

Sang et coagulation

2. Anémie - neutropénie

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

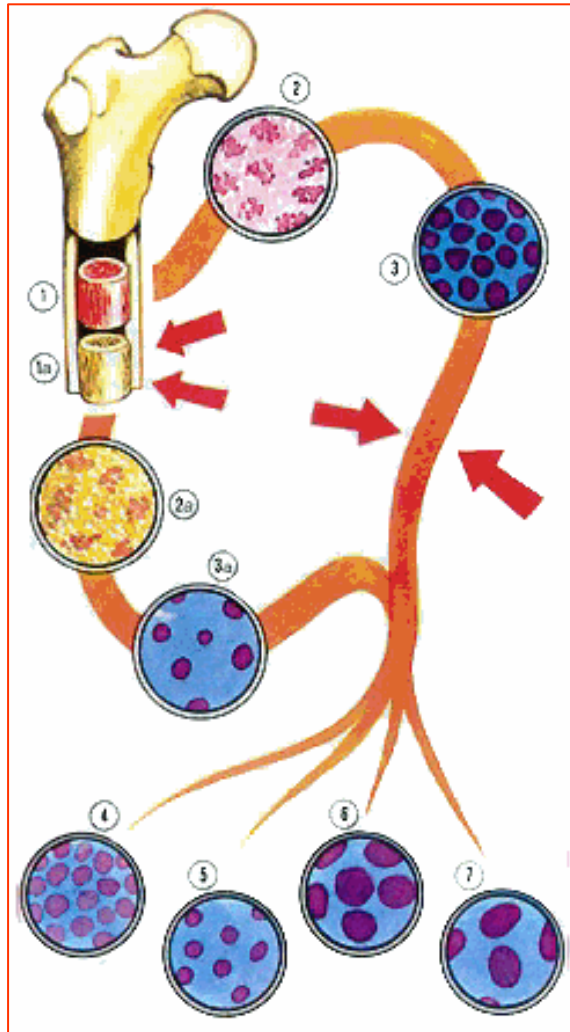
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



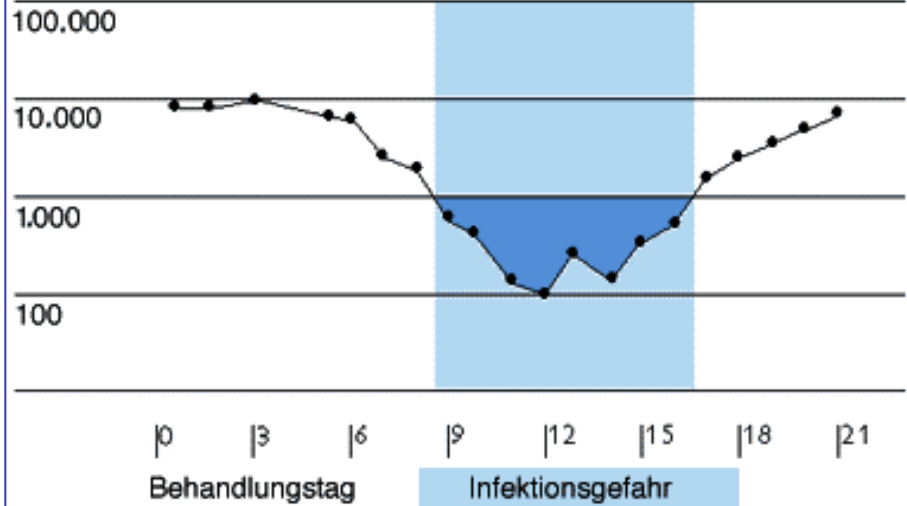
Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. P. Tulkens (mise à jour: 2013)



Abbildung

Möglicher Verlauf der neutrophilen Granulozyten.
Bei unter 1000 Granulozyten / μl besteht erhöhte Infektionsgefahr.

Zahl der neutrophilen Granulozyten / μl



Classification des anémies

Anémies régénératives

1. par déperdition sanguine aigüe
2. hémolytiques

Anémies hyporégénératives

1. insuffisance quantitative de l'érythropoïèse
 - érythroblasténies *
 - aplasie médullaire (par ex. sur certains médicaments)
 - envahissement médullaire (par ex. en cas de leucémie)
2. insuffisance qualitative de l'érythropoïèse
 - insuffisance de synthèse de l'hémoglobine
 - **carence en fer ou pertes sanguines chroniques**
 - défaut de l'utilisation du fer *
 - insuffisance de synthèse de l'ADN
 - **carence en vitamine B12**
 - **carence en folates**

type d'anémie

normocytaire
normochrome

microcytaire
hypochrome

macrocytaire

* observé dans des maladies infectieuses, inflammatoires et cancéreuses chroniques

Les signes de l'anémie

TABLE 2 *Some symptoms of anaemia*

Part of body affected	Compensatory mechanism	Dysfunction^a
Brain		Fatigue/tiredness, headaches, dizziness, difficulty thinking/concentrating, depressed mood
Eyes		Retinal damage
Heart	Rapid pulse, palpitations	Angina
Lungs	Rapid breathing, breathlessness	In severe cases, worsened breathlessness from pulmonary oedema secondary to heart failure
Kidneys		Water retention
Gut	Loss of appetite	Indigestion, irregular bowel movements, failure to absorb nutrients from food
Muscles/legs		Fatigue, reduced exercise capacity, swelling secondary to water retention (due in turn to kidney and heart failure)
Skin	Pallor, feeling cold	Brittle/broken nails
Reproductive organs		Increased menstrual bleeding, loss of periods, impotence, decreased libido

^a The clinically important effects are magnified if anaemia develops rapidly or organs are compromised and unable to work at increased capacity, e.g. coronary artery disease for symptoms associated with dysfunction of the heart.

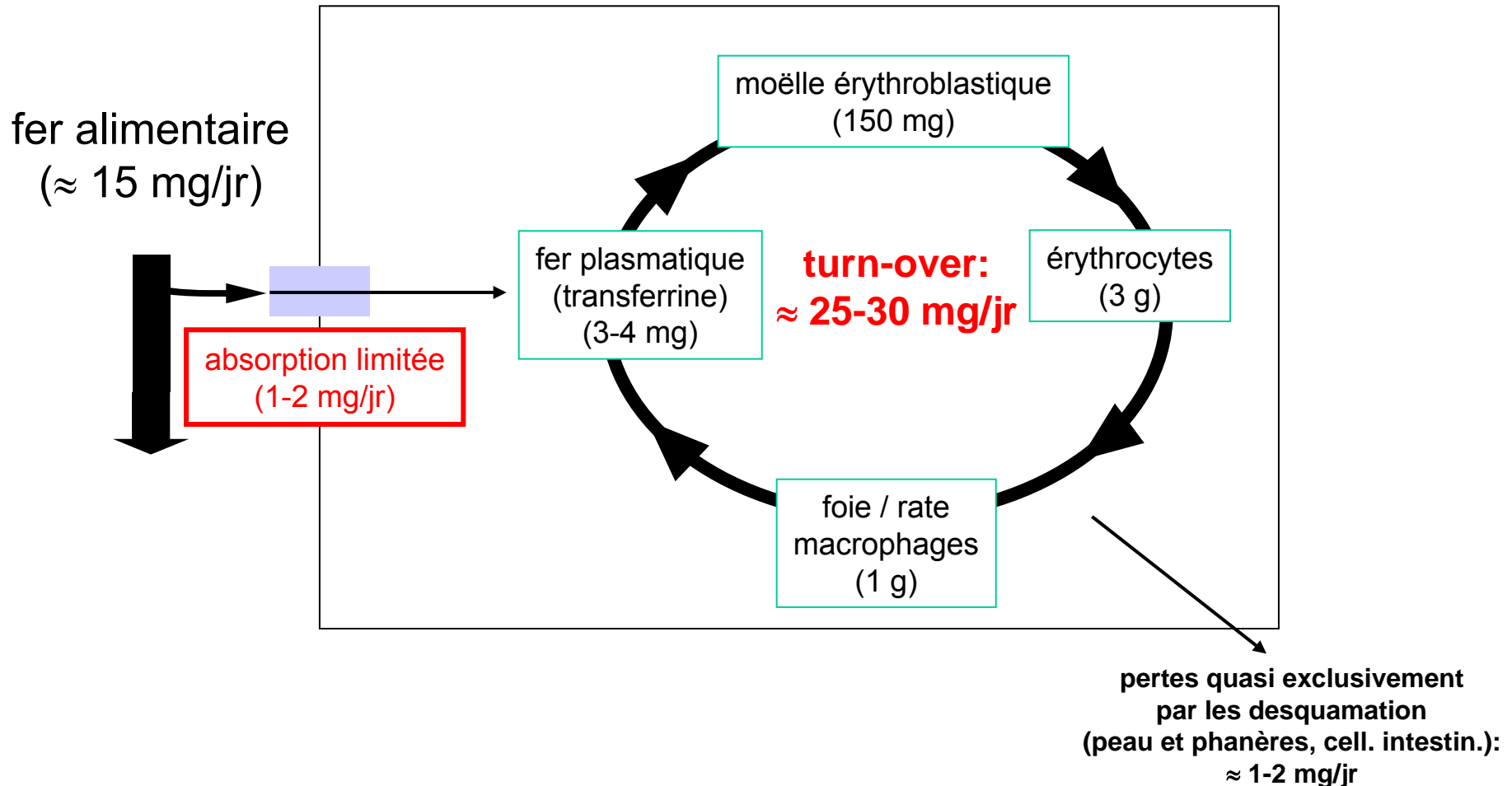
Distribution et rôles biologiques du fer

Molécules	Localisation	Teneur (g)*	%	Rôles biologiques
hémoglobine	sang	2.5 g	60 %	transport de l'oxygène
ferritine/ hémosidérine	foie, rate, moëlle osseuse	1.3	30 %	réserves de fer
cytochromes et catalase	cellules	0.025	0.5 %	métabolisme oxydatif
transferrine	plasma	0.004	0.1 %	transport du fer

* pour un adulte de 70 kg

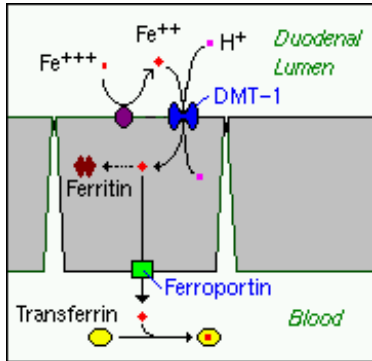
Les réserves de fer sont très inférieures au fer circulant fonctionnel (hémoglobine)

Mouvements du fer vers, dans, et à partir du corps



Les capacités d'absorption et d'élimination du fer sont très faibles par rapport à la masse et aux mouvements intracorporels

Absorption du fer - 1. contrôle intestinal



- Iron homeostasis is regulated at the level of intestinal absorption
- Iron is absorbed by villus enterocytes in the proximal duodenum
- Efficient absorption requires an acidic environment (antacids or other conditions that interfere with gastric acid secretion can interfere with iron absorption)
- Ferric iron (Fe^{+++}) in the duodenal lumen is reduced to Fe^{++} through the action of a brush border ferrireductase, and is cotransported with a proton into the enterocyte via the divalent metal transporter DMT-1 (which also transports many divalent metal ions).

