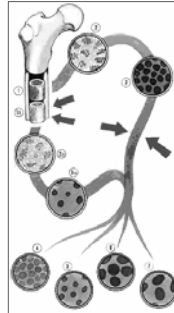
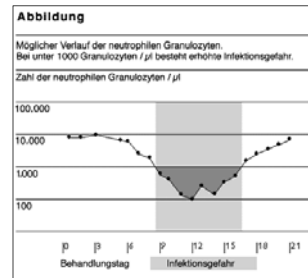


FARM 2129 : Pharmacologie spéciale

**Anémie /
Neutropénie**



Voir aussi Rang: Haematopoietic system



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.

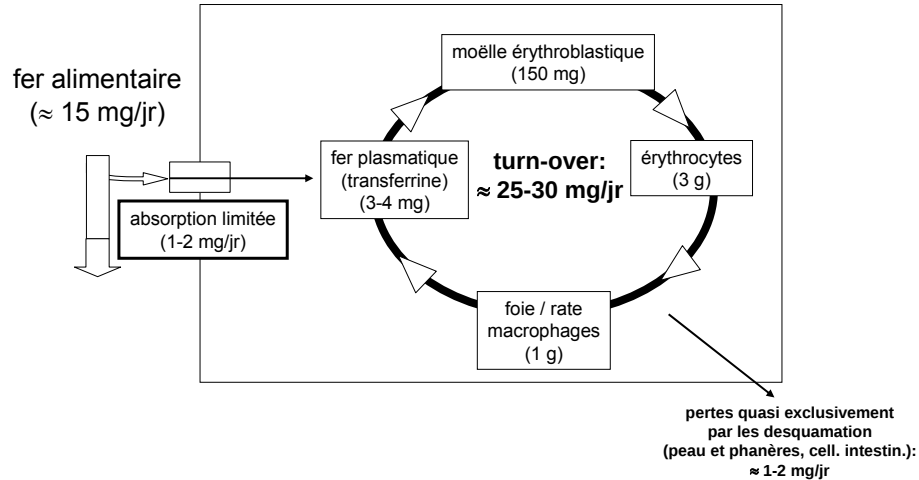
Distribution et rôles biologiques du fer

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

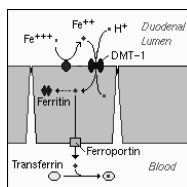
Les réserves de fer sont très inférieures au fer circulant fonctionnel (hémoglobine)

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).

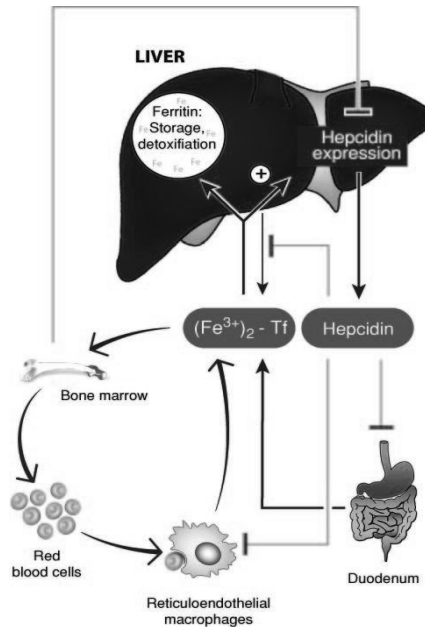
- Inside the enterocyte, iron follows one of two major pathways
 - Iron abundance states: iron within the enterocyte is trapped by incorporation into ferritin and hence, not transported into blood. When the enterocyte dies and is shed, this iron is lost.
 - Iron limiting states: iron is exported out 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.

Anémie-Neutropénie 2010

7

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

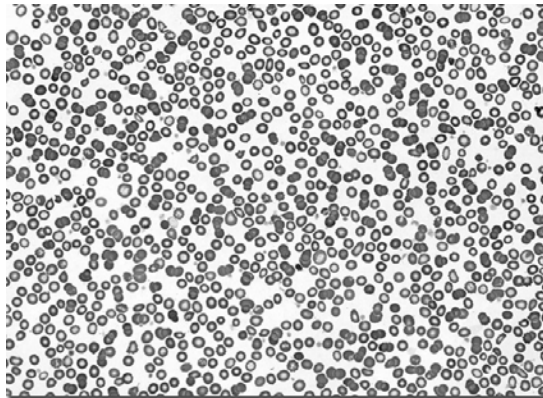
*** le don de sang s'accompagne d'un supplément de fer à prendre sur plusieurs semaines

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

Anémie-Neutropénie 2010

8

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.

