conclusion

Conclusion :

L'utilisation de traitements immunosuppresseurs plus efficaces et dont le maniement s'est amélioré au cours du temps. Les progrès de la connaissance des mécanismes de l'activation lymphocytaire, des phénomènes de rejet et la physiopathologie des maladies auto-immunes, a permis en effet de mieux définir l'utilisation de ces traitements et de leurs associations.

Les traitements peuvent schématiquement être classés selon leurs caractéristiques (traitement biologique ou chimique). Parmi les traitements chimiques, les corticoïdes restent très utilisés, même si la question de leur arrêt ou de leur non-utilisation d'emblée est de plus en plus posée. Par ailleurs, la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs reste les inhibiteurs de la calcineurine, caractérisés par la nécessité d'un suivi pharmacologique.

Les inhibiteurs de la mTOR présentent des caractéristiques antiprolifératives intéressantes pour lutter contre le phénomène de dysfonctionnement chronique du greffon ou pour diminuer le risque tumoral. Les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques font appel principalement aux inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase.

Parmi les traitements biologiques, il est possible de séparer les anticorps déplétants ou non déplétants. Parmi les premiers, les globulines antithymocytaires sont principalement actives sur les lymphocytes T, alors que le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, est actif sur les lymphocytes B impliqués dans les phénomènes de rejet à médiation humorale et quelques maladies auto-immunes. Les anticorps non déplétants sont représentés par les anticorps anti-CD25, dirigés contre le récepteur de l'interleukine-2.

Dans un proche avenir, il est probable de développer d'autres traitements agissant à des niveaux différents de la réponse immunitaire, efficaces et auront des effets secondaires limités, notamment en ce qui concerne la néphrotoxicité, les complications cardiovasculaires, les cancers induits ainsi les maladies sériques reconnus avec les anticorps monoclonaux. De plus, les progrès de la pharmacologie laissent espérer une meilleure individualisation des traitements immunosuppresseurs et la meilleure définition des stratégies thérapeutiques utilisées.

Reference bibliographique

Bibliographie :

A

ABRAMOWICZ D., WISSING K M., Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire. *Actualités Néphrologiques* 2000.

[Consulté le 12-04-2014]

B

BENOJOAR D-M. Evaluation à 6 mois du traitement antirejet d'une allo-transplantation de tissus composites faciaux [En ligne]. Th. doct. : Université PARIS 7-DENIS DIDEROT, 2007, 126p.

[Consulté le 15-03-2014].

BENKALI KH. Etudes pharmacocinétique et pharmacogénétique du tacrolimus et mise au point d'une technique de recherche de bio marqueurs urinaires pour le diagnostic précoce du dysfonctionnement du greffon rénal. Th. doct. : Université de LIMOGES, 2008, 120p.

[Consulté le 11-04-2014].

BERNARD M. Transplantation d'organes : Quelles voies de recherche ? JOUVE ; Pris ,2009, 497p.[Consulté le 15-03-2014]

BOURBON P-A. Utilisation des immunosuppresseurs génériques dans la transplantation rénale : quel avenir ?. Th. doct. : Université JOSEPH FOURIER, 2013, 148p.

[Consulté le 15-03-2014].

Bosly R. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation* 2006, 15, 270–277.

[Consulté le 15-03-2014]

BÜCHLER M. L'utilisation des inhibiteurs de mTOR en transplantation rénale : pour quel malade et comment? *Néphrologie & Thérapeutique* 2009, 5, 390-394.

[Consulté le: 04-04-2014].

BRUNO F. Les maladies auto-immunes. *Médecine Rhumatologie* 2001, 36, 11,75-85.
[Consulté le 09-04-2014].

C

CHAPELLE D. Inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés Dans les tumeurs solides : proposition de fiches d'utilisation pratique destinées à l'équipes officinale. Th. doct. : Université HENRI POINCARE - NANCY 1, 2011, 137 p.

