

Pharmacologie,
Cours 10
Prof : M. Bruzzoni-Giovanelli
Le 21.12.2007, à 10h30
Ronéotypeuse : Cécile Villette

Pharmacologie de la sérotonine
Pharmacologie des cytokines

Pharmacologie de la sérotonine

Introduction

I/ Chimie et pK

- A/ Localisation de la sérotonine
- B/ Métabolisation

II/ Pharmacodynamie

III/ Effets sur les organes

- A/ SNC
- B/ Voies aériennes
- C/ SCV
- D/ Tube digestif
- E/ Muscles striés

IV/ Pharmacologie clinique

- A/ Agoniste sérotoninergique
 - 1) Agoniste 5HT1D
 - 2) Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- B/ Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques

Pharmacologie des cytokines

I/ Généralités

II/ Pharmacologie

- A/ Etat normal
- B/ Demi-vie
- C/ Classification

III/ EPO

- A/ Synthèse et sécrétion
- B/ Régulation
- C/ Récepteur
- D/ Hématopoïèse
- E/ Intérêt diagnostique
- F/ Intérêt thérapeutique
 - 1) Première utilisation : lors de l'insuffisance rénale
 - 2) Hors insuffisance rénale
 - 3) Pharmacocinétique
 - 4) Doses
 - 5) Effets secondaires

Pharmacologie de la sérotonine

Introduction

La sérotonine = 5 hydroxytryptamine (5HT)

Historique : (juste pour information)

La sérotonine est une substance identifiée chez l'homme il y a plusieurs décades. Elle a eu plusieurs noms dans l'histoire :

- identifiée au niveau sérique, lors de la formation d'un caillot comme étant une substance vasoconstrictive, on lui a donné comme nom la sérotonine
- presque en même temps, elle est identifiée au niveau du tube digestif, comme étant une substance stimulante du muscle lisse intestinal. On l'a appelée entéramine

⇒ En 1951, on s'aperçoit que :

5-HT = sérotonine = entéramine = métabolite du 5- hydroxytryptophane

I. Chimie et pK

On en trouve partout, pas seulement chez l'homme, dans les plantes, les animaux, la nature en général.

On en trouve également dans les venins et les piqûres d'insectes, en particulier dans tout ce qui est urticant et piquant => substance qui a un rôle dans la **transmission de la douleur**, voire dans l'inflammation

Son précurseur est un aa, le tryptophane, et sa dégradation passe en général par l'action d'une mono amine oxydase

La diversité des endroits où l'on peut trouver le 5HT est aussi importante que les différentes voies métaboliques dans lesquelles il intervient, en fonction du tissu, de l'origine, du fait que l'on soit chez un insecte, chez une plante, ou chez l'homme...

A. Localisation de la sérotonine

Chez l'homme, on en trouve essentiellement au niveau du **tube digestif**. 90% de notre sérotonine se trouve au niveau de cellules particulières du tube digestif, les **cellules entérochromaffines**.

Comme l'histamine, relativement ubiquitaire :

- **glande pinéale**, son rôle principal étant la stimulation du mélanocyte, en tant que précurseur de la mélatonine
- sur les **plaquettes** (rôle identifié très tôt avec la formation du caillot sanguin)
- au niveau du SNC, dans les **noyaux du raphé**.

⇒ les neurones sérotoninergiques sont impliqués dans un nombre de situations, qui va de la régulation de l'humeur à celle du sommeil, la régulation de l'appétit, de la température, régulation de la perception de la douleur, régulation de la tension artérielle, intervient également dans une partie de la régulation des nausées et des vomissements.

Elle a un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie

Il n'existe pas de grandes pathologies liées à différentes sécrétions de sérotonine, mais il y en a quelques unes qui sont exceptionnelles sur le plan épidémiologique.

Elle est essentiellement présente dans le système neuro hormonal, c'est à dire dans le SNC et certaines cellules spécialisées du tube digestif que sont les entérochromaffines.

Il est important de savoir que la sérotonine est anatomiquement présente dans ces organes.

Les médicaments interagissant avec les récepteurs de la sérotonine, peuvent avoir des effets sur l'humeur, sur le sommeil.

On reverra qu'elle intervient dans certains anti déprimeurs, dans la transmission de la douleur et dans le contrôle de certains vomissements chimio induits.

B. Le métabolisme

La dégradation de la sérotonine se fait par la **mono amine oxydase**.

Le substrat final s'appelle le **5-HIAA**, pour 5 hydroxy indol acétaldéhyde. Il est très important, car il est considéré comme le reflet de la synthèse de la sérotonine, et on sait le doser.

Donc lorsque l'on veut explorer, pour des raisons pathologiques, le métabolisme de la sérotonine (il n'y a pas tant de situations dans lesquelles on a besoin de le faire), plutôt que de le mesurer dans le sang, car sa demi-vie est extrêmement brève, le reflet de la synthèse globale de la sérotonine par l'organisme, se fait par un **dosage urinaire**, sur 24h, de l'excrétion du 5HIAA.