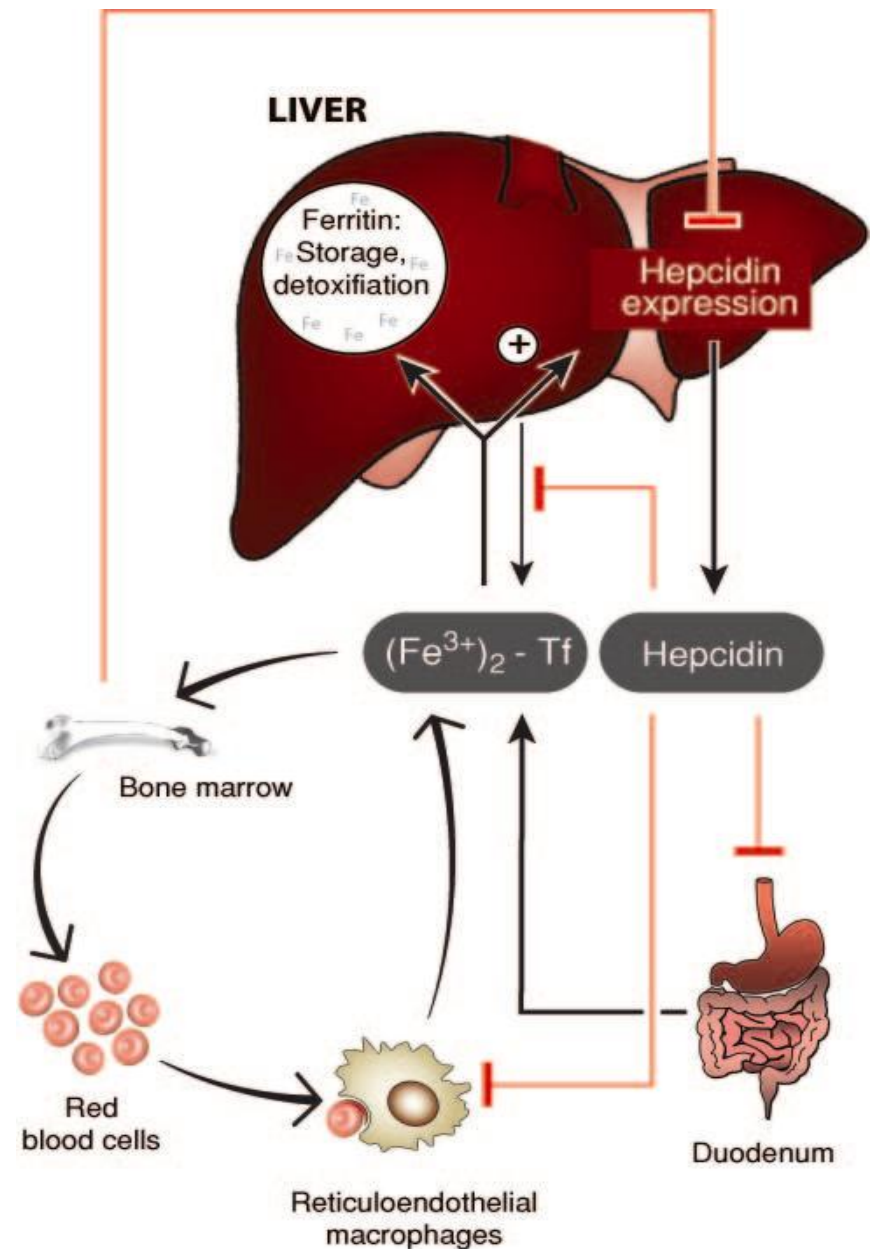
- Inside the enterocyte, iron follows one of two major pathways
 - Iron abundance states: iron within the enterocyte is trapped by incorporation into ferritin and hence, not transported into blood. When the enterocyte dies and is shed, this iron is lost.
 - Iron limiting states: iron is exported out of the enterocyte via a transporter (ferroportin) located in the basolateral membrane

http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/smallgut/absorb_minerals.html

Ce système de contrôle explique la limitation de l'absorption du fer, un excès de fer étant toxique étant donné sa lenteur d'élimination ...

Absorption du fer – 2. rôle de l'hepcidine (niveau systémique)

Figure 1 Systemic iron homeostasis. Heparidin controls the transferrin iron saturation by inhibiting iron efflux mainly from duodenal enterocytes and macrophages but also from hepatocytes. Its synthesis is positively regulated by the iron stores and negatively regulated by erythropoietic activity.



Un trouble au niveau de cette régulation explique certaines formes d'hypersidérémie

Muckenthaler MU, et al. 2008. Annu. Rev. Nutr. 28:197–213.

Pertes et besoins de fer (physiologiques / pathologiques)

Situation	perte moyenne (mg / durée)	temps nécessaire pour compenser (mois) *	facteur de sécurité **
menstruations	20 / 3-4 jrs	0.7	1.4
grossesse et accouchement	700 / 9 mois	23	0.5
lactation (6 mois)	700 / 6 mois	23	0.3
don de sang (300 ml)	150 / 1 jr	5	***

pertes occultes sur saignement gastrique (3 ml/jr)	50 / mois	1.6	0.65

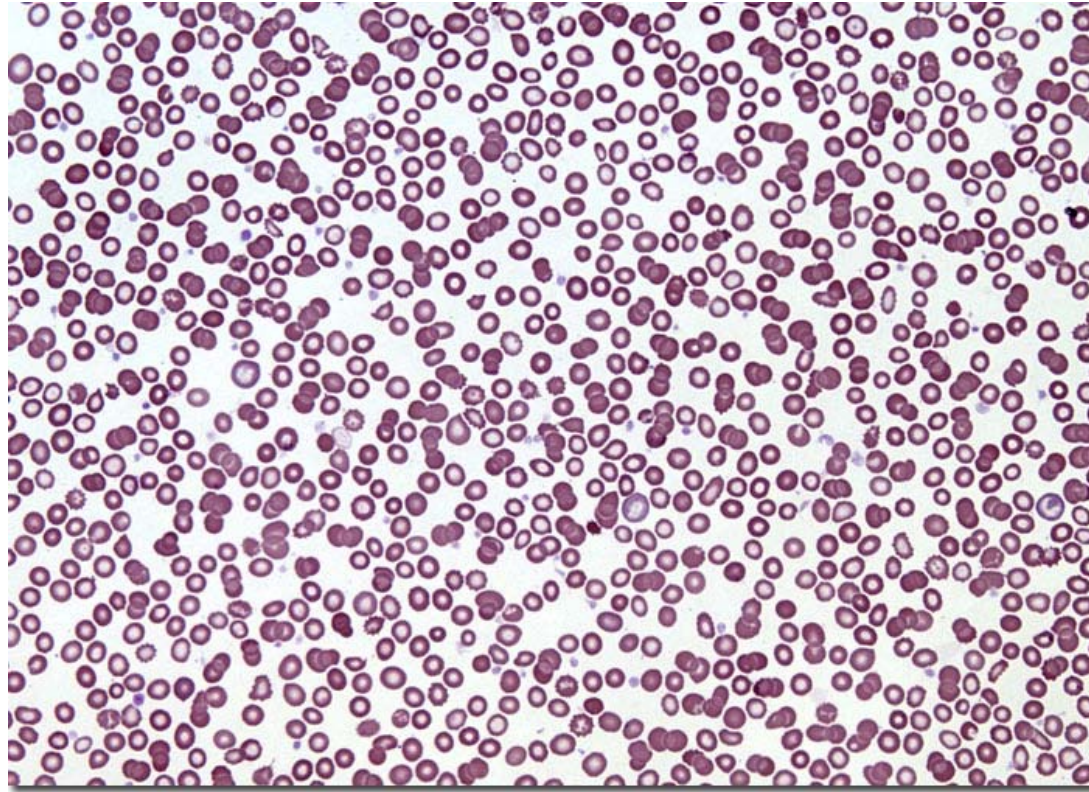
* pour une absorption nette de 1 mg de fer/jour

** rapport apport alimentaire / perte sur un mois pendant toute la durée de la situation

*** le don de sang s'accompagne d'un supplément de fer à prendre sur plusieurs semaines

Plusieurs situations physiologiques ou pathologiques peuvent entraîner une déficience en fer souvent ignorée

Anémie ferriprive



Anemia is a condition characterized by a bodily insufficiency of red blood cells, hemoglobin, or a combination of the two. A most common form is iron deficiency anemia, related to a paucity of the mineral iron, which the body requires to produce hemoglobin and transport oxygen.

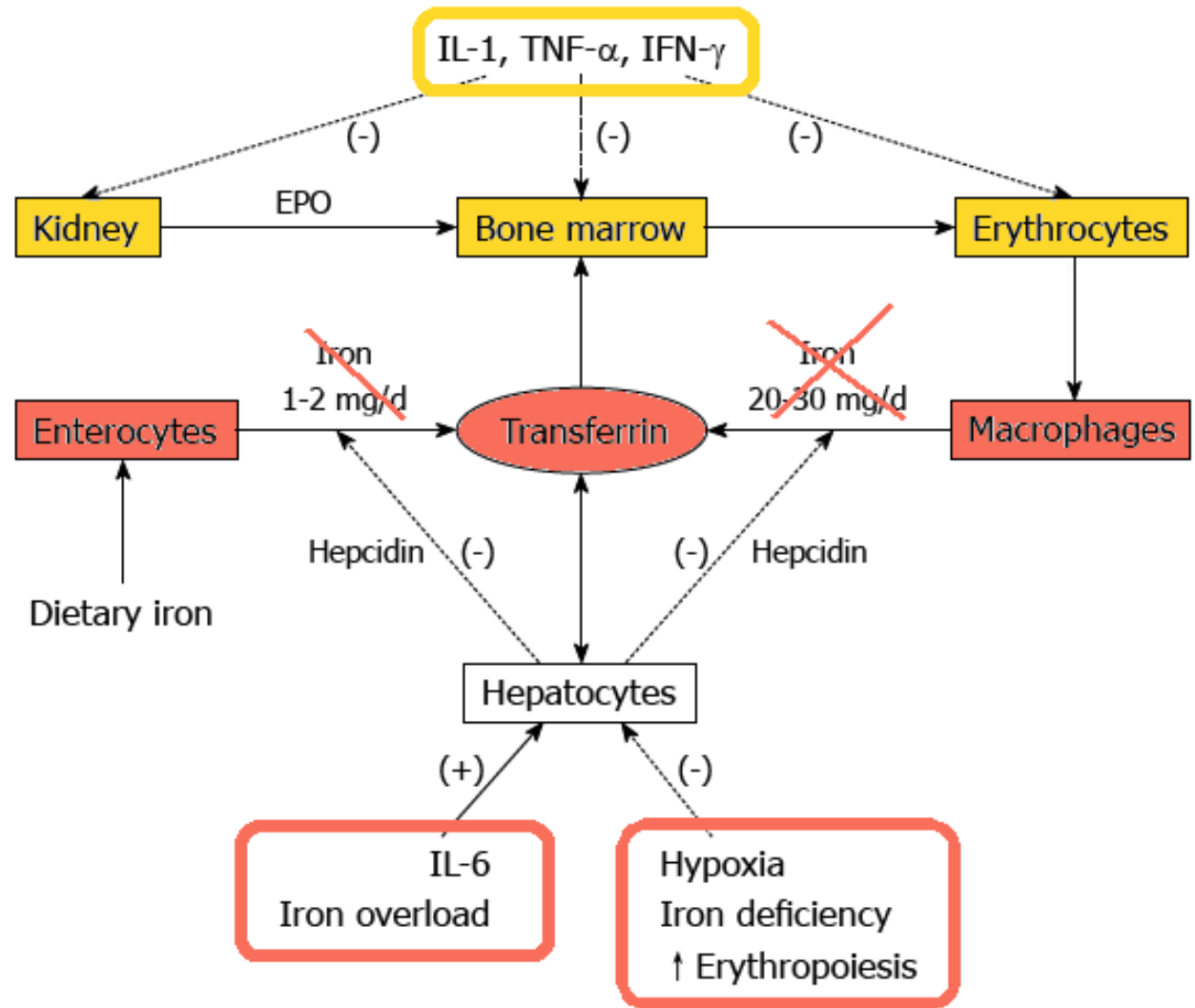
Without enough oxygen circulating in the body, symptoms such as **extreme fatigue**, **pallor**, **weakness**, **lightheadedness**, **shortness of breath**, and **cold extremities** may develop. Other possible signs of iron deficiency anemia include brittle nails, poor appetite, increased susceptibility to infection, headache, swelling and soreness of the tongue, and cracking of the sides of the mouth, though mild cases are sometimes asymptomatic.