[Consulté le : 03-05-2014]

CAROLUS M. Rôle des ateliers thérapeutiques conduits par le pharmacien hospitalier dans le cadre de l'éducation thérapeutique du transplanté rénal. Th. doct: .Université de lorraine, 2013, 154p.

[Consulté le : 02-05-2014]

CASTEX F. Immunosuppression. *Cours dans Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes* 2013.
[Consulté le 28-04-2014]

D

DANGERS L., SALVATOR H. Pneumopathies médicamenteuses au Sirolimus. *Anal of Internal Medicine* 2006, 144, 7.

[Consulté le 03-04-2014].

DECAENS T., Duvoux C. Carcinome hépatocellulaire et transplantation hépatique : rôle futur des inhibiteurs de la mTOR . *Gastroentérologie Clinique* 2009, 5, 390-394.

[Consulté le 12-04-2014].

DEKEYSER M. Evaluation de l'immunité cellulaire T spécifique du cytomegalovirus en transplantation rénale et corrélation avec les épisodes de primo-infections/réactivations virales. Th. doct. : Université de LORRAINE, 2014, 96p.

[Consulté le 18-04-2014].

DREYER C., RAYMOND É., FAIVRE S. La voie de signalisationPI3K/AKT/mTOR.

Bulltin du cancer 2009, 1, 3, 187-189.

[Consulté le 12-05-2014]

E

ELIANE M., BILLAUD. Suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs.

Pharmacologie, H.E.G.P. - Paris 2009.

[Consulté le : 02-04-2014]

F

FAKHOURI F., GUERRAOUI H [et al]. LE RITUXIMAB DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES : UN NOUVEL ESPOIR ?. *Actualité Néphrologique* 2004.

[Consulté le : 02-05-2014]

G

GENSBURGER O. Etude pharmacogénétique et pharmacodynamique de la cible de l'acide mycophenolique : l'inosinemonophosphate des hydrogenase de type ii .Th. doct. : Université de limoges, 2010, 139 p.

[Consulté le : 26-04-2014]

GRIMBERT P-H., DAHAN K., AUDARD V. [et al]. Nouveaux traitements des syndromes néphrotiques idiopathiques. *Actualité Néphrologique* 2008.

[Consulté le 12-05-2014]

H

Hallorana P.,Brombergb F.,Kaplanb B. Tolerance Versus Immunosuppression: A Perspective. *The new england journal of medicine* 2008, 8,1365–1366.

[Consulté le: 12-05-2014]

I

Ismaili N., Hassama B.,[et al.]. La maladie de Kaposi iatrogène au Maroc en dehors du contexte de la transplantation. *Actualité Dermatologique*. 2011,8,29–735.

[Consulté le: 08-05-2014]

J

JOUBERT N. Synthèse et évaluation De nouveaux nucléosides ciblant l'hépatite c

Dans un système réplicon. Th. doct. : Université D'Orléans, 2005,309 p.

[Consulté le 26-05-2014]

JOURDAN E., TOPART B [et al.]. Effets secondaires des traitements par anticorps monoclonaux en hématologie. *Médecine Interne*,2004, 937-941.

[Consulté le 26-05-2014]

K

KHOURY S., BALASHOV K [et al.]. Evolution des conditionnements des greffes allogéniques de cellules souche hématopoïétiques chez l'adulte depuis 10 ans *Actualité Dermatologique*.2004, 4, 2, 178-181.

[Consulté le: 05-05-2014]

L

LAMOUREUX F. Étude protéomique des modifications phénotypiques des cellules rénales exposées aux immunosuppresseurs inhibiteurs de la calcineurine. Th. doct. : Université de LIMOGES, 2011, 108p.

[Consulté le 15-03-2014].

LAVILLE M., BADID C., FOUQUE D., DESMOULIERE A. Mycophénolate mofétil : y a-t-il des indications potentielles dans les maladies rénales (en dehors de la transplantation) ?. *Actualité Néphrologique* 2000.

[Consulté le 26-04-2014]

LEGENDRE C., ZUBER J., [et al.]. Immunosuppression en transplantation rénal. *Kidney International* 2007.41, 276-284.