<http://www.microscopyu.com/galleries/pathology/irondeficiencyanemiaexlarge.html>

Anémie-Neutropénie 2010

9

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 fœtales
- **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
- **cancer / inflammation / infections**
 - "résistance" aux stimuli de l'erythropoietine

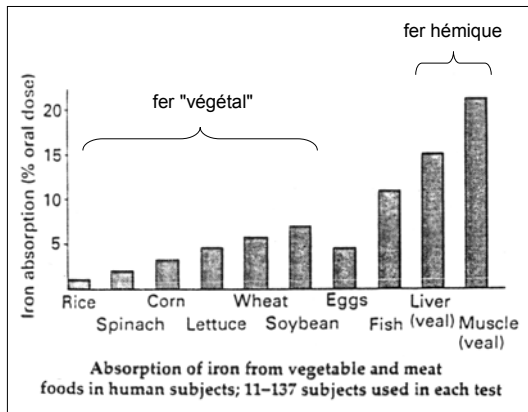


<http://www.microscopyu.com/galleries/pathology/irondeficiencyanemiaexlarge.html>

Anémie-Neutropénie 2010

10

Apports alimentaires en fer



This guy is wrong !



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

voir aussi:
 disponible
 sur i-campus

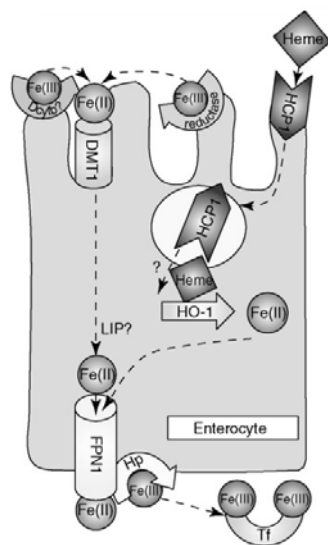
Food Iron Absorption: A Comparison of Vegetable and Animal Foods

By M. LATRECHE, J. D. COOK, C. MARTINEZ, M. ROCHE, I. N. KUTY,
 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.

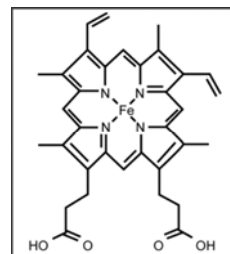
Blood, Vol. 33, No. 3 (March) 1960, 430

Why is hemic iron more bioavailable ?



because of the presence of a specific heme-transporter at the level of the intestinal cell villi

What you need for optimal
 bioavailability of alimentary iron is this:



myoglobin hemoglobin

Oral iron with pharmaceutical preparations ...

All have a **poor bioavailability** (non hemic iron...)

- May help if ... you have a lot of time *
thus, not in acute situations
(ascorbic acid may help ...)
- treatment is ALWAYS long (3-6 months!!)

All have **several undesirable effects** (you MUST warn the patient !!) due to presence of **large amounts of free iron** (that will not be reabsorbed)

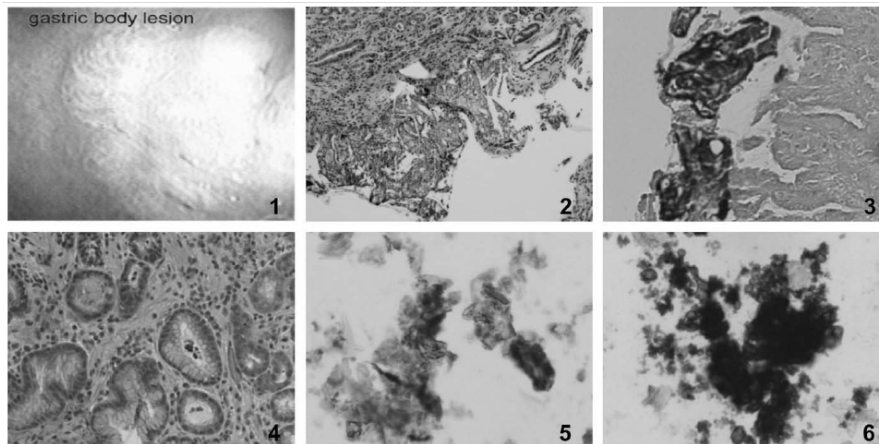
- irreversible teeth staining
- diarrhea or constipation,
- blackened stools (with persistent stains on clothes)
- risk of ulcers (Iron sulfate) **

