

Traitements immunomodulateurs et biothérapies



Par le Dr Bernard WILLEMIN
Hépto-Gastro CHR Haguenau

Soirée FMC du 19 février 2014

Invitation téléphonique



Dr Bernard WILLEMIN
Hépto - Gastro CHR Haguenau
(Cliquez sur l'image)

Si vous ne pouvez entendre le message sonore, il vous faut télécharger « VLC Média Player »





Traitements immunomodulateurs et biothérapies

■ Définition

- Physiopathologie
 - Modes d'action : les cibles, les voies
 - Quelques rappels de défense immune
- Les principales molécules
 - Corticoïdes
 - IMUREL 6MP et apparentés
 - Anti-TNF alpha
 - Autres ac monoclonaux : CD 20 ; CD 19 ; IL 1 ; IL 6
- Les principales situations
 - PR
 - MICI
 - Greffe
- Et en pratique



Traitements immunomodulateurs et biothérapies

- Introduction – définitions
 - Biothérapie
 - Substances
 - Ou anticorps
 - Immunothérapie ou ttt immunomodulateur



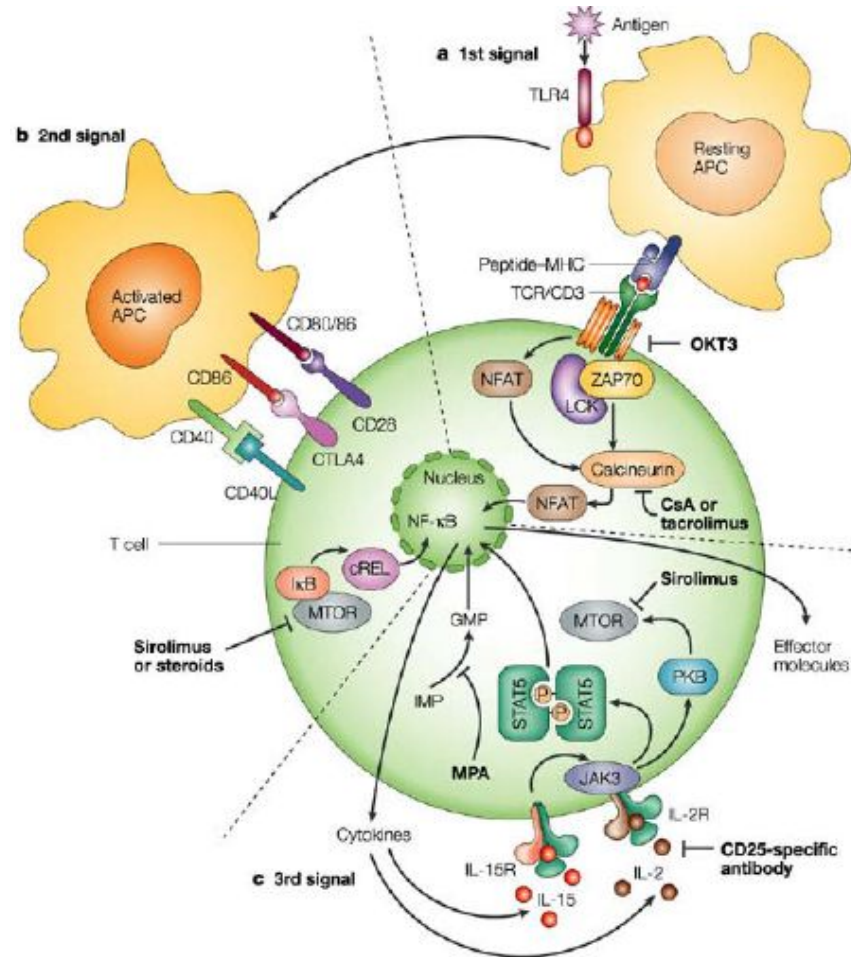
Les nouvelles approches physiologiques

Modes d'action : les voies

- Signal 1 : reconnaissance de l'ag activation calcineurine : reconnaissance facilitée/molécules d'adhésion ICAM1, LFA1
- Signal 2 : co-stimulation mène à la production IL 2
- Signal 3 : progression du cycle cellulaire : transition G1/S
- Signal 4 : mitose, synthèse ADN
- Les rôles dans la défense anti-infectieuse :
 - Cellules phagocytaires
 - Ly T : germes opportunistes, virus
 - Ly B : germes pyogènes