[Consulté le : 12-04-2014].

LÉVY A., SAUVIN L., MASSARD J., SORIA. Everolimus (RAD001) et tumeur solides : le point en 2008. *Bulletin du Cancer* 2008, 95, 12, 1205-11.

[Consulté le 05-04-2014].

M

MEGARBANE B., KONTAR L. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. *Réanimation* 2006, 15, 303–309.

[Consulté le : 10-05-2014]

MILICEVIC M., KRZESINSKI J.M., SQUIFFLET J.P. Actualités sur les agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale. *Médicale de Liège* 2007, 6, 371-376.

[Consulté le 22-03-2014]

N

NEUZILLET Y., KARAM E., LECHEVALLIER F., KLEINCLAUSS G. Inhibiteurs de mTOR : de la transplantation à l'oncologie. *Progrès en Urologie* 2007, 17, 05, 928-933.

[Consulté le : 11-04-2014]

O

Olivier B. Etude in vitro de la pharmacogénétique de l'immunosuppresseur mycophenolate mofetil. Th. doct. : Université : LAVAL QUEBEC, 2006, 145p.

[Consulté le : 23-05-2014]

Olivier T., Emmanuel M. Cancers et immunosuppression : Effet pro- et anti tumoral des traitements immunosupresseurs. *Réseau Cancer* 2005, 8, 23-30.

[Consulté le 16-04-2014]

P

Paintaud G., Lechat P [et al.]. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme. *Thérapie* 2012, 67, 4, 319-327.

[Consulté le : 12-05-2014]

PALLET N., THERVET E., LEGENDRE C., ANGLICHEAU D. Néphrotoxicité du sirolimus : données cliniques et expérimentales Sirolimus nephrotoxicity . *Actualité Néphrologique* 2006, 41, 183-190.

[Consulté le : 15-15-2014]

PAULA C., GARATB H. La pharmacocinétique des immunosupresseurs. *Thérapie* 2011. 68, 6, 320-329.

[Consulté le 16-04-2014]

POSTGRAD J. Le flunomide: A novel disease modifying anti-rheumatic drug. *Bulltin de Cancer* 2004. 50, 2.

[Consulté le 06-04-2014]

PRADEAU K. Réactivation de l'herpès virus humain de type 6 (HHV-6) : outils de détection et mécanismes moléculaires. Th. doct. : UNIVERSITE DE LIMOGES,

[Consulté le 26-04-2014]

PREMAUDE A. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique Pharmacologique du mycophenolatémofetil dans le traitement anti-rejet de greffe. Th. doct. : UNIVERSITE DE LIMOGES, 2004, 149 p.

[Consulté le 26-04-2014]

R

RABILLER J. Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé. Th. doct. : Université ANGERS, 2013, 211 p.

[Consulté le 04-04-2014]

RETOURNARD M., CADIERGUES M.-C. Utilisation de la ciclosporine en dermatologie féline : données actuelles. *Actualité Néphrologique* 2013, 48, 8, 33-40.

[Consulté le 18-04-2014]

S

SAINT-MARCOUX F. Pharmacocinétique et Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la ciclosporine en transplantation d'organes solides. Th. doct : Université de LIMOGES, 2004, 160 p.

[Consulté le : 04-05-2014]

STARZL E., FUNG J[et al]. ORTHOCLONE OKT3 in Treatment of Allografts Rejected Under Cyclosporine-Steroid *Actualité Néphrologique* 1986, 937-941.

[Consulté le : 04-05-2014]

T

THERVET E., ZUBER J., SBERRO R [et al]. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Thérapie*2007, 16, (7), 566-581.

[Consulté le 15-03-2014]

W

WOILLARD J- B. Pharmacogénétique des immunosuppresseurs en transplantation rénale : étude d'association entre polymorphismes et effets indésirables, modélisation pharmacogénétique et pharmacogénétique/pharmacocinétique. Th. doct. : Université de LIMOGES, 2011, 101p.