Do **NOT** administer with drugs that may be **complexed** by dicationic or tricationic iron (diphosphonates, levodopa, fluoroquinolones, tetracyclines, ...) or which can reduce iron bioavailability (antacids, phosphates, calcium salts, ...)

* typical time to recover from a 300 ml blood loss: 1-2 months

** see next slides

Iron sulfate and gastric ulcers...



Figs. 1–6. 1. Esophagogastroduodenoscopy: pale, villous appearing flat lesion along the lesser curvature of gastric body. 2. Gastric biopsy: crystalline iron deposition overlying gastric mucosa with fibrosis and chronic inflammation (H&E, 200 ×). 3. Gastric biopsy: Prussian blue stain highlights the crystalline iron deposition (Prussian blue, 200 ×). 4. Gastric biopsy: iron deposition in gastric glands (Prussian blue, 400 ×). 5. Ferrous sulfate tablet: iron tablet material shows crystalline appearance (HE, 400 ×). 6. Ferrous sulfate tablet: Prussian blue stain of iron tablet material (Prussian blue, 400 ×) (for interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

Iron sulfate and esophageal ulcers...

E326 UCTN – Unusual cases and technical notes

Iron-induced esophageal ulceration

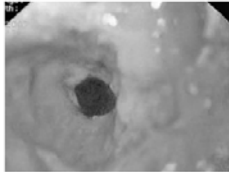


Fig. 1 Upper endoscopy at day 1 revealed a black-brown, ulcerated and necrotic lesion, just below the upper esophageal sphincter.

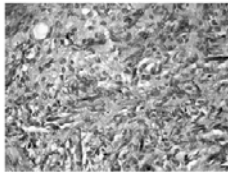


Fig. 2 Granulation tissue from the area with ulcerated esophagitis containing abundant brown crystalline material (hematoxylin and eosin, x400).



Fig. 3 Positive blue staining of the crystalline material with Perl's iron stain (x400).

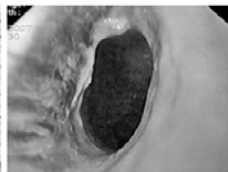


Fig. 4 Upper endoscopy at day 8 showing the progressive resolution of the lesion, with a brown pigmentation and no necrosis.

Areia et al., Endoscopy. 2007; 39 Suppl 1:E326

Préparations à base de fer (oral)

Fer gluconate

Losferon (Grünenthal)

[fer gluconate]

compr. efferv. (séc.)

30 x 495 mg

40 x 495 mg

(80 mg Fe⁺⁺)

R_x

R_x

€ 8,83

€ 14,78

Polysaccharate ferrique

Ferriure (Trenker)

[polysaccharate ferrique complexe]

caps.

28 x 324 mg

56 x 324 mg

(150 mg Fe⁺⁺⁺)

sol.

60 ml 225 mg/5 ml

300 ml 225 mg/5 ml

(100 mg Fe⁺⁺⁺)

R_x

R_x

€ 10,40

€ 17,06

R_x

R_x

€ 9,11

€ 21,30

Fer sulfate 7H₂O

Fero-Grad 500 (Pharma Logistics)

[acide ascorbique 500 mg + fer sulfate 7H₂O 525 mg]

compr. (lib. prolongée)

30 x 525 mg

40 x 525 mg

(105 mg Fe⁺⁺)

R_x

R_x

€ 7,79

€ 14,79

Fero-Gradumet (Pharma Logistics)

[fer sulfate 7H₂O]

compr. (lib. prolongée)

30 x 525 mg

40 x 525 mg

(105 mg Fe⁺⁺)

R_x

R_x

€ 4,46

€ 8,05

Association fer - acide folique

Gestuferril (Kala)

[acide folique 0,5 mg + fer fumarate 200 mg]

compr. (séc.)

