

Département de pharmacie Batna

Laboratoire de pharmacognosie (3^{ème} année)

IMMUNOMODULATEURS

PLAN :

Définition

I- CYTOKINES :

I-A – Généralités

I-B-Interférons de séquence humaine :

I-C-Interleukine-2 (IL-2)

II-IMMUNOMODULATEURS EXOGENES :

II-A-Ciclosporine

II-B-Tacrolimus

II-C- Rapamycine

Définition :

Qualifie un traitement qui stimule ou freine les réactions du système immunitaire du corps (« modulation »). On parle également d'immunosuppresseur pour les médicaments qui empêchent la réponse immunitaire de l'organisme, ce qui est nécessaire après une greffe d'organe.

I – CYTOKINES :**I-A – Généralités :**

- Molécules de nature protéique ou glycoprotéique produites en quantités infinitésimales par certaines cellules de l'organisme et qui transmettent une information à d'autres cellules

- Rôle double des cytokines :

✓ régulation physiologique du système immunitaire

✓ activité sur des cellules variées non impliquées dans la réponse immune

Plusieurs cytokines produites par génie génétique sont utilisées en thérapeutique ou en cours d'expérimentation clinique.

I-B-Interférons de séquence humaine :**I-B-1- Définition :**

- Famille de protéines, réparties en trois types

€ interférons α , élaborés par les leucocytes

€ interférons β , élaborés par les fibroblastes

€ interférons γ , élaborés par les lymphocytes T

- Activités antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices : prédominance de l'activité antivirale pour les interférons α et β et de l'activité immunomodulatrice pour les interférons γ

I-B-2-Interférons utilisés en thérapeutique :**I-B-2-a – Obtention :**

Interférons produits par génie génétique (souches *d'Escherichia coli* modifiées)

I-B-2-b - Structure

Protéines de 165 AA (Mr environ 19 000) : α -2a et α -2b ne diffèrent que par la nature d'un seul AA.

I-B-2-c-Emplois :

Réservé à l'usage hospitalier et soumis à des conditions particulières de distribution et de délivrance

a- Indications thérapeutiques

- ✓ Interféron a-2a humain recombinant : ROFERON-A® (voie IV, SC) Ph. Eur.
- ✓ Interféron a-2b humain recombinant : INTRON A®, VIRAFERON® (voie IV, SC) Ph. Eur.

Combinaison avec du monométhoxy-polyéthylèneglycol : VIRAFERONPEG®

- ✓ Interféron alphacon-1 ; INFERGEN®

-Leucémie à tricholeucocytes, mélanome malin métastasé, sarcome de Kaposi associé au SIDA (ROFERON®, INTRON A®)

-Hépatite chronique active virale B et hépatite chronique active C (non A non B) de l'adulte, histologiquement prouvée (ROFERON®, INTRON A®)

-Hépatite chronique active C (non A non B) de l'adulte, histologiquement prouvée (VIRAFERON®, VIRAFERONPEG®, INFERGEN®)

- ✓ Interféron β-1 a recombinant AVONEX® (voie IM), REBIF® (voie SC)
- ✓ Interféron β-1 b recombinant BETAFERON® (voie SC)

-Traitement immunomodulateur de la sclérose en plaque chez les patients ambulatoires ayant présenté au moins 2 poussées

- ✓ Interféron ?-1b recombinant IMUKIN® (voie SC, IM, IV) - Ph. Eur.

-Indiqué pour réduire la fréquence des infections graves chez les patients présentant une granulomatose chronique.

β-Toxicité et effets indésirables importants :

- ✓ syndrome pseudo-grippal,
- ✓ troubles neurologiques, hématologiques, digestifs,
- ✓ altération de la fonction hépatique,
- ✓ troubles cardiovasculaire et pulmonaire...

?-Précautions d'emploi :

- ✓ surveillance biologique, neurologique,
- ✓ électrocardiographique,
- ✓ contraception efficace chez la femme en période d'activité génitale...

d- Contre-indication :

- ✓ allergie aux interférons,
- ✓ affection cardiaque sévère,
- ✓ antécédents d'épilepsie,
- ✓ myélosuppression,,
- ✓ grossesse...

I-C-Interleukine-2 (IL-2)

-Glycoprotéine sécrétée par les lymphocytes T - rôle fondamental dans l'induction des réponses immunitaires

-Production, par génie génétique (souches d'Escherichia coli modifiées) : r-IL-2 = aldesleukine

Emploi :

PROLEUKIN® (réservé à l'usage hospitalier) - voie IV

Indications : adénocarcinome rénal métastatique

Toxicité et effets secondaires importants :

Œdème pulmonaire, fièvre, érythème...