[Consulté le 04-04-2014]

Web Graphie :

[01] <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/22218-immunosuppresseur-definition>

[Consulté le : 22-03-2014]

[02]<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-traitement-immunosuppresseur-4026/>[Consulté le : 22-03-2014]

[03]http://forum.doctissimo.fr/medicaments/liste_categorie.htm

[Consulté le : 22-03-2014]

[04]**ISMAILI K., Schurmans T.,Abramowicz D.** Le traitement immunosuppresseur en transplantation rénale pédiatrique Immunosuppressive agents in pediatricrenal transplantation [En ligne]. Disponible sur :

<http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/2862/1/Actualit%C3%A9s%20sur%20les%20agents%20immunosuppresseurs.pdf>[Consulté le :24-03-2014]

[05]http://www.univmontp1.fr/recherche/unites_de_recherche/physiologie_medecine_experimentale_du_coeur_et_des_muscles_inserm_u1046/reseau_mir/ [Consulté le :09-05-20014]

- [06] <http://www.jle.com/fr/index.phtml>[Consulté le :08-05-2014]
- [07] [http://www.pharmacorama.com/Interleukine 2, IL-2 - Inhibiteurs de la sécrétion](http://www.pharmacorama.com/Interleukine_2_IL-2_-_Inhibiteurs_de_la_sécrétion)[Consulté le : 08-05-2014]
- [08] **LEBRANCHUY., BLANCHOG., DANTALJ.**Cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs [en ligne].Disponible sur :[LEBRANCHUY., BLANCHOG., DANTALJ. Cibles et.com](#)[Consulté le : 01-04-2014]
- [09]<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-traitement-immunosuppresseur-4026/>[Consulté le : 22-03-2014]
- [10]<http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.15.-immunosuppresseurs.pdf> [Consulté le: 01-04-2014]
- [11] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.22.3.html>
[Consulté le : 01-04-2014].
- [12] www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/corticoides.html[Consulté le: 03-04-2014]
- [13]pharmatox.voila.net/cours/Corticoides.pdf[Consulté le: 03-04-2014]
- [14] <http://www.pharmacorama.com/> [Consulté le: 03-04-2014]
- [15]www.universalis.fr/encyclopedie/corticoides-corticosteroides/[Consulté le: 03-04-2014]
- [16]www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/Chapitre_5.html
[Consulté le: 03-04-2014]
- [17]Les étapes du traitement médical [En ligne].Disponible sur :
<http://www.cregg.org/> [Consulté : 02-05-2014]
- [18]www.vidal.fr/substances/4024/ciclosporine[Consulté le: 12-05-2014]
- [19]www.bag.admin.ch/transplantation/00700/02829/.../index.html?...[Consulté le: 20-05-2014]

[20] <http://www.pharmacorama.com/rubriques.php> [Consulté le: 20-05-2014]

[21] **COSNES J.** Disponible sur :

<http://www.fmcgastro.org/recherche/?recherche=COSNES+J.> [Consulté le :12-04-2014]

[22] <http://sante-medecine.commentcamarche.net/> [Consulté le : 12-05-2014]

[23] www.angcp.be/bxl/fr/vademecum/pharmaco.htm [Consulté le:11-05-014]

[24] fr.wikipedia.org/wiki/Ciclosporine [Consulté le:11-05-014]

[25] www.meamedica.fr/systeme-immunitaire-immunosuppression/neoral

[Consulté le:11-05-014]

[26] www.carabin.fr/~telech/cours/Optionnel/.../immunosuppresseurs.pdf

[Consulté le:11-05-014]

[27] <http://www.fmpmc.upmc.fr/fr/index.html> [Consulté le:11-05-014]

[28] www.vidal.fr/substances/15314/tacrolimus/ [Consulté le:11-05-014]

[29] Gilles P. Pharmacocinétique des immunosuppresseurs [En ligne]. Disponible sur :

spiral.univ-lyon1.fr/.../pharmacogenetique_immunosuppresseur2007.pdf

[Consulté le : 11-04-2014]

[30] sante-az.aufemenin.com/w/sante/m3589588/medicament/prograf.html#indication.