30 x 200 mg

(65 mg Fe⁺⁺)

R_x

€ 4,61

Can iron be administered by the parenteral route ?

A few milestones:

- the early use of iron salts has been associated with very severe side effects (J. Clin. Invest. 1932; 11: 1293-1312 – N. Engl. J. Med. 1938; 219:910-912 – Blood 1946; 1:129-142)
- IV solutions with saccharose (sucrose) were found more acceptable (Lancet 1947; i:49-51)
- Fisons introduced iron dextran in 1954, first for intramuscular (Lancet 1954; ii: 942) and later on for intravenous administration
- Several other preparations of complexed iron have since then been introduced, with large variations between countries for commercialization

The problems:

- Complexation is often insufficiently stable leading to liberation of free, toxic ionic iron, causing oxidative stress ...
 - iron saccharose (Venofer®) needs to be administered by small doses (100-200 mg) over several days
- The complexing agent may cause severe adverse reactions
 - formation of anti-dextran antibodies
 - Iron-dextran needs to be administered very slowly (50 mg/min max.) and often over several hours

Préparations à base de fer: formes parentérales

Spécialités à usage parentéral

Noms de spécialité

Fercayl (Sterop)

[fer dextran]

amp. i.m.

5 x 100 mg Fe⁺⁺/2 ml

R_x

€ 6,80

Venofer (Fresenius)

[fer saccharose]

amp. i.v. + perf.

5 x 100 mg Fe⁺⁺/5 ml

U.H.

Warning box for Iron Dextran...

- Anaphylactic-type reactions, including deaths
- Use only in those patients with iron deficiency:
 - ✓ Verified with lab tests
 - ✓ Not amenable to oral iron therapy.
- Resuscitation techniques and treatment of anaphylaxis and anaphylactoid shock must be readily available.

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

Carences en vitamine B12 et en folates

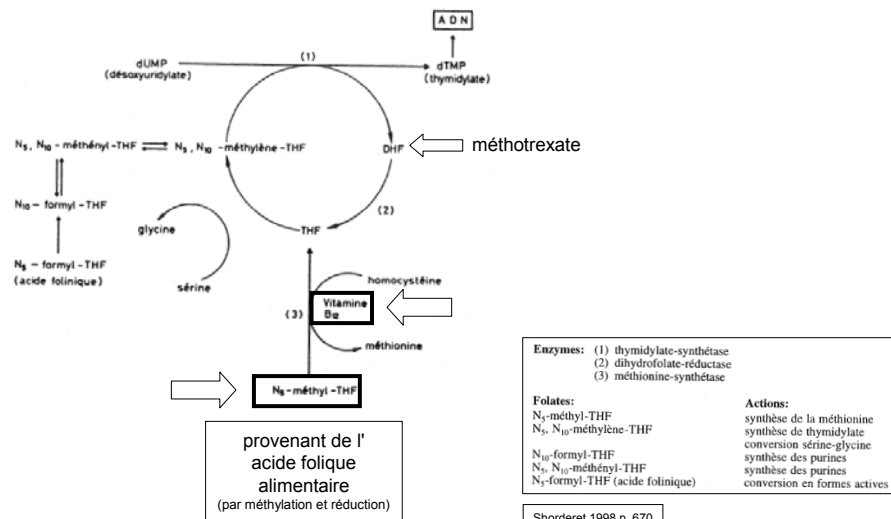
Vitamine B12

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)

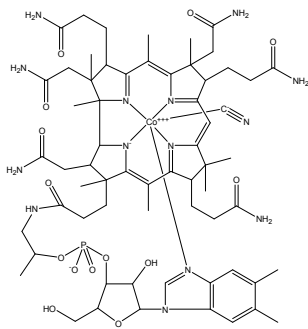
Folates

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



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).