Anémie ferriprive: populations à risque

- population dénutrie
(ou en manque de fer d'origine animale et/ou avec alimentation de qualité insuffisante)
- femme enceinte
 - constitution de la réserve foétales
- enfants
 - croissance (jeune enfant)
 - alimentation inadéquate (adolescents; jeunes filles)
- patient âgé par diminution
 - de la réserve médullaire
 - de la réponse hormonale aux stimulants de l'hématopoïèse
 - de l'apport alimentaire



Anémie ferriprive dans les maladies chroniques

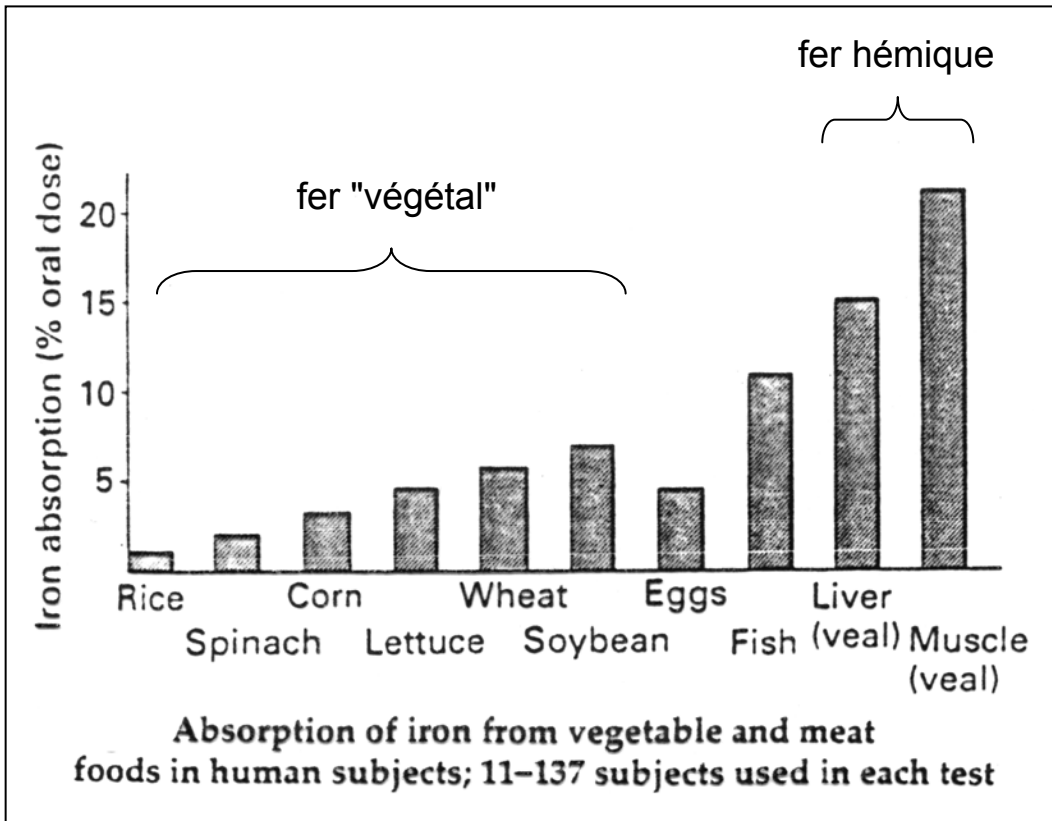


Effects of inflammation on erythropoiesis and iron homeostasis in mammals.

(-): Negative effect; (+): Positive effect.

Munoz et al. World J Gastroenterol 2009; 15:4617-4626

Apports alimentaires en fer



L'origine du fer (végétal vs animal) détermine sa biodisponibilité

voir aussi: →
disponible
sur i-campus

Food Iron Absorption:

A Comparison of Vegetable and Animal Foods

By M. LAYRISSÉ, J. D. COOK, C. MARTINEZ, M. ROCHE, I. N. KUHN,
R. B. WALKER AND C. A. FINCH

Iron absorption measurements have been made in 131 individuals relating the absorption of nine different foods tagged biosynthetically with radioiron. Relatively low absorption, ranging from 1.7-7.9, was found with wheat, corn, black beans, lettuce and spinach. Higher values of from 15.6-20.3 were observed with soybeans, fish, veal and hemoglobin.

BLOOD, VOL. 33, No. 3 (MARCH) 1969, 430

Préparations à base de fer

Principes généraux

- Dans la plupart des cas d'anémie ferriprive, la prise de fer par voie orale suffit ... si on a le temps devant soi...
(donc pas en cas de perte de sang aiguë)
(l'acide ascorbique peut augmenter la résorption)
- le traitement est toujours au long cours (3-6 mois !!)
- effets indésirables (prévenir le patient !!)
 - diarrhée ou constipation,
 - noircissement des fèces
 - coloration réversible des dents

Préparations orales à base de fer



Principes généraux (suite)

- **Interactions** (rôle du pharmacien !!)
 - mutuelle: tétracycline
 - diminution de l'absorption par le fer: lévothyroxine, pénicillamine, méthyldopa, lévodopa, diphosphonates, quinolones
 - diminution de l'absorption du fer: antacides, phosphates, sels de calcium.
- **intervalle d'au moins 2 à 3 heures entre la prise de fer et celle d'autres médicaments.**
- Notes:
 - administration orale maximale: 100 mg de fer élément par jour
 - administration intraveineuse dangereuse (choc !!)
 - administration intramusculaire: douloureuse et inesthétique (taches brunâtres)

Préparations parentérales à base de fer



Fercayl (Sterop)



[fer(III) (dextran)]
amp. i.m.

  5 x 100mg / 2ml

Injectafer (Vifor)



[fer(III) (carboxymaltose)]
flacon i.v. - perf.

  5 x 100mg / 2ml

  5 x 500mg / 10ml

Venofer (Vifor)

[fer(III) (saccharose)]
amp. i.v. - perf.

  5 x 100mg / 5ml

Calcul de la quantité de fer à administrer

- anémie par déficience en fer:
 $\text{mg Fe}^{++} = \text{poids du patient [en Kg]} \times (100 - \text{Hb [en \% de la normale*]}) \times 0.14$
exemple: patiente de 60 kg avec Hb à 9 g% → 336 mg
- anémie par perte sanguine (hémorragie; don important de sang)
 $\text{mg Fe}^{++} = \text{perte de sang (en ml)} \times \text{hématocrite (en fraction décimale)}$
exemple: perte de 1 litre donnant un hématocrite à 36 → 360 mg de Fe⁺⁺

* 14.8 g/100 ml

Is infection a risk of iron therapy ?

- This has been a **much controversial area**... with suggestions and experimental evidence that iron supplementation
 - will increase host defenses (PMN use oxydant species to kill bacteria)
 - BUT will also promote microbes' growth because they may need iron...*
- Most evidences come from studies with **oral administration** in countries with undernourished populations (probably deficient in iron) and high incidence of malaria...
- No studies of oral iron supplementation clearly show deleterious effects in non-malarious areas...
- Milk fortification reduced morbidity due to respiratory disease in two very early studies in non-malarious regions, but this was not confirmed in three later fortification studies, (decreased morbidity rates could be achieved by breast-feeding alone).
- No systematic studies report oral iron supplementation and infectious morbidity in breast-fed infants in non-malarious regions.

Oppenheimer S, J. Nutr. 2001; 131: 616S–635S.

* unlikely to take place with *S. aureus* et *S. pneumoniae* because there is enough Hb where they live in humans...

Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: a prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania.

Isanaka S, Aboud S, Muqusi F, Bosch RJ, Willett WC, Spiegelman D, Duggan C, Fawzi WW.

Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America.
sisanaka@hsph.harvard.edu

Abstract

BACKGROUND: Experimental data suggest a role for **iron** in the course of tuberculosis (TB) **infection**, but there is limited evidence on the potential effects of **iron** deficiency or **iron** overload on the progression of TB disease in humans. The aim of the present analysis was to examine the association of **iron** status with the risk of TB progression and death.

METHODOLOGY/PRINCIPAL FINDINGS: We analyzed plasma samples and data collected as part a randomized micronutrient **supplementation** trial (not including **iron**) among HIV-infected and HIV-uninfected TB patients in Dar es Salaam, Tanzania. We prospectively related baseline plasma ferritin concentrations from 705 subjects (362 HIV-infected and 343 HIV-uninfected) to the risk of treatment failure at one month after initiation, TB recurrence and death using binomial and Cox regression analyses. Overall, low (plasma ferritin < 30 µg/L) and high (plasma ferritin > 150 µg/L for women and > 200 µg/L for men) **iron** status were seen in 9% and 48% of patients, respectively. Compared with normal levels, low plasma ferritin predicted an independent increased risk of treatment failure overall (adjusted RR = 1.95, 95% CI: 1.07 to 3.52) and of TB recurrence among HIV-infected patients (adjusted RR = 4.21, 95% CI: 1.22 to 14.55). High plasma ferritin, independent of C-reactive protein concentrations, was associated with an increased risk of overall mortality (adjusted RR = 3.02, 95% CI: 1.95 to 4.67).

CONCLUSIONS/SIGNIFICANCE: Both **iron** deficiency and overload exist in TB patients and may contribute to disease progression and poor clinical outcomes. Strategies to maintain normal **iron** status in TB patients could be helpful to reduce TB morbidity and mortality.

and in 2011 ?