- Exemple de situation dans laquelle le dosage du 5HIAA est important :

Lorsque l'on a besoin de se conforter dans le diagnostic ou la suspicion de certaines tumeurs digestives, qui vont être des **tumeurs carcinoïdes**, qui ont comme caractéristique, notamment, de sécréter de très grandes quantités de sérotonine.

Cela va avoir des conséquences en particulier sur la motilité digestive, et sur la sécrétion digestive, avec des syndromes diarrhéiques particulièrement sévères.

Evidemment, ce dosage ne remplace pas un diagnostic anatomo pathologique d'une maladie tumorale, mais pour des raisons thérapeutiques, le dosage du 5HIAA fait partie des éléments qui rentrent en ligne de compte.

Attention pourtant lorsque l'on veut faire un dosage, car il existe des aliments contenant un fort taux de 5HIAA, comme les bananes, qui peuvent fausser les résultats.

II. Pharmacodynamie

La sérotonine, on l'a vu, est relativement ubiquitaire : SNC, glande pinéale, plaquettes, tube digestif au niveau des cellules entérochromaffines...

Le nombre de récepteurs identifié pour la sérotonine à ce jour est de 7, ce qui est très important. Lorsqu'on a autant de récepteurs pour un même transmetteur, c'est qu'il a des fonctions très diverses. Mais pour l'instant, tous ses récepteurs ne sont pas connus.

A retenir : Un de ces récepteurs est un canal ionique, et les six autres appartiennent à la famille des récepteurs couplés à des protéines G.

Récepteur	Distribution	Mécanisme
5-HT1		
1A	SNC	Prt G, ↓AMPc
1B	SNC	Prt G, ↓AMPc
1D	SNC	Prt G, ↓AMPc
1E-F	SNC + périphérique	Prt G, ↓AMPc
5-HT2		
2A	PI, muscle, cortex	Prt G, ↑ IP3
2B	Fundus	Prt G, ↑ IP3
2C	SNC	Prt G, ↑ IP3
5-HT3	SNC + entérique	Canal NA ⁺ /K ⁺
5-HT4	SNC, muscle lisse	Prt G, ↑ AMPc
5-HT5 (A, B)	SNC	↓AMPc
5-HT6-7	SNC	Prt G, ↑ AMPc

(le tableau n'est pas à apprendre, mais il faut retenir les commentaires du prof)

Lorsque l'on veut administrer un médicament, compte tenu du nombre de récepteurs et de sous catégories de récepteurs, la spécificité que l'on souhaite avoir est souvent difficile à obtenir.

On retiendra que :

- les récepteurs de type 1 sont quasiment tous au niveau du SNC,
- les récepteurs de type 2 sont extrêmement divers
- les récepteurs de type 3, dans le bulbe
- le 5HT4, dans le SNC, ainsi que dans les glandes

Par définition, tout antagoniste ou agoniste n'est quasiment **jamais complètement spécifique** d'un type de récepteur.

On peut très bien obtenir des effets digestifs, alors que le récepteur est essentiellement localisé au niveau du SNC, soit parce qu'on en a très peu (mais on en a quand même) au niveau du système digestif, soit parce qu'il existe une action périphérique de ce transmetteur.

III. Effets sur les organes

A. Le SNC (+++)

C'est un des médiateurs majeurs du SNC, en dehors d'être le précurseur de la mélatonine.

De plus, il a un rôle dans la fonction du **système nerveux entérique**, et c'est un puissant stimulant de la douleur et de la sensibilité à la piqûre des terminaisons nerveuses (entraîne un contrôle du message douloureux).

Les récepteurs à la sérotonine sont donc devenus une cible majeure du développement des médicaments psychotropes, en particulier les antidépresseurs, pour un contrôle de la douleur ce n'est pas encore le cas, mais cela le deviendra peut-être.

B. Les voies aériennes

Il existe quelques effets sur la stimulation des fibres musculaires lisses, au niveau bronchique, et au niveau trachéal, mais qui sont réellement mineurs.

C. Le système cardio vasculaire

Son rôle est complexe.

C'est essentiellement un puissant **vasoconstricteur périphérique**. Mais la sérotonine n'a pas cet effet sur le muscle strié ni sur le muscle cardiaque. C'est donc essentiellement au niveau vasculaire périphérique, que l'on a cet effet.

Au niveau vasculaire périphérique, et en particulier au niveau artériel, y compris au niveau cardiaque (pas au niveau du muscle cardiaque, mais des coronaires), lorsqu'il existe des lésions de la paroi vasculaire, par exemple des plaques athéromateuses, et lorsque certaines cellules endothéliales sont exposées à la lumière du vaisseau, à cause de cette plaque et des lésions athéromateuses, on va avoir une libération de sérotonine, qui va entraîner une vaso constriction coronaire.