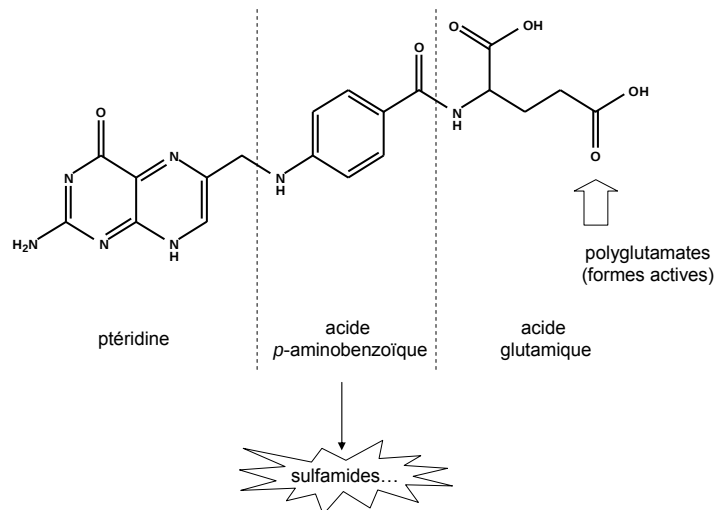
La vitamine B12 est stockée dans le foie (**2-5 mg**) pour un besoin journalier d'environ **1-5 µg**.

Rôles essentiels

- conversion de l'homocystéine en méthionine pour la transformation du **N⁵-methyltetrahydrofolate** 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 méthylmalonyl-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

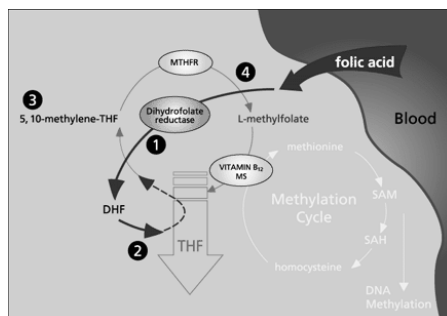


Absorption et distribution de l'acide folique et de ses dérivés à partir de l'alimentation

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

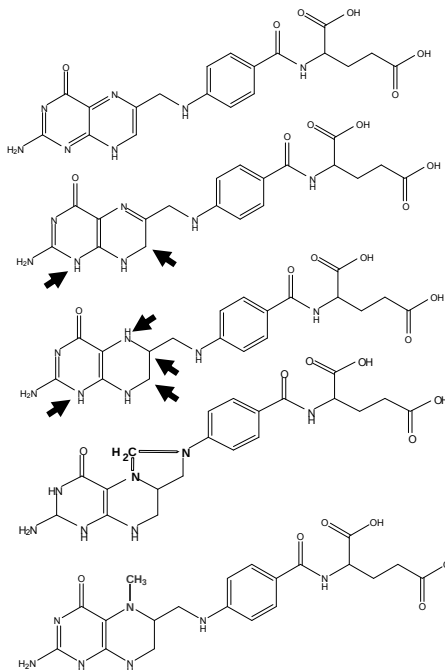
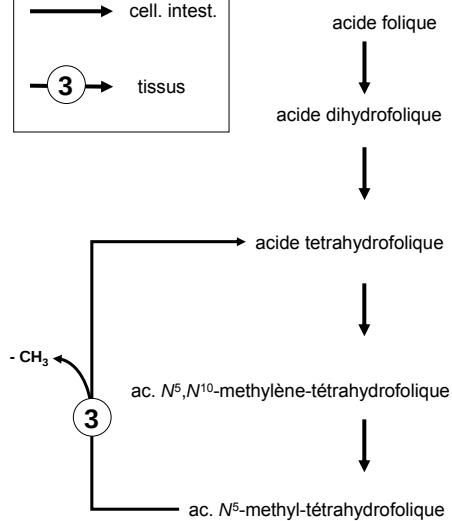
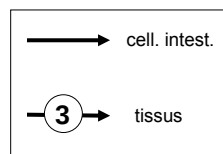
- ① → dihydrofolate
- ② → tétrahydrofolate
- ③ → N^5, N^{10} -méthylène-tétrahydrofolate
- ④ → N^5 -méthyl-tétrahydrofolate (L-méthylfolate)

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)