Surcharge en fer

Situations typiques de surcharge en fer

- hémossidérose par excès d'absorption (contrôle inadéquat de la résorption du fer [rôle de l'hepcidine hépatique])
- transfusions répétées chez des patients anémiques mais sans pertes de sang (après hémolyse, ou thalassémies)

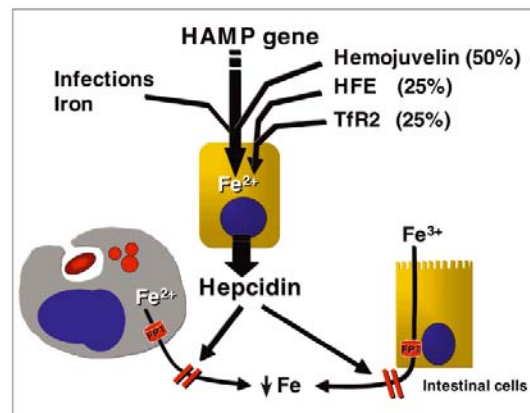
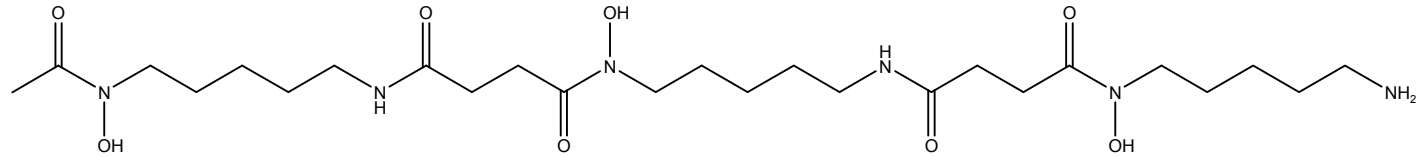


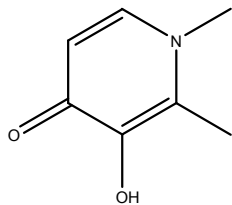
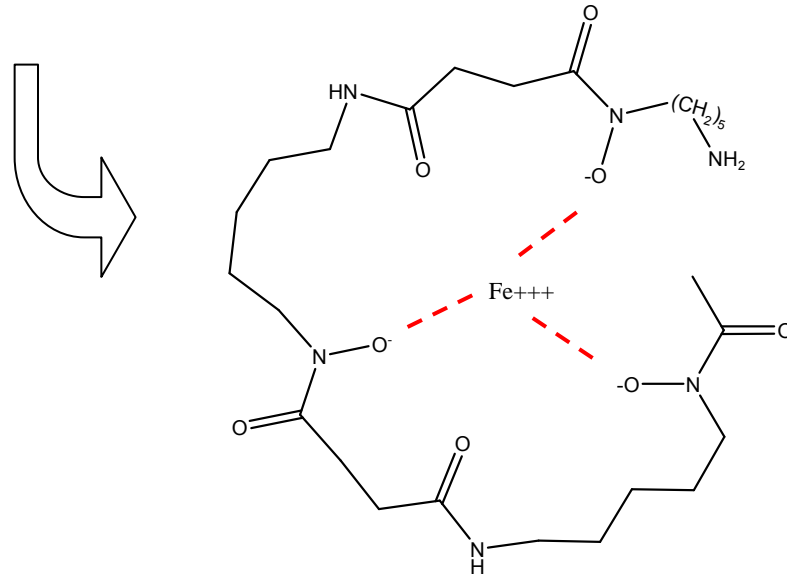
Fig. 3 - Hepcidin and regulation of iron metabolism. Hepcidin is a peptide expressed by gene HAMP in liver cells in response to infection and iron overload. Hemojuvelin, protein HFE, and transferrin receptor 2 (TfR2) also contribute to increase hepcidin production. This slows the passage of iron through enterocytes (intestinal absorption) and the release of iron from macrophages. In these cells iron stems from the degradation of phagocytosed old red blood cells. Hepcidin has been suggested to exert these effects by internalizing transferrin 1 (TfR1) within cells.

l'hepcidine contrôle la libération du fer à partir des entérocytes (absorption) et des macrophages (recirculation) en fonction du taux de fer circulant

Traitement de la surcharge en fer



1. déferoxamine



2. déferiprone

Noms de spécialité

Desferal (Novartis Pharma) ▲

[déferoxamine mésilate]

flacon i.m.

€ 10 x 500 mg poudre

Rx

a ○

€ 43,13

Ferriprox (Pharma Logistics) ▲

[déféripone]

compr. (séc.)

€ 100 x 500 mg

Rx

a! ○

€ 249,72

Carences en vitamine B12 et en folates

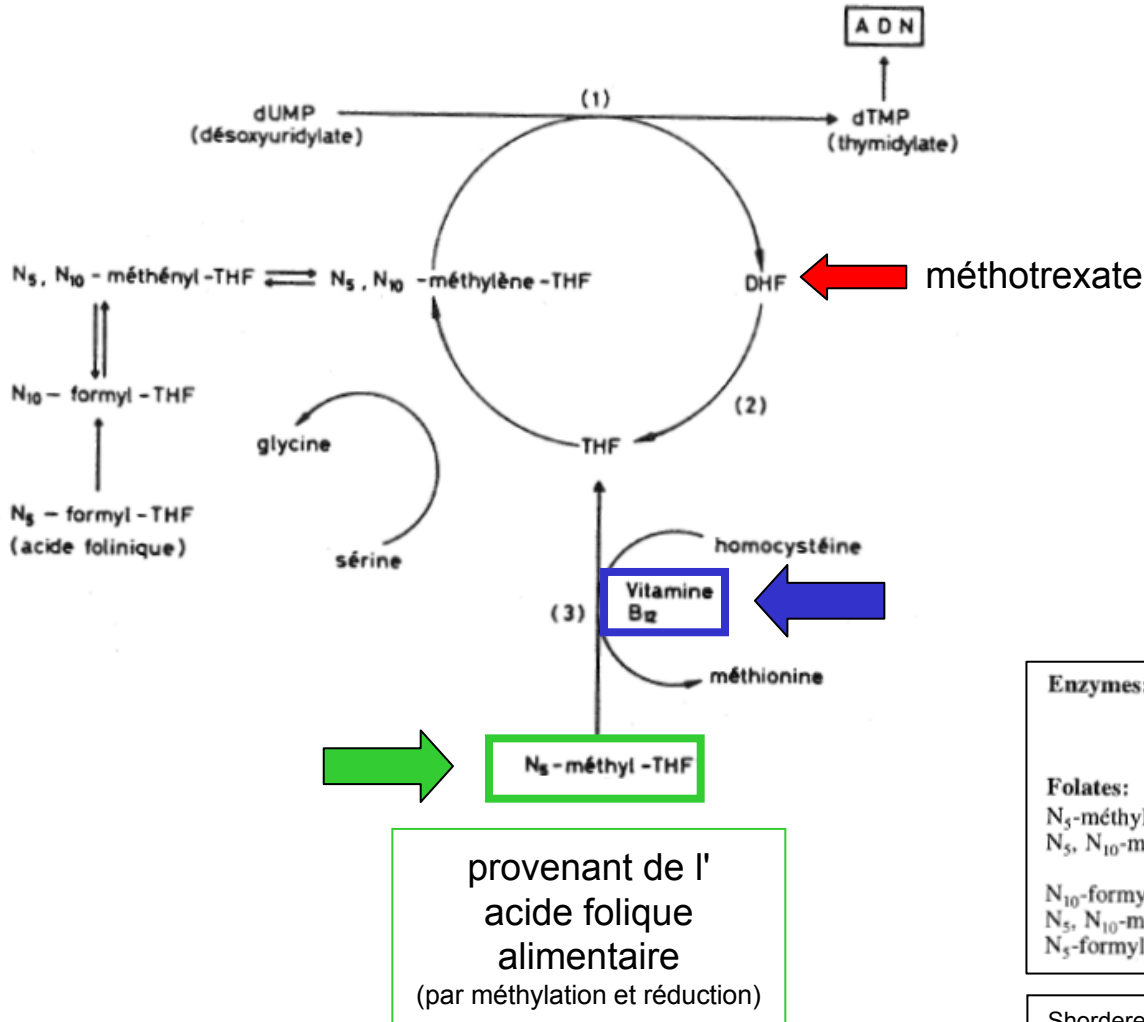
Vitamine B12

1. défaut d'apport alimentaire (rare)
2. troubles de l'absorption
 - manque de facteur intrinsèque (gastrectomie, maladie de Biermer)
 - atteinte de l'intestin grêle (sprue)
3. par compétition intestinale (anse borgne, botriocéphale)

Folates

1. défaut d'apport alimentaire (patient âgé, situation de dénutrition)
2. troubles de l'absorption (sprue, diarrhées chroniques)
3. augmentation des besoins non rencontrée
 - grossesse et lactation
 - anémies hémolytiques
4. éthylisme
5. **médicaments (agents antifoliques, antiépileptiques)**

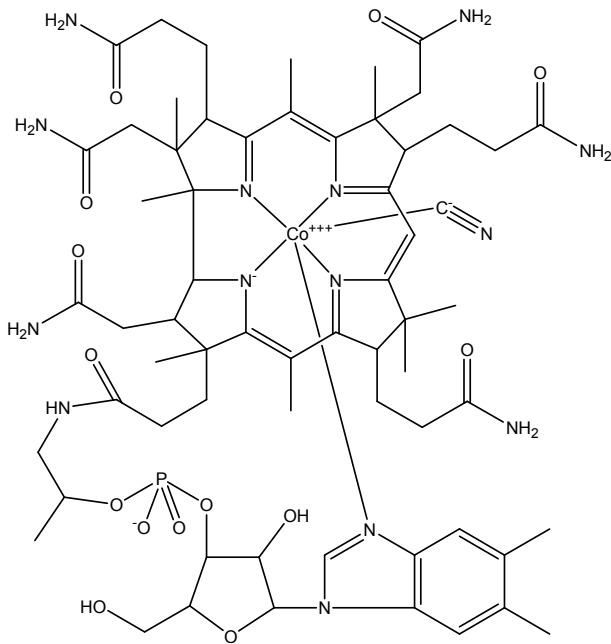
Rôles de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique dans la synthèse du dTMP et influence du méthotrexate: vue générale



Enzymes: (1) thymidylate-synthétase (2) dihydrofolate-réductase (3) méthionine-synthétase	
Folates: N ₅ -méthyl-THF N ₅ , N ₁₀ -méthylène-THF N ₁₀ -formyl-THF N ₅ , N ₁₀ -méthényl-THF N ₅ -formyl-THF (acide folinique)	Actions: synthèse de la méthionine synthèse de thymidylate conversion sérine-glycine synthèse des purines synthèse des purines conversion en formes actives

Shorderet 1998 p. 670

Structure et absorption de la vitamine B₁₂



La vitamine B12 (synthétisée exclusivement par des microorganismes) existe sous une forme liée (5'-deoxyadenosylcobalamine). L'hydrolyse a lieu dans l'estomac (acidité) et l'intestin (action de la trypsine) et la vitamine B12 libre doit ensuite se lier au facteur intrinsèque (une protéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac).

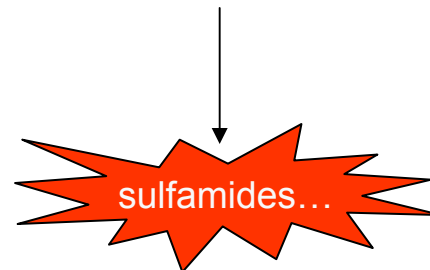
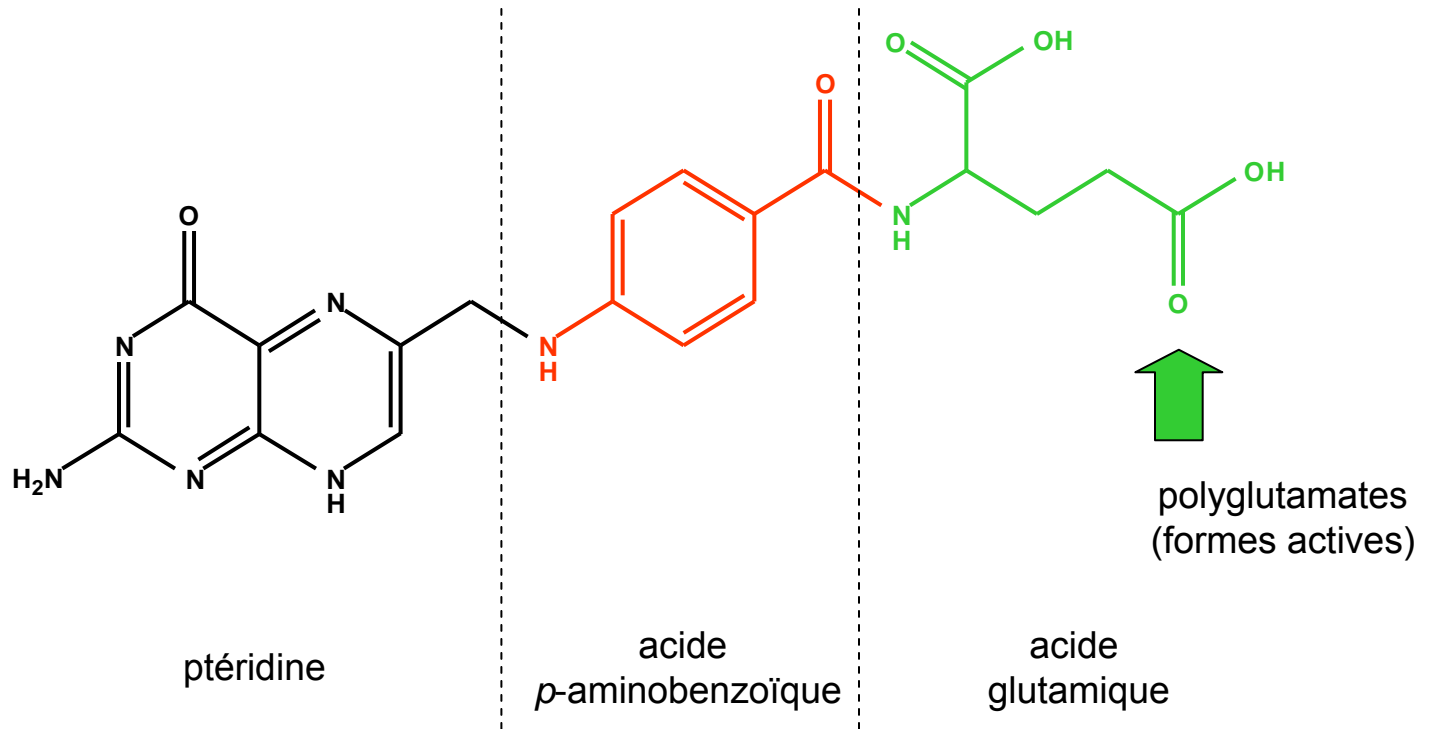
La vitamine B12 est stockée dans le foie (**2-5 mg**) pour un besoin journalier d'environ **1-5 µg**.