On verra que dans l'utilisation de médicaments, en particulier des antagonistes, le fait d'avoir une pathologie coronarienne peut être important dans les contre-indications.

La sérotonine va également entraîner une **bradycardie** (ralentissement du rythme cardiaque, par stimulation des chémorécepteurs).

D. le tube digestif

La sérotonine est un puissant stimulant du muscle lisse intestinal, par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT2 ; la sérotonine étant sécrétée par les cellules entérochromaffines.

Cette stimulation passe essentiellement par une **augmentation du péristaltisme**, donc de la contractilité et de la fréquence de la contraction, du muscle digestif.

E. le muscle strié

On sait qu'il existe des récepteurs 5-HT2 sur le muscle strié, mais leur rôle n'est pas encore élucidé.

IV. Pharmacologie clinique

A. les agonistes sérotoninergiques

Ce sont des médicaments qui miment l'action du 5-HT.

La sérotonine en tant que telle n'est actuellement pas utilisée comme médicament. On a des médicaments agonistes, mais la sérotonine en tant que médicament de base n'est pas utilisée.

Ce n'est pas le cas comme avec d'autres transmetteurs comme l'atropine ou l'adrénaline, qui sont des médicaments en tant que tels.

Deux grands types d'agonistes ont été développés :

- les agonistes 5-HT_{1D}
- les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, c'est-à-dire des médicaments qui ne sont pas là pour mimer les effets de la sérotonine, mais sont là pour, probablement augmenter sa durée d'action, par inhibition de la recapture au niveau présynaptique.
 - o une partie des Nm libérés passe dans la fente, l'autre partie est immédiatement recaptée par les vésicules présynaptiques.

Ces inhibiteurs augmentent donc artificiellement la libération de la sérotonine au niveau de la synapse.

1. les agonistes de 5-HT_{1D}

On les appelle les **tryptans**.

Ce sont des agonistes spécifiques de 5-HT_{1D}, mais également de 5-HT_{1B}.

Leur intérêt principal est prévu dans le traitement de la migraine, et ils ont révolutionné, il y a une quinzaine d'années, le traitement de la migraine.

Les récepteurs du 5-HT_{1D} sont localisés essentiellement au niveau des vaisseaux cérébraux et méningés.

C'est à la suite de travaux sur la migraine, qui ont montré qu'elles étaient dues à des anomalies à la fois de vasoconstriction et de vasodilatation des vaisseaux cérébraux et méningés, que les travaux de synthèse d'agoniste de 5-HT_{1D} ont été mis en place.

Ils ont une efficacité remarquable dans le traitement de la migraine : étant donné la prévalence de la migraine dans la population, la qualité de vie médiocre des migraineux chroniques, et le coût que cela représente socialement, les tryptans ont vraiment changé la vie des grands migraineux.

Plusieurs formes galéniques ont été développées, avec à la fois plusieurs types de **biodisponibilité**, avec des **demi-vies**, et des **voies d'administration** qui sont variables.

La biodisponibilité, en fonction des médicaments, va de 15 à 80%. Il existe des formes sous-cutanées, par spray, par voies orales, et des demi-vies qui vont de 2h à 25h.

Le développement de ces médicaments est considérable. Tout d'abord d'un point de vue commercial, ce sont des médicaments onéreux, mais que les migraineux n'hésitent pas à acheter.

Deuxièmement car les différents types de migraines nécessitent divers types de médicaments.

Effets secondaires :

Ils sont relativement modestes. Ce sont des médicaments extrêmement bien tolérés. Il existe un bon rapport risque/bénéfice, à la différence d'autres médicaments.

La seule contre-indication réelle est la **coronaropathie**, à cause des risques supposés de spasmes coronaires.

D'autres effets, plus mineurs : fourmillements, vertiges, douleurs thoraciques, faiblesses musculaires, douleur dans la nuque.

Les limites :

Essentiellement, son **coût** ; mais également sa **durée d'action**, qui est parfois inférieure à la durée de la migraine (dans ces cas là, il faut reprendre le médicament).

Cette classe médicamenteuse a été développée avec succès, c'est un des rares cas où il y a eu beaucoup de travaux sur une maladie considérée comme bénigne, commune, sans grandes conséquences.

Ce développement a tiré partie de la mode justifiée du contrôle de la douleur et du contrôle de la qualité de vie par le patient.

Mais il faut tout de même préciser que ce médicament n'est pas abordable pour une partie de la population.

2. les inhibiteurs de recapture de la sérotonine

Importants en neuropsychiatrie... c'est une classe majeure médicamenteuse. C'est la dernière grande classe des anti-dépresseurs. Les IRS ont été développés car la classe classique des anti-dépresseurs, qui sont les **imipraminiques**, est très difficile à manipuler, toxique, en particulier au niveau cardiaque.