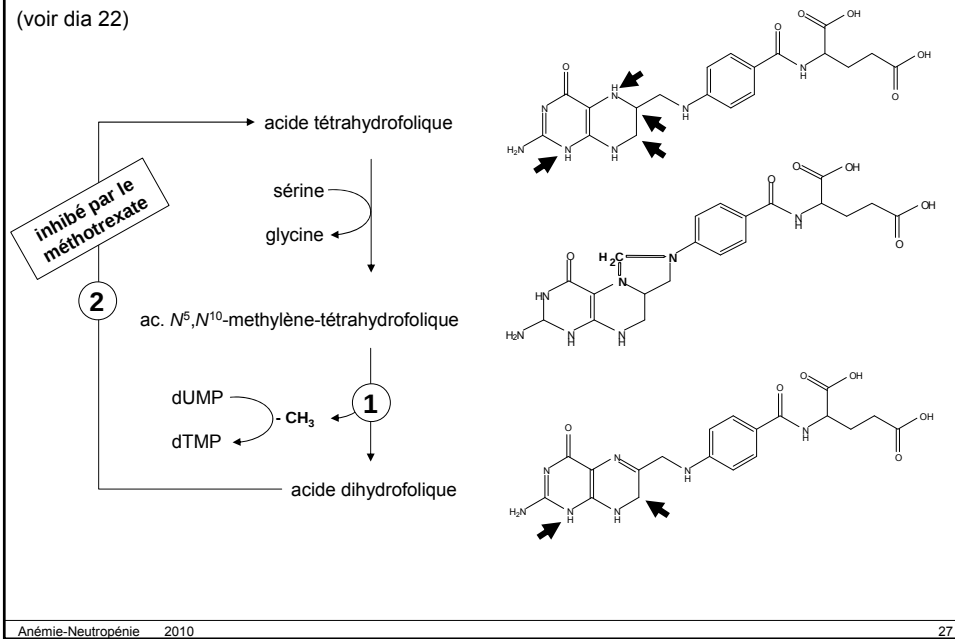
Les besoins journaliers en acide folique sont de 100 à 200 µg et le stock hépatique moyen n'est que de 10 à 20 mg (carence lente)

Transformations de l'acide folique alimentaire (donneur de méthyle) (voir dia 25)



Transformations de l'acide tétrahydrofolique pour la synthèse du TMP

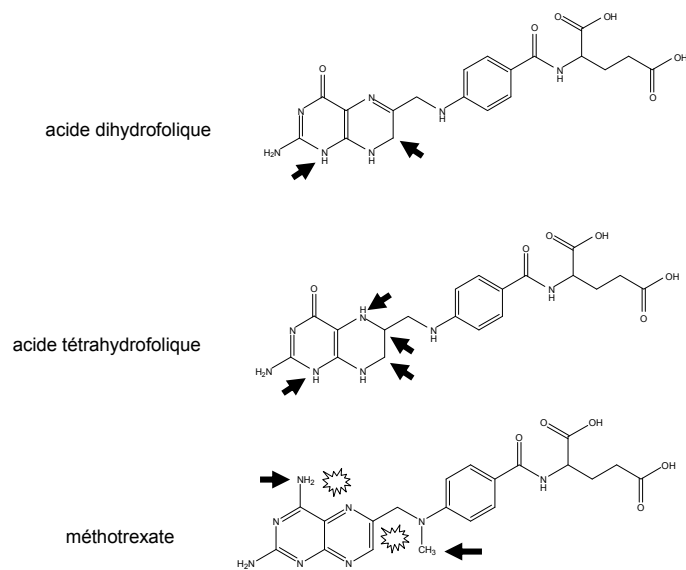
(voir dia 22)



Anémie-Neutropénie 2010

27

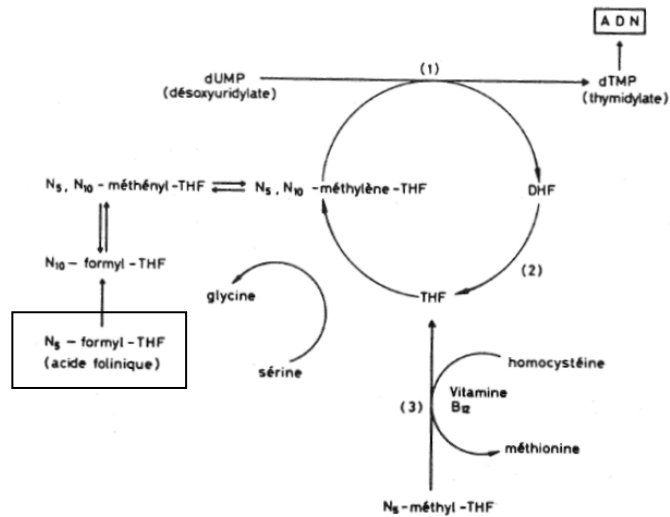
Pourquoi le méthotrexate est-il un inhibiteur de la dihydrofolate réductase eucaryote ?