Rôles essentiels

- conversion de l'homocystéine en méthionine pour la transformation du **N⁵-méthyltetrahydrofolate** en tétrahydrofolate
- conversion du propionyl-CoA en succinyl-CoA (oxydation des ac. gras à nombre de impair de C et de la valine, de l'isoleucine et de la thréonine, via la **méthymalonyl-CoA mutase**)

Les besoins journaliers en vitamine B12 sont très faibles par rapport au stock du corps. La carence ne s'observe guère qu'en cas de manque de facteur intrinsèque ou par détournement de la vitamine B12 par la flore intestinale

Structure de l'acide folique

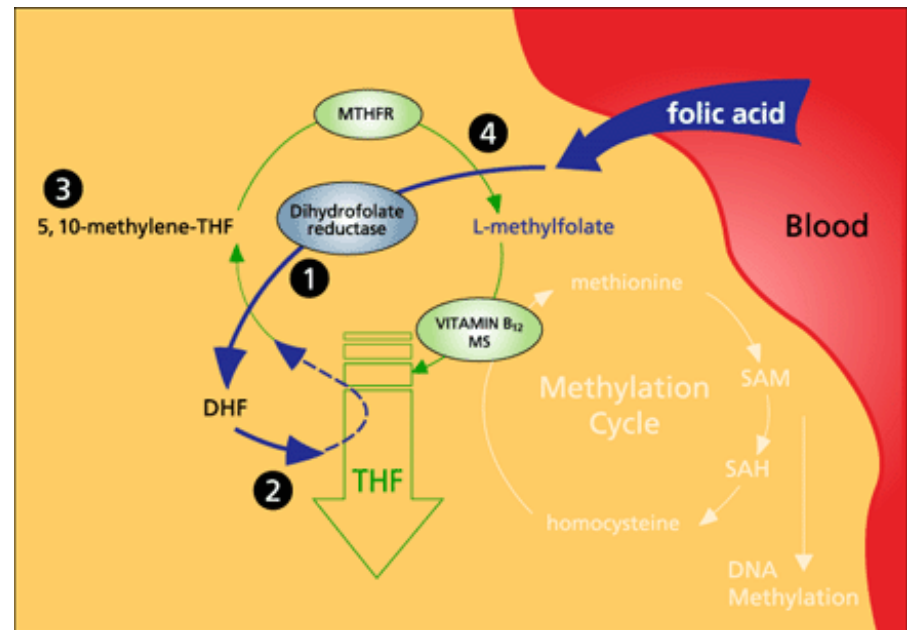


Absorption et distribution de l'acide folique et de ses dérivés à partir de l'alimentation

L'acide folique alimentaire (polyglutamates) est converti en monoglutamate et passe ensuite par 4 réactions successives

- ❶ → dihydrofolate
- ❷ → tétrahydrofolate
- ❸ → N^5, N^{10} -méthylène-tétrahydrofolate
- ❹ → **N^5 -méthyl-tétrahydrofolate** (L-méthylfolate)

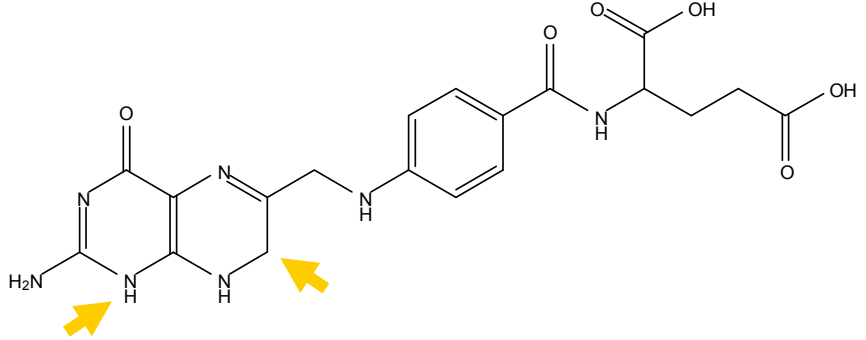
Le **N^5 -méthyl-tétrahydrofolate** est la forme circulante qui sera reconvertie au niveau tissulaire en **tétrahydrofolate** par transfert du méthyle sur l'homocystéine (co-facteur: vitamine B_{12}), elle-même étant convertie en méthionine (donneur de méthyle pour toute une série de réactions)



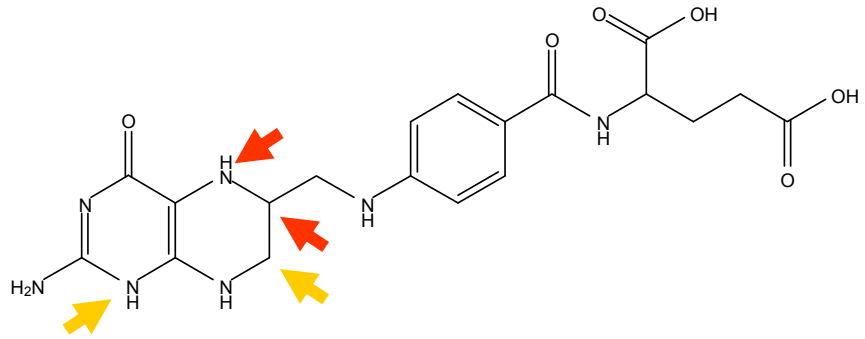
Les besoins journaliers en acide folique sont de 100 à 200 µg et le stock hépatique moyen n'est que de 10 à 20 mg (carence lente)

Pourquoi le méthotrexate est-il un inhibiteur de la dihydrofolate réductase eucaryote ?

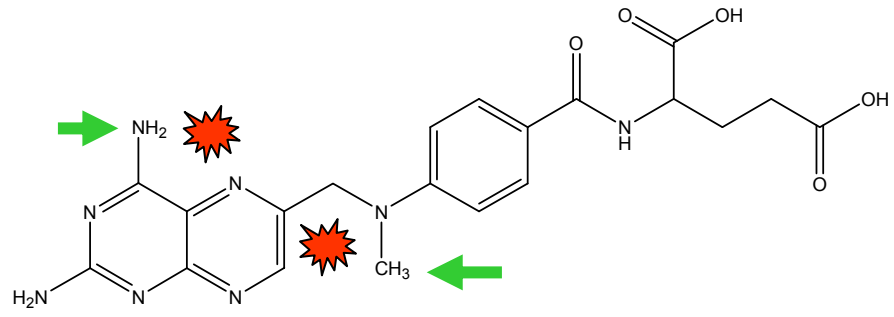
acide dihydrofolique



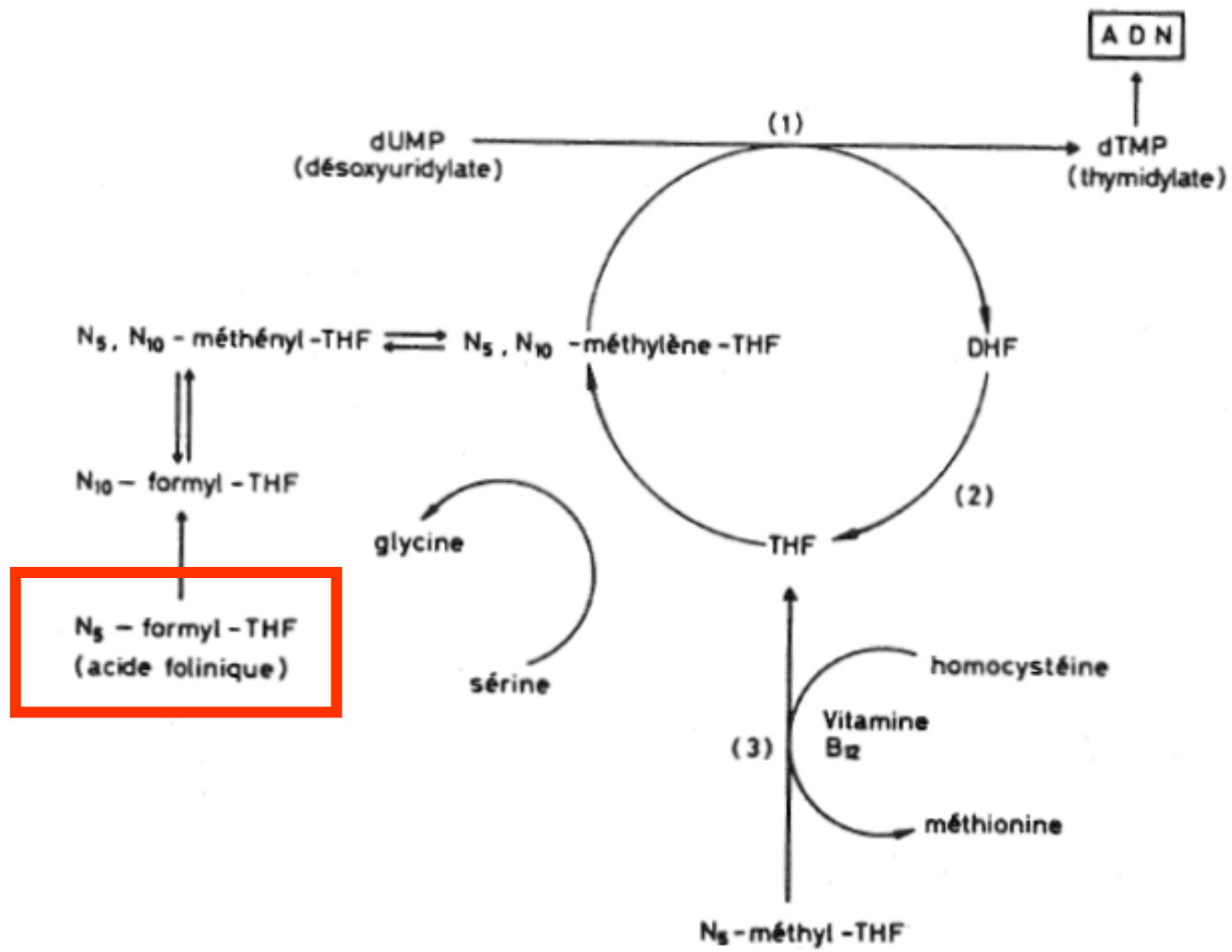
acide tétrahydrofolique



méthotrexate



Pourquoi donner de l'acide folinique aux patients traités par le méthothrexate ?