Et ceci est très important, car la dépression chez les personnes âgées est un problème de santé publique permanent.

Avantages

L'excellente **tolérance cardiaque** la rend accessible aux personnes âgées

Effets secondaires

(il n'existe pas de médicament sans effets secondaires, même les placebo)

Plus on avance en âge, plus on a d'effets secondaires.

- Comme ce sont des agonistes de la sérotonine, ils peuvent avoir des **effets digestifs** (nausées, vomissements) ; mais en général, ces troubles digestifs secondaires disparaissent assez vite.

- Il peut également y avoir des **sueurs**, des **tremblements**, des **fasciculations**, rares mais parfois gênants.

- Chez le sujet âgé on peut avoir des **syndromes confusionnels**, voire une agitation.

- Il peut y avoir un syndrome des jambes sans repos, c'est-à-dire une **akathisie**, qui peut paraître bénigne, mais qui est extrêmement gênante pour le patient et son conjoint ; des **troubles sexuels** qui ne sont pas univoques dans le cadre de la dépression ; une **exacerbation de l'anxiété** à n'importe quel moment du traitement, à prendre en charge impérativement, car cela peut déboucher sur la conséquence que l'on craint toujours en cas de syndrome dépressif majeur, qui est la tentative de suicide.

3. les produits

En pratique, on a beaucoup de médicaments antidépresseurs de cette catégorie d'inhibition de recapture de la sérotonine, et, pour simplifier, plus un médicament a un effet antidépresseur, plus il a d'effets indésirables. Il n'existe pas de profil de médicament qui ait un fort effet antidépresseur avec peu d'effets indésirables.

Les seules grandes différences de manipulation qu'il y aura de ces médicaments seront des différences liées à la cinétique, puisque l'on a des médicaments qui ont des demi-vies extrêmement courtes, de l'ordre de 1 jour, comme le **Derogat**® (paroxétine), et d'autre, comme le **Prozac**® (fluoxétine) ont des demi-vie de l'ordre de la semaine, et donc des indications qui peuvent être très différentes.

Ces données pharmacocinétiques sont très importantes à avoir en tête, puisque ce n'est pas du tout la même chose d'utiliser un médicament qui a une demi-vie d'un jour et un qui a une demi-vie d'une semaine.

Certains médicaments ont un effet **inhibiteur sur les cytochromes**, mais en général, sans conséquence majeure sur le métabolisme des autres médicaments que prennent les sujets.

B. les antagonistes de la sérotonine

Nombreux médicaments ayant une action sur d'autres récepteurs (a adrénergique, H1...) sont également des IRS (pas à savoir).

La seule classe qui soit réellement très active actuellement, ce sont les **antagonistes 5-HT3**, dont l'acronyme se termine toujours par "-sétron".

Cette classe médicamenteuse, qui doit maintenant avoir environ une dizaine d'années, a elle eu des répercussions majeures sur le contrôle des nausées et des vomissements chimio induits.

Ce sont des **antiémétiques** extrêmement puissants, qui agissent par blocage périphérique du récepteur 5-HT3 sur les afférences vagales intestinales.

Ils ont deux types d'action, à la fois au niveau des afférences digestives, et sur une zone très particulière du SNC, que l'on appelle la "**zone gâchette**", zone du SNC, qui est celle qui fait réagir, par nausées et vomissements, à l'administration des chimiothérapies anticancéreuses émétisantes.

Après la guerre, sont arrivés de plus en plus de médicaments de chimiothérapie, la manipulation de ces médicaments de chimiothérapie s'est affinée, les doses ont plutôt tendance à augmenter. A la fin des années 80, on a un arsenal relativement ancien, moyennement efficace, extrêmement toxique. On avait envie d'utiliser les médicaments les plus efficaces aux doses maximales tolérées, mais malheureusement, une des limites de ces traitements était les nausées et vomissements chimio induits.

Le développement de ces antagonistes 5-HT3 a réellement changé la vie des malades, mais a également permis d'administrer des doses et des durées de traitement bien mieux tolérées et bien plus adaptées à la gravité de la situation, que c'était le cas dans les années 80.

Premier médicament développé : **Ondansétron** (+++), doprène en français
Autres médicaments : Granisétron ; Dolasétron

Ils existent par voie orale ou par voie intraveineuse.

En général, pour des chimiothérapies hautement émétisantes, on pré médique des patients par l'un de ces sétrons par voie intraveineuse, on le donne une demie heure avant l'administration du médicament de chimiothérapie.

Ce sont des médicaments qui ont une durée de vie relativement longue, car le caractère émétisant des chimiothérapies a deux pics : la plupart des chimiothérapies rendent malade de façon très intense pendant 24 à 48h, quelques médicaments de chimiothérapie peuvent rendre malade pendant 5 à 6 jours. Et ces vomissements retardés sont eux bien moins contrôlés par l'administration des sétrons.