Immunosuppresseurs et anticorps monoclonaux modulant le lymphocyte T

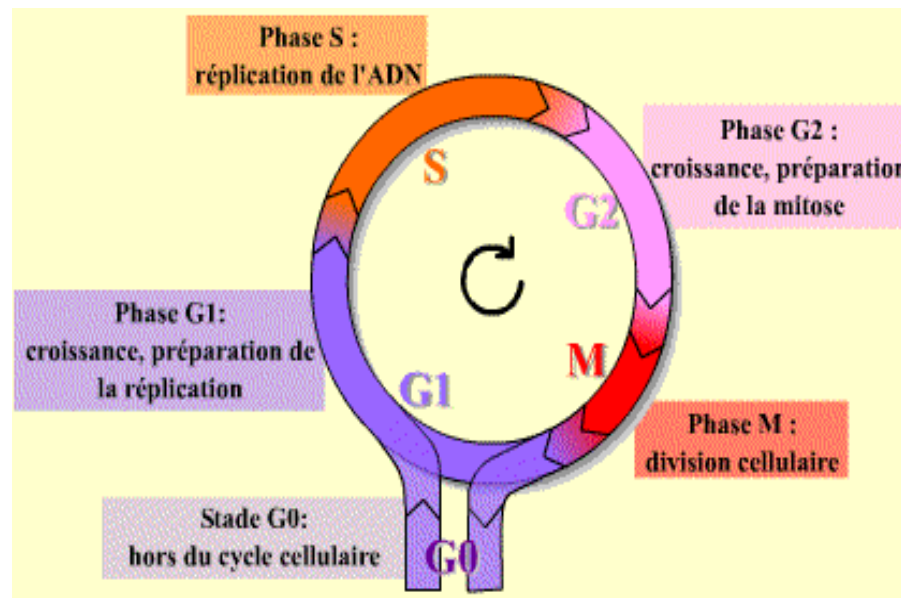
Signal 1 : reconnaissance de l'ag
 activation calcineurine : reconnaissance facilitée/
 Molécules d'adhésion, ICAM1, LFA1
 +
 Signal 2 : co-stimulation mène à la
 Production IL 2



La régulation du cycle cellulaire

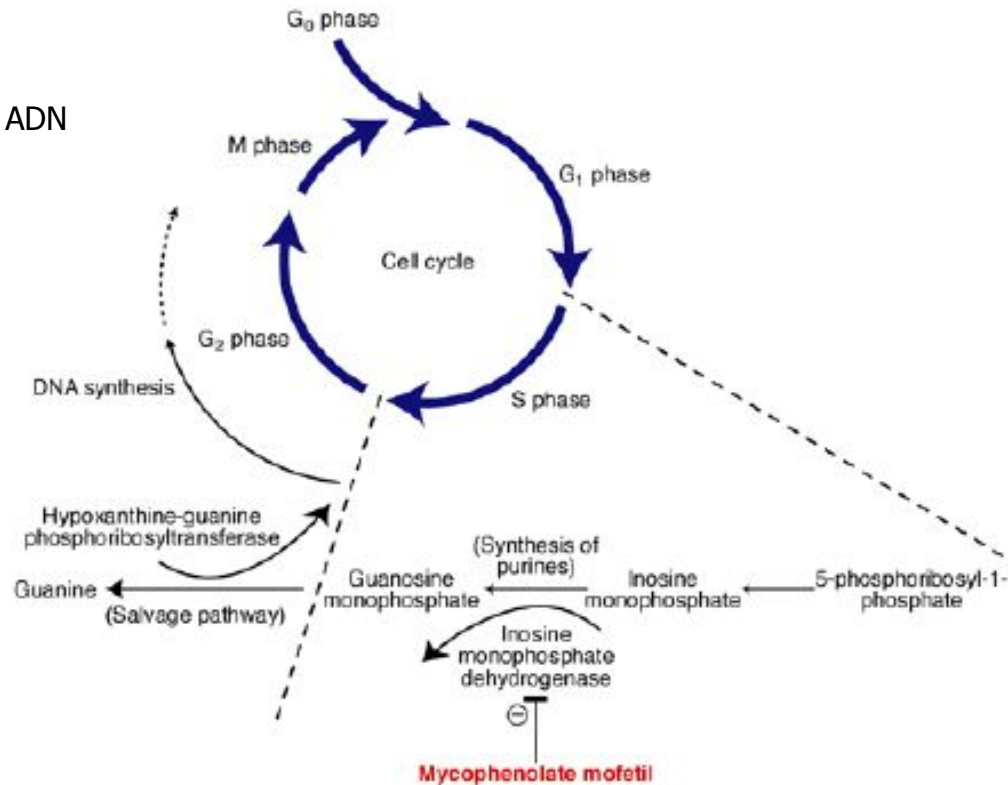
Les 4 phases du cycle cellulaire et le stade G0

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



Mode d'action du mycophenolate mofetil et apparentés (Cellcept*, Myfortic*)