Conversion de l'acide folinique en donneur
de méthyle pour la synthèse du dTMP
(vers réaction 1 à la dia 20)

ac. N^5 -formyl-tétrahydrofolique
(acide folinique)



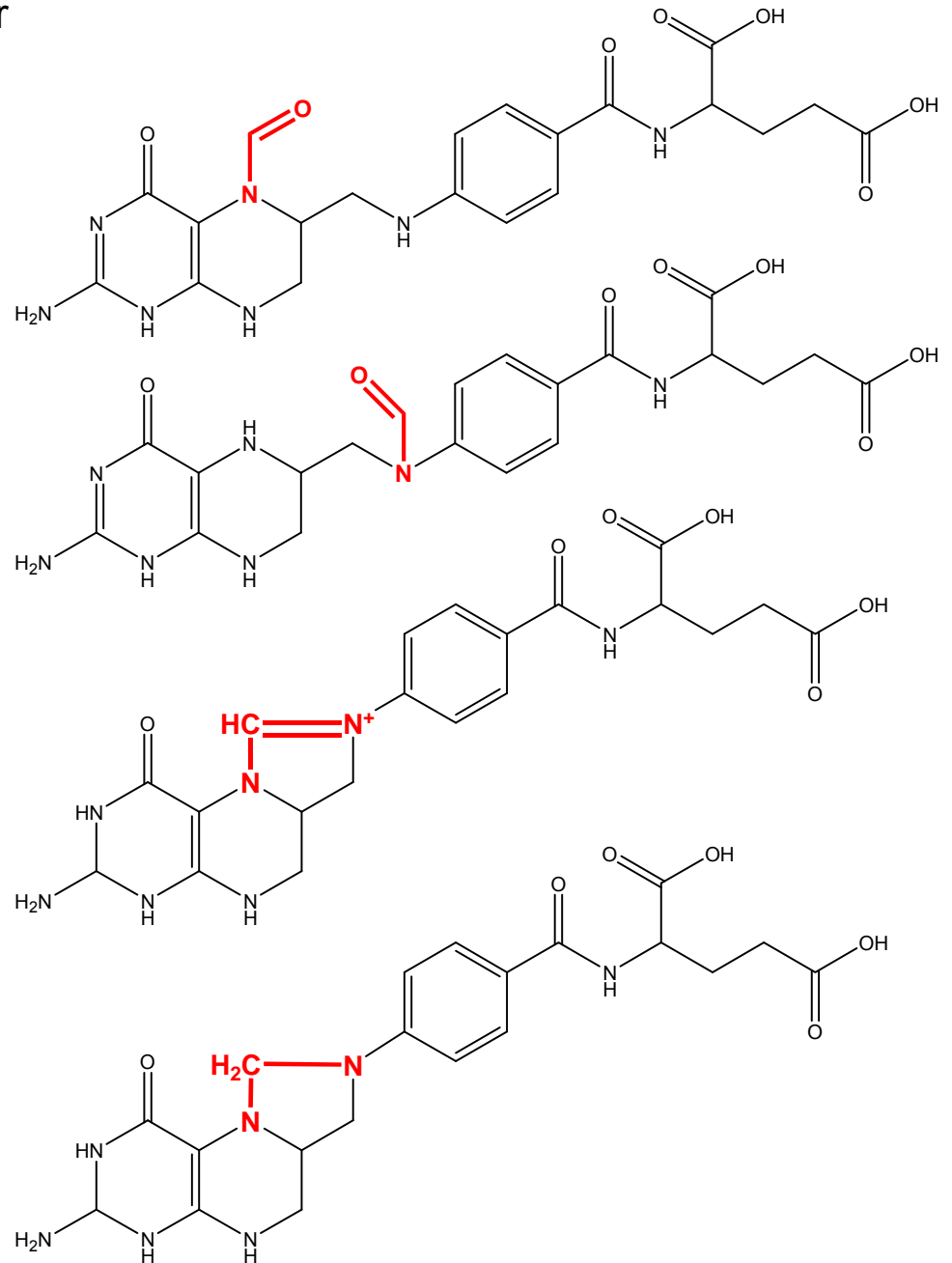
ac. N^{10} -formyl-tétrahydrofolique



ac. N^5, N^{10} -méthényl-tétrahydrofolique



ac. N^5, N^{10} -méthylène-tétrahydrofolique



Utilisations générales de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique

	vitamine B12	acide folique / ac. folinique
indications	<ul style="list-style-type: none"> • carences (surtout signes neurologiques ^a ou abs. fact. intrins.) 	<ul style="list-style-type: none"> • carences • prévention des effets toxiques des antifoliques ^b
posologie	<ul style="list-style-type: none"> • 0,1 à 1 mg ts les 2/3 jrs jusqu'à 6 mg puis 1 mg ts les 2 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5-2 mg/jr pdt 3-5 semaines • 1-5 mg/jr si méthotrexate
effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • réact. anaphylact. 	<ul style="list-style-type: none"> • allergie • troubles gastriques
voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> • i.m. (en principe toujours ... mais) 	<ul style="list-style-type: none"> • p.o. ou parentérale

^a les signes neurologiques sont consécutifs à un trouble de la myélinisation due à l'accumulation de **méthymalonyl-CoA** (compétition avec le malonyl-CoA pour la synthèse des ac. gras et incorporation en tant que tel donnant naissance à des ac. gras branchés)

^b ac. folinique administré et quelques heures après le méthotrexate

Myélopoièse

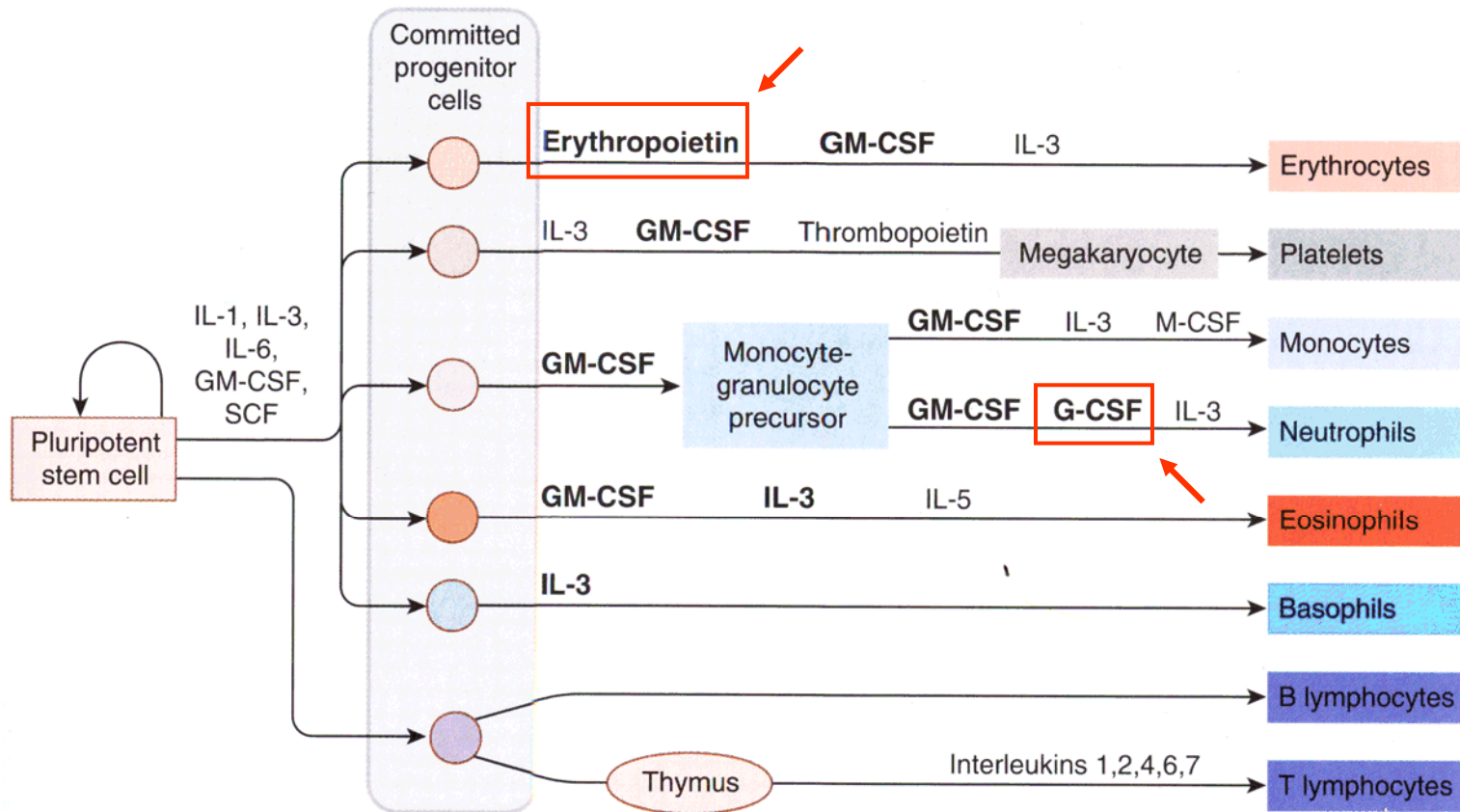
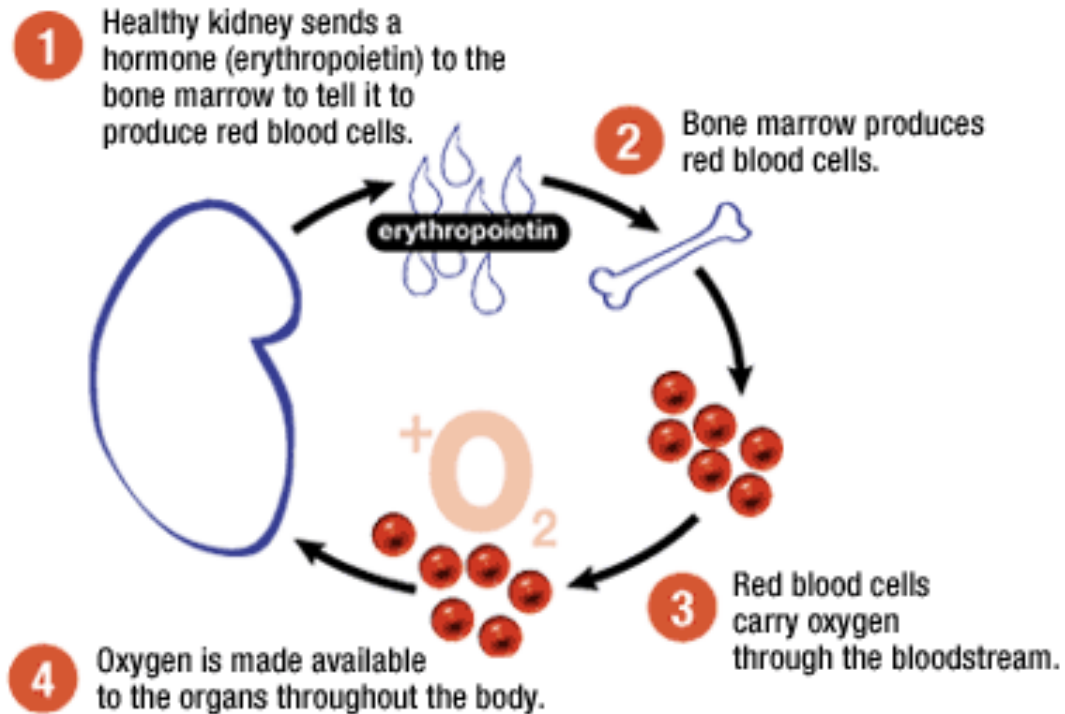


Fig. 21.5 Simplified diagram of the role of endogenous haemopoietic growth factors in blood cell differentiation. The factors shown in **bold** are in clinical use under different names (see text). Most T cells generated in the thymus die by apoptosis; those that emerge are either CD4 or CD8 T cells. The colours used for the mature blood cells reflect how they appear in common staining preparations (and after which some are named). (CSF, colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte–macrophage CSF; G-CSF, granulocyte CSF; M-CSF, macrophage CSF; IL-3, interleukin-3, or multi-CSF; IL-1, interleukin-1; SCF, stem cell factor.)