Les antagonistes 5-HT3 permettent en tout cas de contrôler une grande partie des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies hautement émétisantes.

La forme orale est prescrite au patient pour être utilisée à son domicile, en lui précisant qu'ils doivent être pris un peu comme les médicaments antalgiques, c'est-à-dire, de façon systématique, et non pas lorsque les nausées et vomissement sont là.

La biotransformation est hépatique, l'élimination est hépatique et rénale.

On a quelques effets secondaires, mais finalement ce sont des médicaments à profil de toxicité excellent, avec quasiment aucune interaction médicamenteuse.

Les seuls effets secondaires réellement pertinents qui ont été décrits par les patients sont des **céphalées**, qui sont rarement limitantes dans l'utilisation de ces médicaments, et la **constipation**, qui peut être gênante en particulier chez les sujets âgés ou lors d'une tumeur d'origine digestive, où le contrôle du transit peut être un problème majeur.

Ces médicaments sont très limités à l'utilisation lors de **chimiothérapies**, ils sont très peu efficaces dans d'autres situations.

Ils sont également utilisés en **anesthésie**, lors de nausées et vomissement post endormissement du patient. Ce ne sont pas des médicaments indiqués contre le mal des transports par exemple.

Pharmacologie des cytokines

I. Généralités

C'est un groupe très hétérogène de protéines avec des fonctions extrêmement diverses. Elles exercent leurs fonctions sur des récepteurs membranaires, elles ont donc des actions très diverses, par exemple antimicrobienne, antiproliférative.

On leur découvre de plus en plus de rôles. Ces 5 dernières années, 8 interleukines ont encore été découvertes. A chaque cytokine trouvée, il y a de grands travaux menés ainsi que de nombreuses études pour d'éventuelles applications médicales.

Les interférons (IFNs) sont le premier groupe découvert, dans les années 60. Cette découverte a maintenant des applications thérapeutiques.

Ces substances ont un rôle immunorégulateur, elles jouent un rôle dans la transmission de l'information à l'intérieur du système immunitaire. Elles ont essentiellement un rôle **d'interaction** dans le **système immunitaire**.

Elles ont de plus un rôle majeur dans **l'hématopoïèse**, c'est-à-dire dans la fabrication des cellules sanguines.

II. Pharmacologie

A. Etat normal

Le principe d'action des cytokines, est l'interaction d'une cytokine avec une cellule ou un groupe cellulaire, et cela entraîne à la fois des effets **séquentiels** et **simultanés**, et en général, une **cascade** de libération d'autres cytokines, avec un rôle d'amplification ou de boucle de régulation négative.

B. Demi-vie

Elle est en général extrêmement **courte**, variant de quelques secondes à quelques minutes. Cela entraîne une tolérance extrêmement variable, ce qui signifie que l'administration d'une de ces cytokines, sous forme de médicament (que ce soit interféron ou interleukine), est très variable en fonction de la forme galénique, de la posologie, de la voie d'administration et de la demi-vie.

En résumé, ce sont des médiateurs très importants qui jouent un rôle dans l'hématopoïèse et la transmission du signal dans le système immunitaire.

C. Classification

IFNs (α , β , γ)*	antiviral, oncostatique, NK+ activation
TNFs (α , β)	oncostatique, pro-inflammatoire
G-CSF*	production granuleux
GM-CSF*	production Granuleux, mono, éosino
M-CSF	production mono, activation macro
EPO*	production hématies
TPO	production plaquettes
IL (IL-1 à IL-23)*	immunité, prolifération, ≠ iation,

○ Le premier grand groupe est constitué par les **interférons** (trois grandes classes connues : α , β , γ). Ils ont une action **antivirale**, **oncostatique** (contrôle de la prolifération tumorale), de stimulation de certaines cellules d'origine lymphoïde qui sont les cellules **NK** pour Natural Killer, qui jouent elles-mêmes un rôle dans le contrôle de la prolifération tumorale.

Ces interférons existent sous forme thérapeutique, essentiellement α , β est utilisé dans des situations avec des indications très étroites, et γ est encore à l'essai.

L'interféron α , en tant que médicament est essentiellement utilisé dans le contrôle de certaines maladies malignes hématologiques, a longtemps été testé dans certaines maladies tumorales solides, avec moins de succès.

Aujourd'hui il est prescrit dans quelques maladies hématologiques, et en particulier lors de certaines proliférations lymphoïdes.

L'interféron β est lui plus utilisé dans certaines pathologies immunitaires, en particulier dans la sclérose en plaques, il peut également être utilisé dans certaines maladies virales rares, dans le contrôle de la prolifération virale.

- Le deuxième grand groupe de cytokines est constitué par les **TNFs** pour Tumor Necrosis Factor. Ils ne sont pas à proprement parlé des médicaments, mais ce sont des substances extrêmement sécrétées par l'organisme.