[Consulté le : 01-02-2014]

[31] santecheznous.com/drug_info_detail.asp?channel_id=0&relation-id=&brand=name_id1497&page_no=2.

[Consulté le : 22-01-2014]

[32] www.sante.fr/advagraf=0-5-mg=gelule-liberation-prolongee-boite-30/medicament/383.

[Consulté le 05-02-2014]

[33] <http://niger-gouv.org/medicaments/51079-817-tacrolimus.html-niger/tacrolimus>

[Consulté le 06-03-2014]

[34] agence-perd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0206598.htm-noticepatient.

[Consulté le : 05-02-2014]

[35] <http://fr.healthierchoices.ca/medicament-details.aspx?brand-name-id=1497-medicaments-deschoixsanté>.

[Consulté le : 29-02-2014]

[36] <http://niger-gouv.org/medicaments/51079-817-tacrolimus.html-niger/tacrolimus>

[37] www.medisite.fr/dictionnaire-des-medicaments-vasten-40-mg-comprime.

[Consulté le : 20-05-2014]

[38] www.edimark.fr/.../profil-pharmacologique-du-daclatasvir-une-option-in

[Consulté le : 20-05-2014]

[39] www.docstoc.com/.../MECANISMES-D-ACTION-DES-TRAITEMENT...

[Consulté le : 20-05-2014]

[40] <http://www.domdigger.com/?kw=http://has-sante.fr> [Consulté le : 20-05-2014]

[41] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-3455_rapamune_.pdf [Consulté le : 20-05-2014]

[42] <http://sante-az.aufeminin.com/w/sante/m3615682/medicaments/rapamune.html>

[Consulté le : 20-05-2014]

[43] <http://www.transplantation-medicale.wikibis.com/index.php> [Consulté le : 02-05-2014]

[44] http://www.pharmacorama.com/Interleukine_2,_IL-2_-_Inhibiteurs_de_la_sécrétion

[Consulté le : 02-05-2014]

[45] <http://www.vidal.fr/Medicament/imurel-65182-pharmacocinetique.htm>

[Consulté le : 02-05-2014]

[46] <http://ch.oddb.org/fr/gcc/fachinfo/reg/55578/chapter/kinetic>

[Consulté le : 02-05-2014]

[47] <http://sante-az.aufeminin.com/w/sante/m3545131/medicaments/azathioprine-merck.html>

[Consulté le : 02-05-2014]

[48] http://sante.canoe.ca/drug_info_details.asp?brand_name_id=1389

[Consulté le : 02-05-2014]

[49] <http://medicament.comprendrechoisir.com/medicament/voir/6223/aspirine-merck-medicament-familiale> [Consulté le : 02-05-2014]

[50] <http://www.e-sante.fr/rovalcyte-450-mg-comprime-pellicule-flacon-60/medicament/383>

[Consulté le : 02-05-2014]

[51] <http://www.vidal.fr/substances/18942/leflunomide/#cIxxMMQboRII3mvZ.99>

[Consulté le : 18-03-2014]

[52] <http://www.vidal.fr/substances/18942/leflunomide/> [Consulté le : 18-03-2014]

[53] http://medecine.sante-dz.org/cours/rhumato/news/arava_leflunomide.htm

[Consulté le : 18-03-2014]

[54] <http://home.nordnet.fr/~ableuse/pub/pages/perso.arava.html> [Consulté le : 18-03-2014]

[55] www.ema.europa.eu/.../fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002356/WC500103927.pdf [Consulté le : 18-03-2014]

[56] https://facmed.univrennes1.fr/wkf/stock/RENNES20130320122125blaviollPolyarthrite_rhumatoide.pdf [Consulté le : 18-03-2014]

[57] <http://sante-az.aufeminin.com/w/sante/m3541713/medicaments/arava.html>

[Consulté le : 18-03-2014]

[58] <http://www.diagnosia.com/fr/medicament/leflunomide-teva-10-mg-comprimes-pellicules>