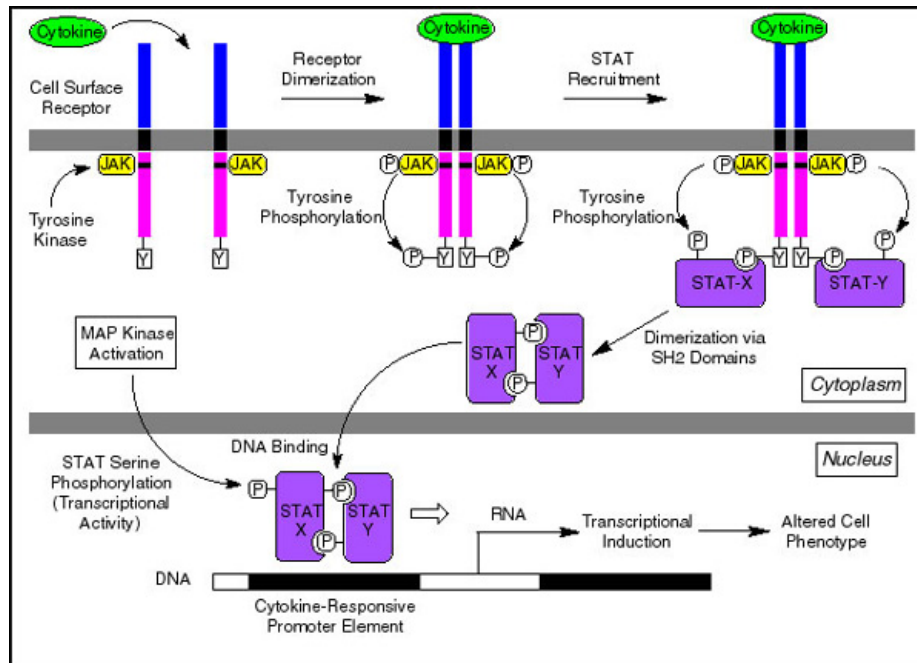
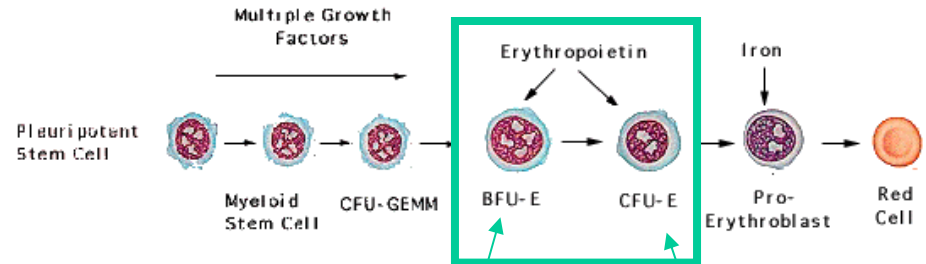
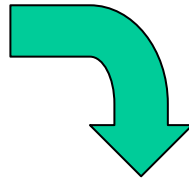
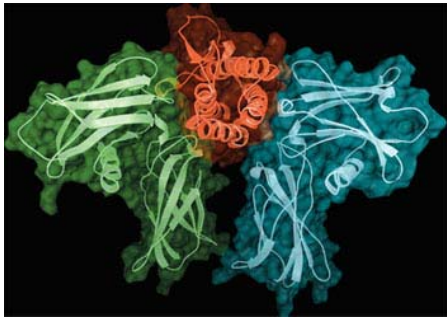
Erythropoïétine : physiologie

Normal Kidney Function



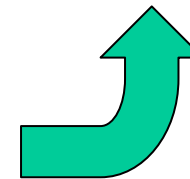
Erythropoïétines

- Action via les thyrosine-kinases pour provoquer la maturation des cellules souches en érythrocytes



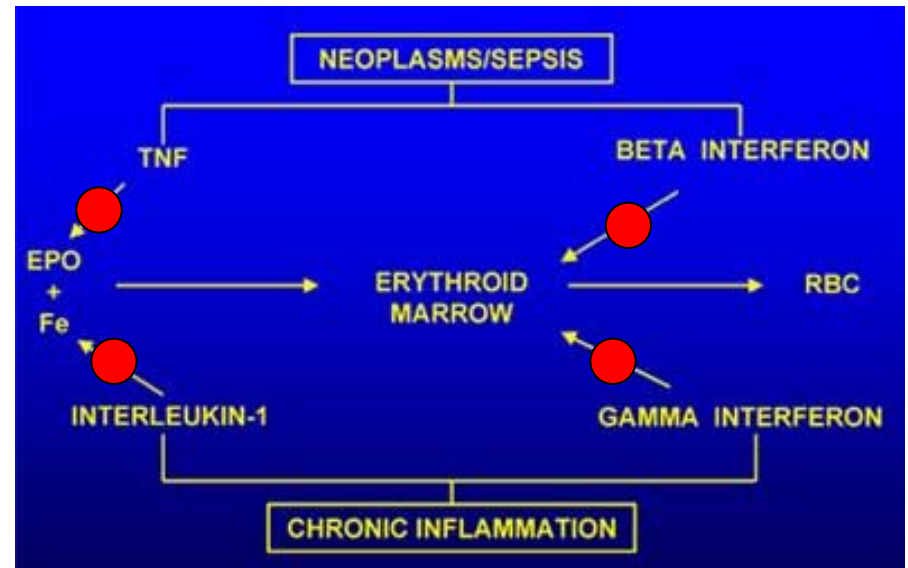
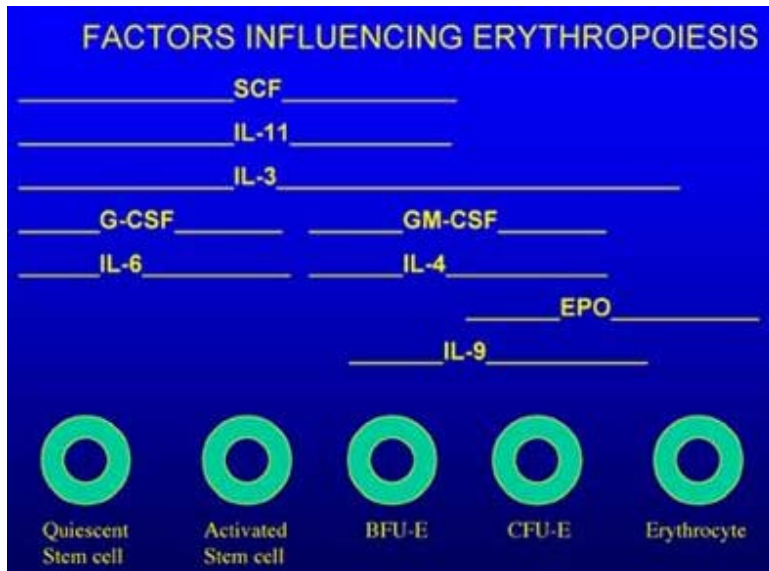
Burst-Forming-Units E = earliest cells committed to form erythrocytes

Colony-Forming-Units E = "committed erythroid progenitor"



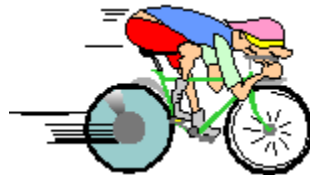
Erythropoïétines

- l'érythropoïétine agit au stade final de la différenciation/maturation mais a son action inhibée par divers facteurs en relation avec l'inflammation et le cancer; l'insuffisance rénale diminue sa production...



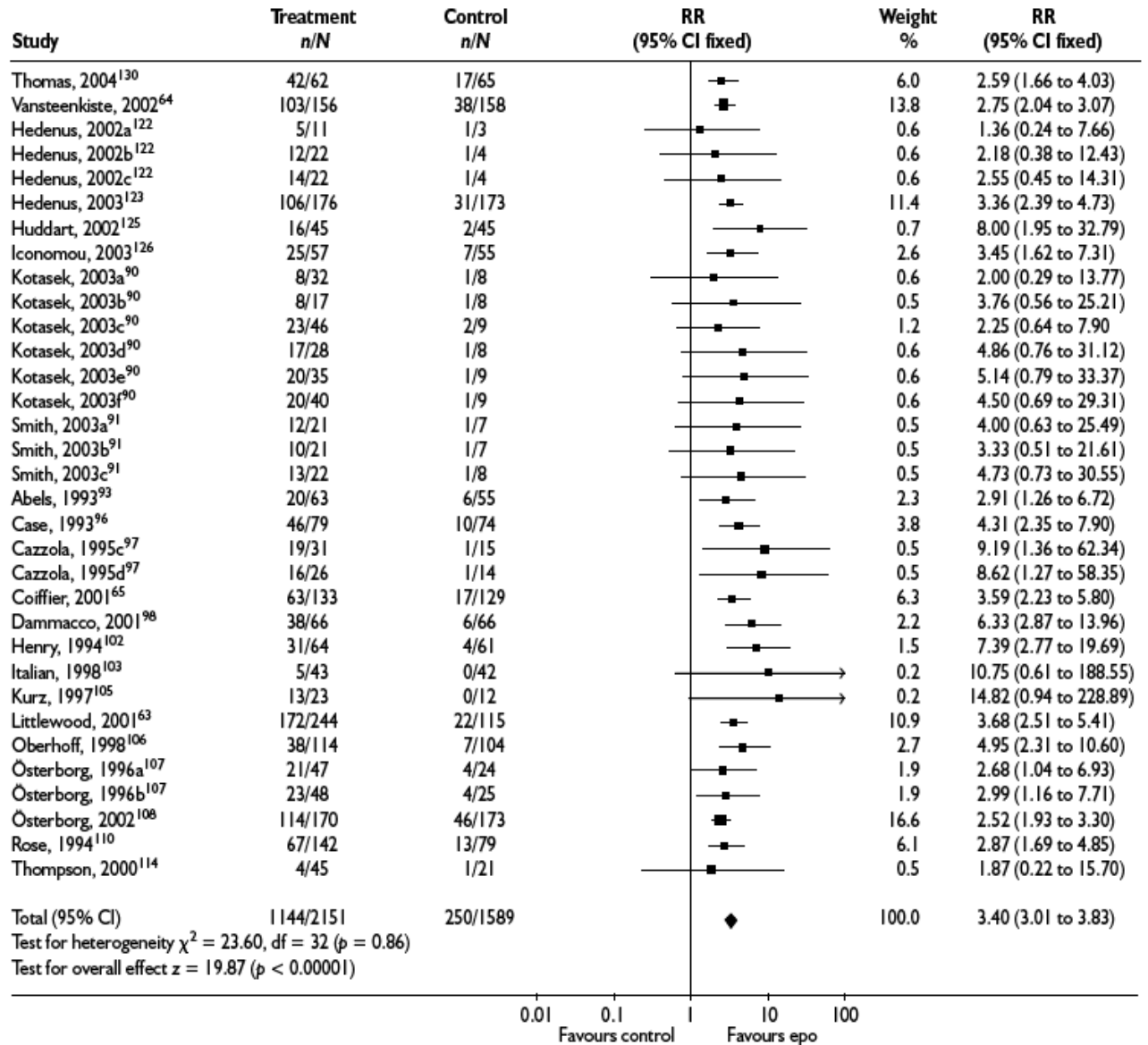
Erythropoïétines: usages et mésusages

- Traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique et du patient cancéreux
- mais augmente le risque de toxicité cardiovasculaire (arrêt cardiaque, arythmies, infarctus, attaques cérébrales, oedèmes, hypertension, insuffisance cardiaque congestive, thrombose)
 - ➔ ne pas administrer en cas d'hypertension ou de trouble hématologique
- potentiel d'abus par les athlètes (a conduit à la disqualification de skieurs de fond (Larisa Lazutina, Olga Danilova, Johann Mühlegg) et de nombreux cyclistes)