Ils ont une fonction à la fois **oncostatique** et **pro inflammatoire**. Le TNF est un médiateur majeur dans les maladies inflammatoires sévères ou en réanimation. Certains anticorps anti-TNF ont été synthétisés dans l'espoir de contrôler le syndrome inflammatoire qui accompagne les septies sévères (voie de recherche très active à l'heure actuelle).

Les TNFs ont été utilisés sans beaucoup de succès dans le traitement de certaines maladies malignes.

- La troisième grande catégorie est celle est **facteurs de croissance hématopoïétiques**. On ne va parler que de 5 facteurs, pour simplifier, qui existent sous la forme de médicaments.

Le **G-CSF** (Granulocytes Colony Stimulating Factor) promeut in vivo et in vitro la multiplication des cellules qui vont être amenées à devenir des polynucléaires neutrophiles.

On a d'autres facteurs de croissance, qui interviennent à d'autres niveaux d'hématopoïèse, le **GM-CSF** qui intervient également sur d'autres cellules sanguines, et le **M-CSF** qui n'intervient que sur les monocytes et les macrophages.

Seul le G-CSF a développé une grande catégorie de médicaments. Il a une grande indication à l'heure actuelle, pour la prolifération des granulocytes.

Lors de cancers, il y a une forte réduction du taux de polynucléaires. L'administration de CG-CSF (sous catégorie de G-CSF), a permis, maintenant depuis plusieurs années de réduire les périodes où les polynucléaires sont bas, en réduisant la morbidité et la mortalité des neutrophiles.

Les deux autres catégories ne sont quasiment pas utilisées en clinique.

On parlera par la suite plus en détail de l'**EPO**.

Le **TPO** est le facteur de croissance des plaquettes, qui va bientôt entrer sur le marché.

- La dernière grande catégorie concerne les **interleukines**. On en connaît 23 pour l'instant, qui interviennent sur l'**immunité**, la **prolifération** et la **différenciation**. Il y a quelques années, apparition sur le marché de l'interleukine 2, comme médicament révolutionnant le cancer et guérissant les patients, on en est largement revenu.

A titre d'exemple, on va maintenant parler de l'érythropoïétine ou EPO.

III. **EPO**

A. **synthèse et sécrétion**

Elle fait donc partie des cytokines, et avant d'être un médicament, c'est une substance normalement synthétisée dans notre organisme, quasiment essentiellement **au niveau rénal**, dans des cellules particulières localisées au niveau péri tubulaire rénal (cellules interstitielles péri tubulaires, puis va dans les veines centro-lobulaires). Elles sont également synthétisées au **niveau hépatique**.

L'EPO est, in vitro, un modèle relativement simple à étudier, d'une part grâce à des cellules de moelle de patients sains, mais également car c'est une substance dont la fabrication diminue, de façon quasiment proportionnelle, avec l'**altération** de la fonction rénale.

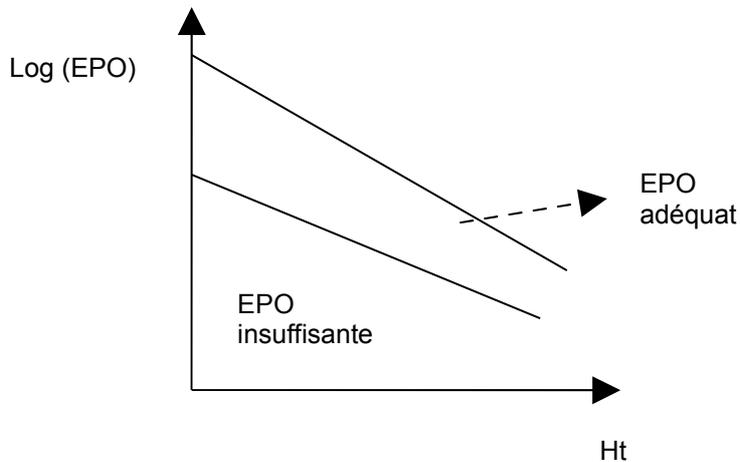
Avec l'âge, avec l'ensemble des pathologies rénales qui peuvent provenir d'un facteur (les deux facteurs principaux étant le **diabète** et l'**HTA**, ce qui touche plusieurs milliers de patients), on a à partir d'une certaine diminution de la clairance de la créatinine, une diminution significative de la sécrétion d'EPO.

Or, c'est LE facteur de croissance principal, pour la lignée rouge. Si on a un déficit en EPO, le patient, tôt ou tard, va se retrouver anémique.

D'où l'intérêt de pouvoir synthétiser une EPO médicament, qui, et c'était l'indication initiale de ce médicament, peut donner aux patients insuffisants rénaux l'hormone qui leur manquait (ils n'ont pas une moelle non fonctionnelle, mais un rein non fonctionnel).

B. Régulation physiologique de la sécrétion d'EPO

Elle est complexe. Pour simplifier, il existe une régulation normale, qui est fonction de l'**hématocrite**.