Signal 4 : mitose, synthèse ADN



Mechanism of action of mycophenolate mofetil

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press

19/02/2014

FMC - HAGUENAU



2. Les principales molécules

■ 2.1. Corticoïdes

■ Action pharmacologie

- Anti-inflammatoires/minéralocorticoïdes/durée d'action
- Cortisone, hydrocortisone + + 8-12h
- Prednisone, olone ++ + 12-36h
- Méthyl P ++ ± id
- Dexa-bétaméthasone +++ 0 >36h



2.1. Corticoïdes

- Modes d'action

- Non génomiques

- Génomiques

- .Inhibition des facteurs de transcription NFkB

- .Dim COX 2, Cytokine IL 1, IL 6, TNF alpha, molécules d'adhésion intercellulaire, NO, synthétase, Cpl

- . Effets métaboliques

- . Effets cellulaires



2.1. Corticoïdes

- Indication
 - Urgence
 - Chronique
 - Les effets métaboliques
 - ... les risques infectieux
- Surveillance
 - Indications
 - Supplémentation ???
 - Surveillance infectieuse + os
 - Arrêt du traitement



2.2. Anti-TNF alpha

Physiopathologie

- Indication
- Effets secondaires
- Conduite pratique
 - Bilan initial
 - surveillance



2.3. Antimétabolites : inhibiteur de synthèse ADN

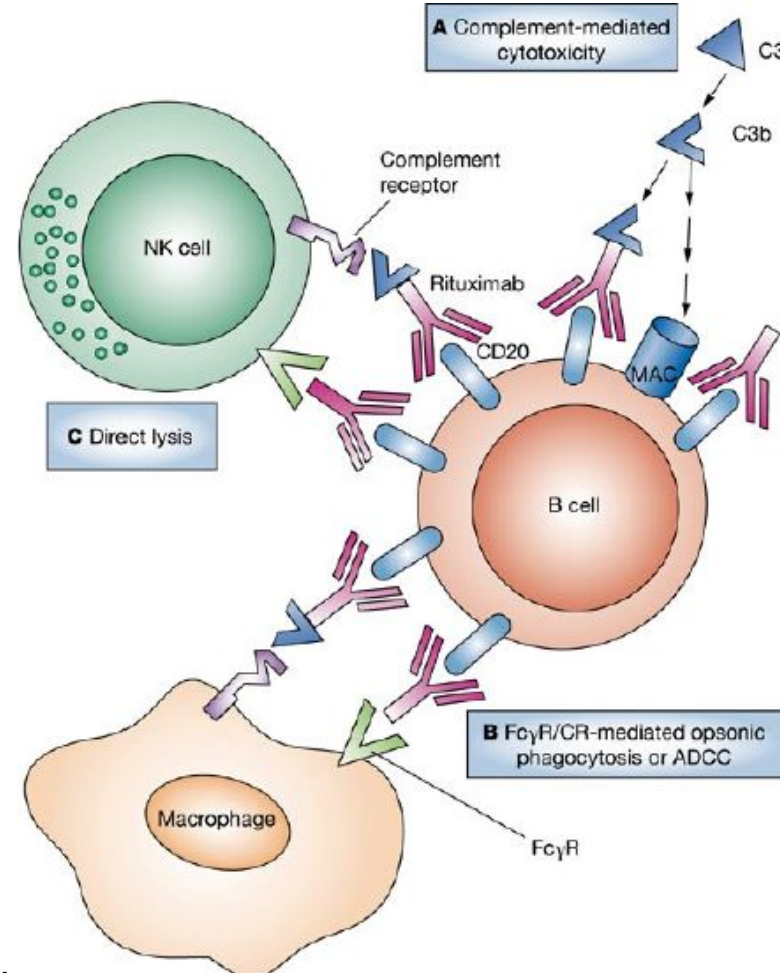
- **IMUREL* PURINETHOL***
 - Risques hématologiques : NFS hebdo 8 sem puis / 3 mois tout le ttt
- **METHOTREXATE**
 - Inhibiteur synthèse pyrimidines + purines
 - Surveillance NFS / 15 jours 3 mois, puis / mois ; hépatique et rénale / mois
- **Léflomunide ARAVA***
 - Inhibiteur synthèse des pyrimidines
- **Mycophenolate Mofetil CELLCEPT***
 - Bloque la synthèse des bases puriques des Ly T activés
- **Cyclophosphamide ENDOXAN ***