Anémie-Neutropénie 2010

28

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. N⁵-formyl-tétrahydrofolique (acide folinique)

↓

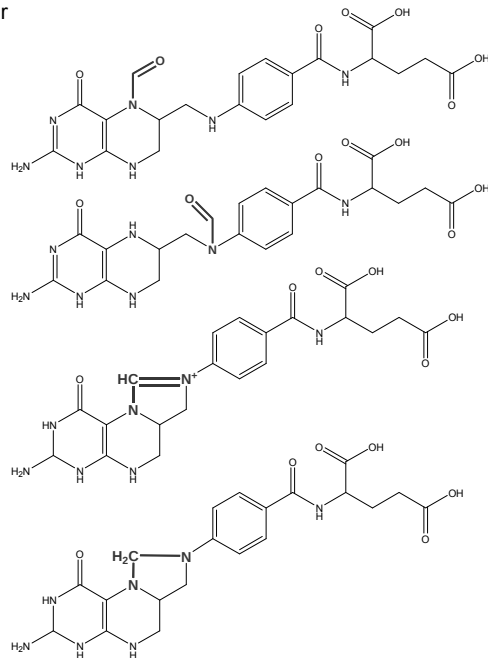
ac. N¹⁰-formyl-tétrahydrofolique

↓

ac. N⁵,N¹⁰-méthényle-tétrahydrofolique

↓

ac. N⁵,N¹⁰-méthylène-tétrahydrofolique



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

	vitamine B12	acide folique / ac. folinique
indications	carences (surtout signes neurologiques ^a ou abs. fact. intrins.)	- carences - prévention des effets toxiques des antifoliques ^b
posologie	0,1 à 1 mg ts les 2/3 jrs jusqu'à 6 mg puis 1 mg ts les 2 mois	0,5-2 mg/jr pdt 3-5 semaines 1-5 mg/jr si méthotrexate
effets indésirables	réact. anaphylact.	- allergie - troubles gastriques
voie d'administration	i.m. (en principe toujours ... mais)	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 malony-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

Disponibilité de la vitamine B₁₂

La cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine sont disponibles sous forme de matière première pour les préparations magistrales; elles sont disponibles pour l'administration parentérale sous forme de médicament préfabriqué (cyanocobalamine disponible p. ex. en ampoules de 1 mg/1 ml par conditionnements de 3 ou 10 ampoules; hydroxocobalamine disponible p. ex. en ampoules de 10 mg/2ml par conditionnements de 3 ampoules).

Neurobion (Merck)

[cyanocobalamine 1 mg + pyridoxine chlorhydrate 100 mg + thiamine chlorhydrate 100 mg/3 ml]

amp. i.m.

€ 6

€ 5,92

Princi B (Eumedica)

[cyanocobalamine 20 µg + pyridoxine chlorhydrate 125 mg + thiamine chlorhydrate 125 mg]

compr.

€ 50

€ 13,43

Disponibilité de l'acide folique et de l'acide folinique

Folavit (Wolfs) [acide folique] compr. 40 x 4 mg € 7,64			
Fluorine (Wyeth) [acide lévofolinique] compr. 10 x 7,5 mg € 50,40 flacon i.m. - i.v. 1 x 25 mg/2,5 ml U.H. 1 x 50 mg/5 ml U.H. Folina-Cell (Eurogenerics) [acide folinique] flacon i.m. - i.v. - perf. 1 x 100 mg/10 ml U.H. 1 x 200 mg/20 ml U.H. 1 x 500 mg/50 ml U.H. 1 x 1 g/10 ml U.H. Ledervon Calcium (Wyeth) [acide folinique] amp. i.m. - i.v. 6 x 9 mg/1 ml € 12,71			
Leucovorin Calcium (Mayne) [acide folinique] flacon i.m. - i.v. - perf. 1 x 100 mg/10 ml U.H.			
Rescuvolin (Teva) [acide folinique] compr. (séc.) 10 x 15 mg € 41,05 50 x 15 mg € 137,28 flacon i.v. 1 x 50 mg/2 ml U.H. 1 x 100 mg/4 ml U.H. 1 x 300 mg/12 ml U.H.			
Vorina (Teva) [acide folinique] flacon i.m. - i.v. - perf. 1 x 50 mg/2 ml U.H. 1 x 100 mg/4 ml U.H. 1 x 350 mg/14 ml U.H. 1 x 500 mg/20 ml U.H.			