L'autre régulateur de l'EPO est physiologique, c'est la **pression partielle en oxygène**. Lorsqu'elle diminue, la sécrétion d'EPO augmente.

C. récepteur

Le récepteur de l'EPO se trouve sur les **progéniteurs des érythroïdes** (des BFU-E aux érythroblastes max CFU-E), c'est-à-dire sur les cellules qui sont amenées à la fois à se renouveler pour fabriquer le terreau de la cellule souche, mais également à se différencier en toute une série de cellules, et qui vont aboutir à la fabrication d'un globule rouge.

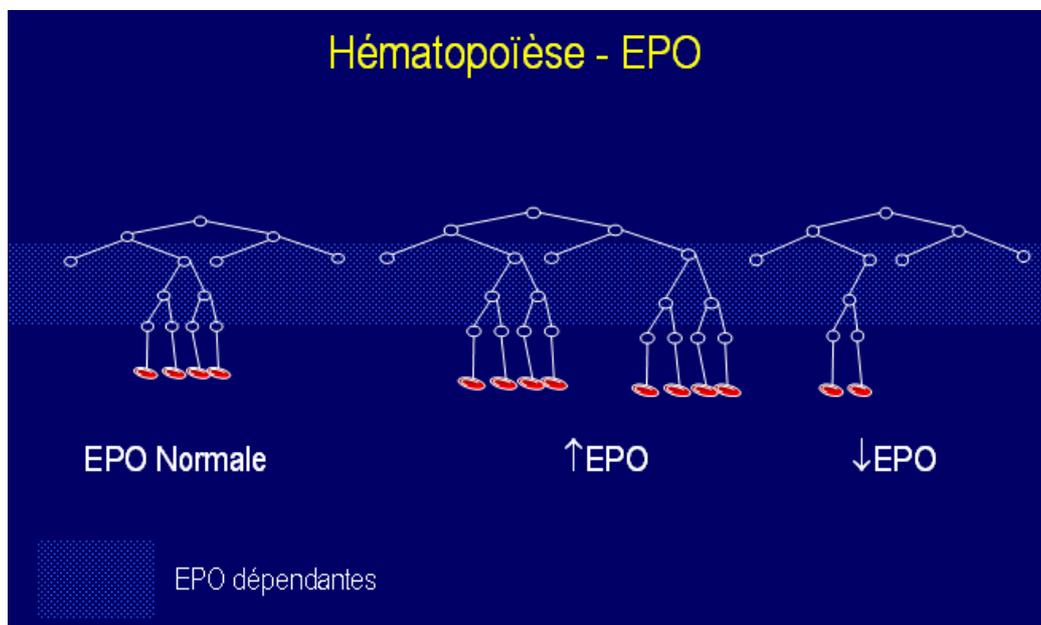
Il existe quelques récepteurs au niveau des **mégacaryocytes** (CFU-MK), c'est-à-dire au niveau des précurseurs des plaquettes.

(Mais globules rouges +++)

Il y en a peu à la surface, entre **10³ et 10⁴**, par cellule, ce qui est faible pour un récepteur.

Complexe EPO/R-EPO = 330 kDa (pas très important)

D. hématopoïèse



Dans le cas normal, à partir d'une cellule souche théorique, on va avoir à la fois de la différenciation et de la division, ainsi que de l'auto renouvellement. Puis, on aura toute une série d'étapes qui vont aboutir à la synthèse du globule rouge.

Lorsque l'on augmente ou lorsque l'on baisse le taux d'EPO, ce sur quoi on va jouer n'est pas sur la cellule la plus souche du globule rouge, mais sur une **zone intermédiaire**.

E. Intérêt diagnostique

- Situation d'augmentation d'EPO.

Physiologiquement, si on a une **anémie** (sauf en cas d'insuffisance rénale), on a par compensation une augmentation de l'EPO.

La vie en **altitude** est aussi une conséquence de cette augmentation.

Tous les patients ayant une pathologie pulmonaire, ou tout patient inhalant une substance (CO, BPCO), entraînant une baisse de la pression partielle en oxygène vont avoir une augmentation d'EPO.

Ce n'est évidemment pas par la mesure de l'EPO que l'on va diagnostiquer une bronchite chronique ou une **intoxication** au CO, mais cela permet d'expliquer un certain nombre de symptômes dont la couleur des patients qui est plutôt rouge violacée que pâle.

Il existe des situations plus particulières dans lesquelles la mesure de l'EPO a une valeur diagnostique importante, par exemple lors de **syndromes paranéoplasiques**. Ce sont des situations dans lesquelles on a une tumeur, et que cette tumeur sécrète de façon anormale une substance, du simple fait même de son origine tissulaire.

Ainsi, dans certains cancers du rein, ou dans certaines tumeurs hépatiques primitives, on va pouvoir avoir une hypersécrétion d'EPO et donc une augmentation de l'hématocrite.