Contre-indications :

- ✓ allergie à l'interleukine-2,
- ✓ insuffisance cardiaque ou respiratoire,
- ✓ grossesse

* MACROLIN® (ATU) - voie IV - Indication : patients infectés par le VIH, traités par une trithérapie antirétrovirale depuis au moins 6 mois

II - IMMUNOMODULATEURS EXOGENES :

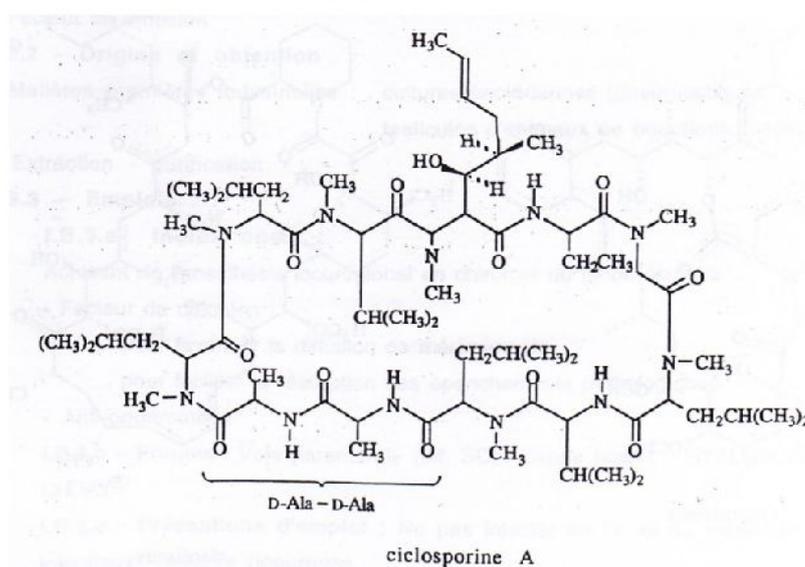
II-A-Ciclosporine (ciclosporine DCI) - Ph. Eur.

II-A-1-Origine :

-A partir de champignons telluriques des genres Tolypocladium, Trichoderma, Cyindrosporium

- Produit par fermentation de Tolypocladium inflatum

II-A-2-Structure : polypeptide cyclique (11 AA)



II-A-3- Propriétés physico-chimiques :

Lipophile, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les huiles

II-A-4- Propriétés biologiques :

- Immunosuppresseur : inhibition sélective et réversible des lymphocytes T
- Faiblement résorbée par le tube digestif
- Rapidement métabolisée
- Elimination biliaire
- Toxicité :
 - ✓ néphrotoxicité,
 - ✓ hépatotoxicité

II-A-5-Emplois :SANDIMMUN®

ÄAdministration, IV, per os : greffes de moelle osseuse et transplantations d'organes

ÄAdministration *per os*

- Formes étendues et sévères du psoriasis
- Traitement de seconde intention de certains syndromes néphrotiques
- Traitement des formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde
- Uvéite intermédiaire ou postérieure non infectieuse sévère en cas d'échec de la corticothérapie
- Traitement des aplasies médullaires acquises sévères ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle allogénique.

NEORAL® (forme à libération modifiée) - administration *per os*

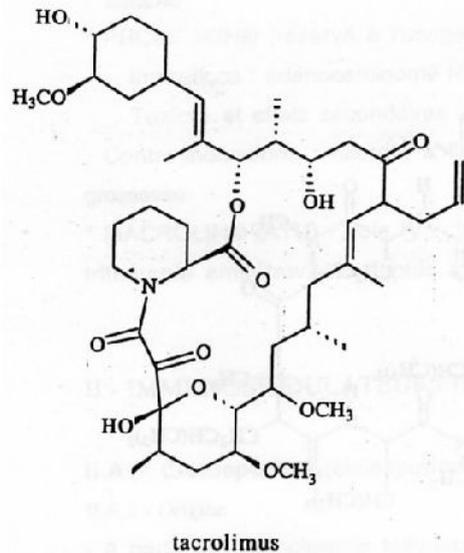
- Greffes de moelle osseuse et transplantations d'organes
- Traitement de seconde intention de certains syndromes néphrotiques

II-B-Tacrolimus : (FK 506)**II-B-1-Origine :**

-Produit par fermentation de *Streptomyces tsukubaensis*

II-B-2-Structure :

Macrocycle insaturé (lactone + lactame)

**II-B-3-Propriétés physico-chimiques :**

Lipophile, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les huiles

II-B-4Propriétés biologiques :

-Immunosuppresseur : inhibition de la formation des lymphocytes cytotoxiques

-Faiblement résorbée par le tube digestif

-Rapidement métabolisée

-Elimination biliaire

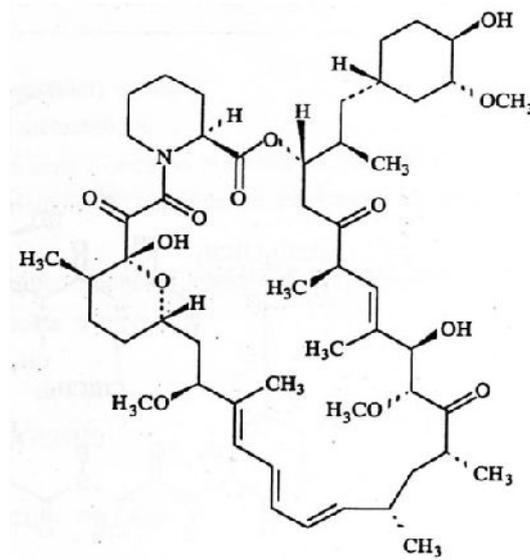
-Toxicité :

- ✓ rénale, hépatique,
- ✓ cardiovasculaire,
- ✓ hématologique,
- ✓ neurologique...

II-B-5-Emplois :

-Transplantations d'organes (rein, foie, cœur) : PROGRAF® - voie IV, *per os*

-Traitement de la dermatite atopique : PROTOPIC pommade

II-C- Rapamycine (= sirolimus DCI)

sirolimus

-Produit par fermentation de *Streptomyces hygroscopicus*

-voie orale

Prévention du rejet d'organes lors de transplantation rénale - RAPAMUNE® - voie

IV, *per os*