[Consulté le : 18-03-2014]

[59] <http://medicament.comprendrechoisir.com/medicament/voir/26363/leflunomide-mylan>

[Consulté le : 18-03-2014]

[60] <http://www.doctissimo.fr/medicament-ARAVA.htm> [Consulté le : 18-03-2014]

[61] <http://www.vulgaris-medical.com/> [Consulté le : 18-03-2014]

[65] <http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique373> [Consulté le : 18-03-2014]

[66] <http://www.doctissimo.fr/medicament-MABTHERA.htm>. [Consulté le : 18-03-2014]

[67] <http://www.vidal.fr/substances/21871/alemtuzumab/#SUOydELIWF5isz2r.99> [Consulté le : 18-03-2014]

[68] Guide d'utilisation de l'alemtuzumab (MabCampathMC) pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B, Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) [En ligne]. 2008. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro>.

[Consulté le : 08-05-2014]

Résumé

La découverte et l'application clinique de médicaments immunosuppresseurs ont permis le développement des greffes d'organes et de cellules, mais aussi, le contrôle des cas d'hypersensibilités et de certaines maladies auto-immunes.

Le présent travail est une revue bibliographique consacrée pour présenter les deux types des médicaments immunosuppresseurs, chimiques (corticoïdes, inhibiteurs de la calcinurine et les antiprolifératifs) et immunobiologiques (anticorps monoclonaux anti-lymphocytaires, anti-CD20, anti-CD25, anti-CD3). Tout en développant les mécanismes d'actions, leurs indications, leurs contre indications et notamment ses effets secondaires.

Dans un proche avenir, il est probable que d'autres traitements agissant a des niveaux différents de la réponse immunitaire seront utilisés pour permettre d'éviter les effets indésirables des immunosuppresseurs utilisés (la toxicité néphrotique et hépatique, le développement des cancers, les maladies sériques avec les anticorps monoclonaux...).

Mots Clés : Immunosuppresseurs, corticoïdes, maladie auto-immune, rejet de greffe.

Abstract

Discovery and clinical application of immunosuppressive medicines have led to the development of cell transplantation and organs, but also, the control of hypersensitivity and auto-immune diseases.

The present work is devoted to a literature review presenting both types of immunosuppressive medicines chemicals (corticosteroids, inhibitors of calcinurine and anti-proliferative) and immunobiological (anti-lymphocyte monoclonal antibody, anti-CD20, anti-CD3); developing mechanisms of actions, their indications, their contraindications and notably its side effects.

In the near future, it is likely that other treatments acting at different levels of the immune response will be used to prevent the undesirable effects of using immunosuppressive (nephrotic and hepatic toxicity, the developments of the cancers, serum disease with monoclonal antibodies...).

Keywords: immunosuppressive agents, corticosteroids, autoimmune disease, transplant rejection.

الملخص

الاكتشاف والتطبيق السريري من الأدوية المثبطة للمناعة أدت إلى تطوير زرع الأعضاء والخلايا ، ولكن أيضا السيطرة على فرط الحساسية وبعض أمراض المناعة الذاتية.

هذا العمل الحالي هو استعراض أدبي مكرس لتقييم نوعين من الأدوية المثبطة للمناعة؛ الكيميائية (المنشطات ، ومنتجات الكالسينيورين و مضادات التكاثرية) والبيولوجية (الأجسام المضادة وحيدة النسيلة مضادة للمفاويات ، anti-CD20 ، anti-CD25 ، anti-CD3).

في المستقبل القريب، فمن المرجح أن الأدوية الأخرى التي تعمل على مستويات مختلفة من الاستجابة المناعية سوف تستخدم للمساعدة على تجنب الآثار السلبية للمناعة المستخدمة (سمية كلوية و كبدية، تطور السرطان، مرض المصل مع الأجسام المضادة...).

الكلمات المفتاحية: الأدوية المثبطة للمناعة، الكورتيزون، وأمراض المناعة الذاتية، رفض الزرع.