Si un patient vient dans un service d'hématologie, parce que son hématocrite est trop important, alors qu'il n'a rien d'autre, l'une des hypothèses à retenir est une tumeur rénale.

- Situations de carence en EPO.

La première est l'**insuffisance rénale majeure**. Les syndromes inflammatoires chroniques sont aussi une situation où l'érythropoïétine baisse, et c'est une situation dans laquelle on observe également des anémies.

Dans certaines pathologies hématologiques, que l'on appelle des syndromes **myéloprolifératifs**. Ce sont des situations dans lesquelles, de façon autonome, la moelle produit trop d'éléments figurés, en particulier les globules rouges. Par conséquent, pour compenser, on a une baisse de la sécrétion d'EPO. La maladie Vaquez (+++) illustre parfaitement ce syndrome.

C'est une maladie dans laquelle il existe, de façon clonale, une production de globules rouges autonomisée, l'organisme réagissant en sécrétant moins d'EPO qu'il ne serait nécessaire.

Historique :

Rôle de l'EPO suggéré en 1906

Clonage en **1985**

Les premiers essais datent de **1985** (rHuEPO)

Utilisation lors d'insuffisance rénale date de **1989** (rHuEPO)

Actuellement, on l'utilise également chez des patients qui suivent une chimiothérapie (celle-ci freinant la production de globules rouges)

F. Intérêt thérapeutique

1) dans le cas d'une insuffisance rénale

95% d'efficacité chez les patients, avec une indépendance transfusionnelle, qui avant les années 90 était l'un des problèmes majeurs de ces patients avec des risques inhérents à la transfusion

En plus d'être efficace, l'EPO s'est avérée être "**cost effective**" : au niveau du coût, l'EPO est moins chère que de transfuser un patient.

De plus il y a une nette amélioration de la qualité de vie du patient (piqûre sous cutanée à la place d'une transfusion à l'hôpital)

2) cas hors IR

En **post chimiothérapie**, pour tout ce qui est tumeur non myéloïde (EPO pourrait avoir des effets stimulants sur les cellules souches de la moelle).

C'est un médicament qui a beaucoup été utilisé en **chirurgie** (sauf chirurgie cardiovasculaire), pour, en post opératoire, augmenter la production de globules rouges. Peut être utilisé dans l'eau de transfusion, pour améliorer le **recueil pré opératoire** (on prélève du sang au patient pour pouvoir lui administrer en post opératoire).

Dans certaines toxicités de médicaments, comme dans le traitement du **HIV**, puisque certains médicaments anti rétroviraux ont des toxicités sur les lignées rouges.

Chez le nourrisson, l'EPO est utilisé dans **l'anémie de la prématurité**, comme alternative aux transfusions des tout-petits.

3) *Pharmacocinétique*

Ces médicaments existent uniquement par **voie parentérale**, soit intraveineuse soit sous-cutanée. Lorsqu'ils sont administrés par voie sous-cutanée, on obtient un pic plasmatique plus précoce, et avec une demi-vie plus longue (19-22h), ce qui est physiologiquement **plus proche** de ce qui se passe dans l'organisme. La voie sous-cutanée est donc considérée comme la "voie idéale".

On peut évidemment administrer l'EPO par voie intraveineuse ($\frac{1}{2}$ vie 4-5h), en particulier chez le sujet dialysé, pour lui éviter d'avoir encore des piqûres, mais on préfère tout de même la voie sous-cutanée. Elle se présente sous forme de seringue pré remplie, avec des doses qui sont prédéterminées essentiellement en fonction du poids du patient.

4) *Doses*

Elles sont fonction :

- d'une part, de ce qui reste d'**EPO endogène** chez le patient
- d'autre part, et surtout, de ses éventuels **besoins transfusionnels**.

Les doses sont déterminées en unité internationale par kilo et par semaine, en général.

Historiquement, ces médicaments étaient administrés 3 fois par semaine, essentiellement pour des raisons pharmacocinétiques.

Depuis quelques années, les malades ont à leur disposition des médicaments qui peuvent être administrés une fois par semaine, ou moins (tous les 15 jours, voire toutes les 3 semaines).

5) *Effets secondaires*

Leur maniement est donc beaucoup plus aisé qu'auparavant, avec des effets secondaires et une toxicité qui sont extrêmement faibles.

Il faut faire très attention à ne pas oublier de l'arrêter, car faire monter l'hématocrite de façon trop importante est particulièrement toxique.

Chez des patients à prédisposition aux maladies cardiovasculaires, si l'on modifie l'hématocrite de façon trop brutale, on risque des effets secondaires comme une **HTA (+++)**, ou plus rarement, des **crises convulsives**.

On a pu mettre en évidence l'existence d'**anticorps anti-EPO**, mais ceci est extrêmement rare. Ils empêchent l'action de l'EPO endogène et de l'EPO exogène.