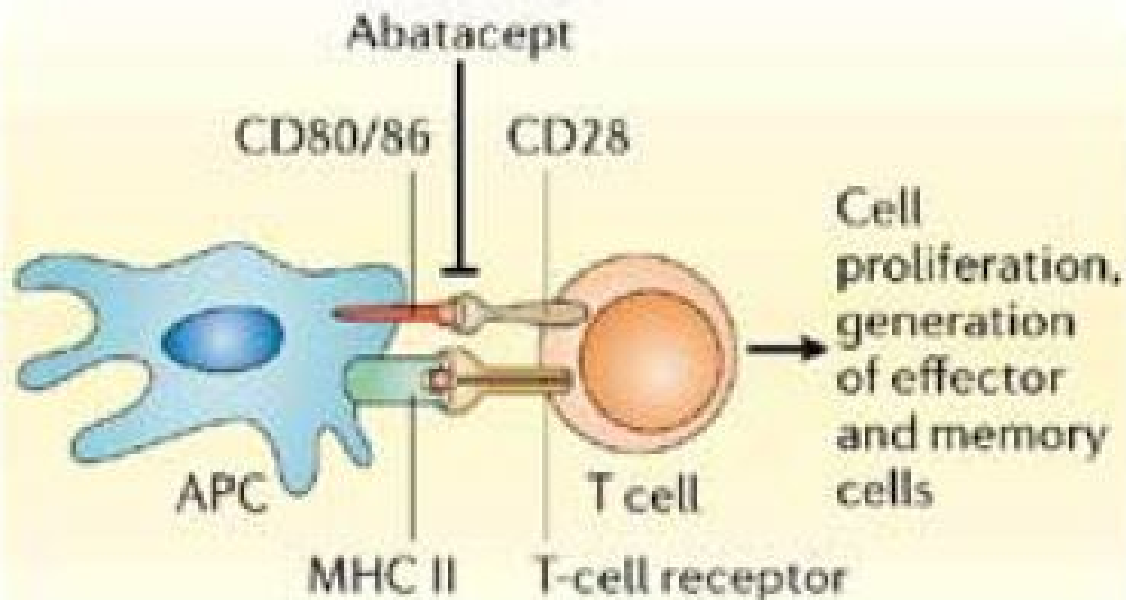
Traitements immunomodulateurs et biothérapies

- Anticorps monoclonaux anti CD :
 - CD 20 : anti-Ly B
 - Ttt onco-hémato
 - CD 3 : Ly T
 - Anti-CD 80, CD 86, anti-Ly T : Abatacept
ORENCIA®
 - Anti-IL 6 : Tocilizumab ROACTEMRA®

Mode d'action de l'anticorps anti-CD20



Immunosuppresseurs et anticorps monoclonaux modulant les lymphocytes



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

19/02/2014

FMC - HAGUENAU



3. Les pathologies chroniques

- Polyarthrite rhumatoïde

- MICI

- Transplanté

- 3 points : l'organe greffé, les complications de l'immunosuppression et les interactions médicamenteuses
- Traitements immunosuppresseurs du greffé
 - Inhibiteur de la calcineurine : Tacrolimus ; métabolisé par cytochrome P450,
 - Sirolimus Rapamune* : métabolisé par Cy 3A4
 - Mycophénolate acetyl Cellcept : anti-métabolite : myélotoxicité
 - troubles métaboliques
- Vaccinations : maintenir un bon taux d'ac HBs
- Troubles ostéo-articulaires : ostéoporose

En pratique

Comme toujours ...

- Est-ce bien l'indication ?? au début ... et en poursuite
- Je vérifie autant que nécessaire et en particulier:
 - plan vaccinal à jour
 - Satus infectieux connu / VHB ... TBC ... et quelques foyers
 - Vigilance // infections ... NFS
 - surveillance néoplasique : peau, col utérin, lymphome

PRE-TEST

Traitements immunomodulateurs et biothérapies

- 1) Si les traitements immunosuppresseurs n'agissent pas tous au même niveau de la chaîne immunitaire, ils exposent néanmoins aux mêmes types de risques infectieux

V F

PRE-TEST

Traitements immunomodulateurs et biothérapies

- 2) Le test au Synacthène est obligatoire à l'arrêt d'une corticothérapie de plus d'un an. V F

PRE-TEST

Traitements immunomodulateurs et biothérapies

- 3) Les biphosphonates sont à envisager dans les traitements corticoïdes prolongés au-delà de :
 - 3 mois
 - Un an
 - Deux ans + V - F
- 4) Elles ne nécessitent pas d'ostéodensitométrie V - F
- 5) La HAS 2006 recommande d'utiliser le Risedronate qui a l'AAM V - F

PRE-TEST

Traitements immunomodulateurs et biothérapies

- 6) L'avantage du traitement anti-rejet actuel est d'avoir peu d'interférence médicamenteuse V F

PRE-TEST

Traitements immunomodulateurs et biothérapies

- 7) L'Imurel est un traitement sans risque qui ne nécessite pas de surveillance sanguine mais hépatique annuelle
- V F