Erythropoïétines chez les patients cancéreux: évidences pour la réponse hématologique

Comparison: Haematological response
Outcome: Haematological response: all studies



Health Technology Assessment
2007; Vol. 11: No. 13

Erythropoïétines chez les patients cancéreux: évidences pour la survie

Comparison: Survival
Outcome: Overall survival

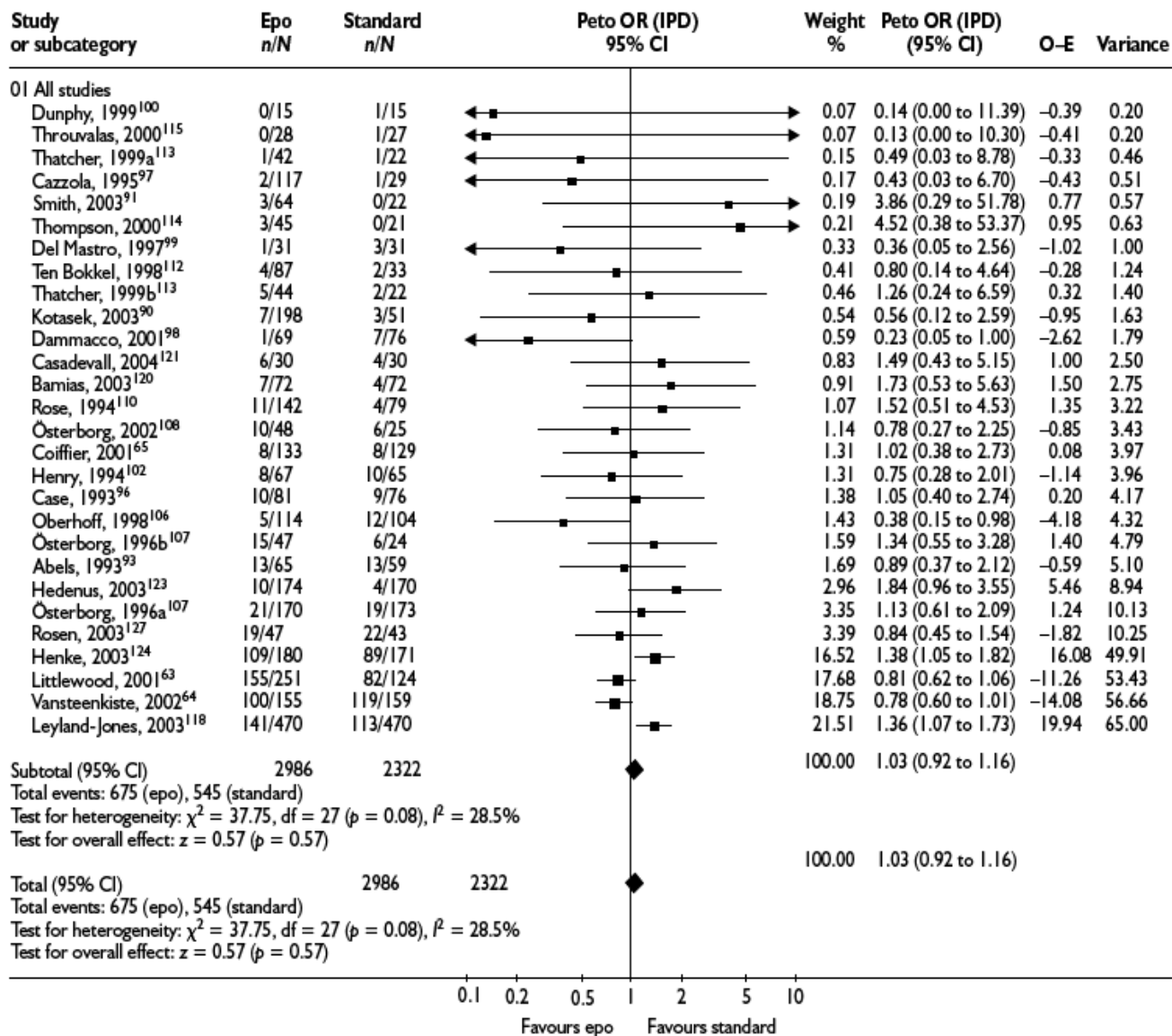


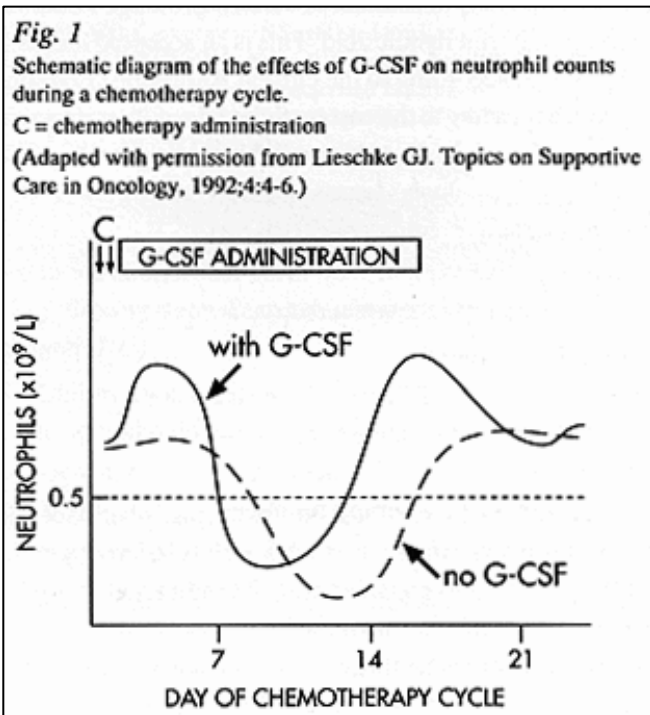
FIGURE 13 Survival results. Note that the boxes on the plots do not appear at the correct size. Approximately 75% of the information is contributed by just the four largest trials. OR, odds ratio

Darbépoïétine

- Darbepoetin alfa: a synthetic form of erythropoietin, produced by recombinant DNA technology in modified Chinese hamster ovary cells. It differs from endogenous erythropoietin by containing **two more N-linked oligosaccharide chains** than the natural protein, which increases its lifetime, reducing thereby the frequency of injections.
- Indications are:
 - Treatment of anaemia associated with chronic renal failure in adults and paediatric subjects ≥ 11 years of age.
 - Treatment of symptomatic anaemia in adult cancer patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy.
- Studies have extended these findings to treatment of patients exhibiting cancer-related anemia (distinct from anemia resulting from chemotherapy) but this is now disputed...

Granulocyte-stimulating factor (G-CSF): usages

- neutropénie induite par un traitement cytostatique ou immunosuppresseur;
- certains cas de neutropénie idiopathique ou congénitale;
- transplantation de moelle osseuse.
- L'objectif est de réduire le risque et la durée des infections en augmentant le nombre de neutrophiles.



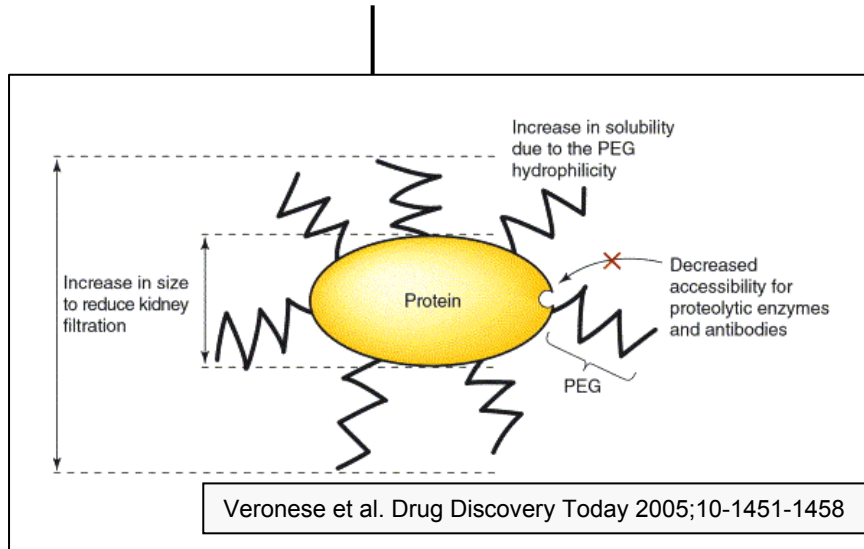
Viret et al. , G-CSF et oncologie, *Bull Cancer*. 2006;93:463-71.

Résumé. La survenue d'une neutropénie et de ses complications infectieuses représente la toxicité dose-limitante la plus fréquente due à la chimiothérapie. Entre 25 et 40 % des régimes usuels de chimiothérapie entraînent une neutropénie fébrile (NF), celle-ci étant fonction de la dose-intensité du schéma thérapeutique, de l'histoire de la maladie et de facteurs liés au patient. Cette NF, qui est associée à des infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a comme principale conséquence une réduction des doses de chimiothérapie et des retards d'administration de celle-ci. Les facteurs de croissances impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse sont parmi les premières applications majeures de la technologie de l'ADN recombinant à la pratique médicale.

disponible sur i-campus

Granulocyte-stimulating factors

- formes "normales"
- formes pégylées *



Granocyte (Sanofi-Aventis)			
[lénograstime]			
flacon perf. - s.c.			
€	5 x 0,263 mg+1 ml ser. solv.	Rx	a! € 518,05
Neulasta (Amgen)			
[pegfilgrastim]			
amp. ser. s.c.			
€	1 x 6 mg/0,6 ml	Rx	a! € 1332,34
amp. ser. SureClick s.c.			
€	1 x 6 mg/0,6 ml	Rx	a! € 1332,34
Neupogen (Amgen)			
[filgrastim]			
amp. ser. perf. - s.c.			
€	5 x 0,3 mg/0,5 ml	Rx	a! € 446,88
€	5 x 0,48 mg/0,5 ml	Rx	a! € 625,32
flacon perf. - s.c.			
€	5 x 0,3 mg/1 ml	Rx	a! € 446,88

PEGylation is the process of covalent attachment of poly(ethylene glycol) polymer chains to another molecule, such as a therapeutic protein. This can "mask" the protein from the host's immune system (reduced immunogenicity and antigenicity), increase its hydrodynamic size (size in solution), which prolongs its circulatory time by reducing renal clearance. PEGylation can also provide water solubility to hydrophobic drugs and proteins. It is applied for several therapeutic proteins today.