Anémie-Neutropénie 2010

33

Myélopoïèse

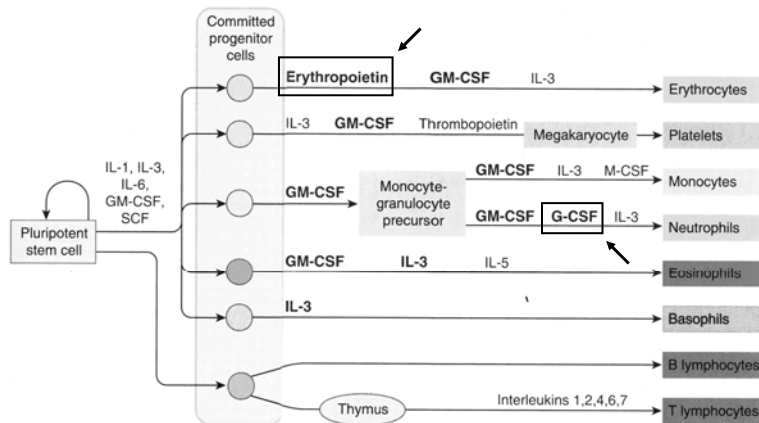


Fig. 21.5 Simplified diagram of the role of endogenous haemopoietic growth factors in blood cell differentiation. The factors shown in **bold** are in clinical use under different names (see text). Most T cells generated in the thymus die by apoptosis; those that emerge are either CD4 or CD8 T cells. 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.)

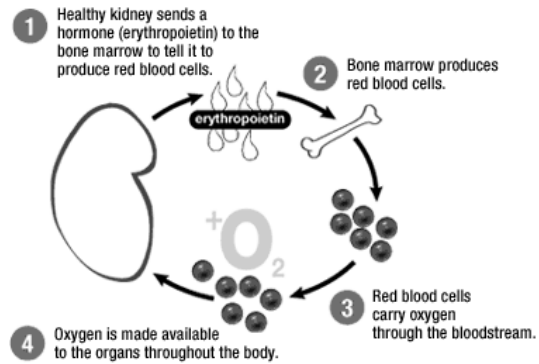
Rang 2003

Anémie-Neutropénie 2010

34

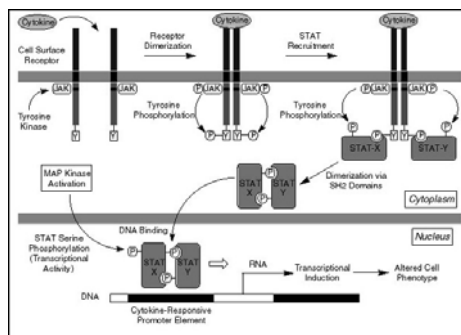
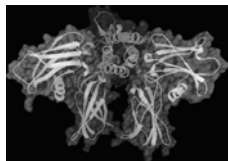
Erythropoïétine : physiologie

Normal Kidney Function



Erythropoïétines

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

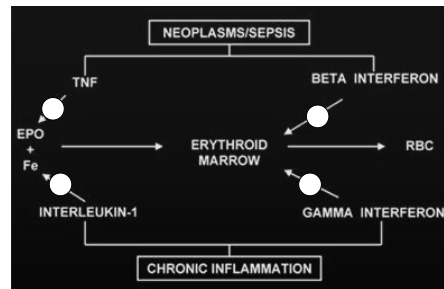
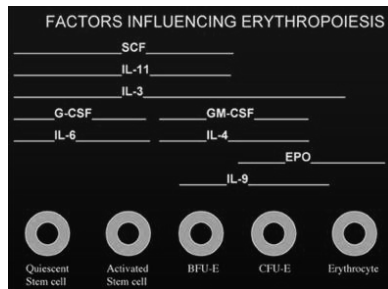


Burst-Forming-Units E = earliest cells committed to form erythrocytes

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

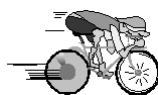
Erythropoïétines

- 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...



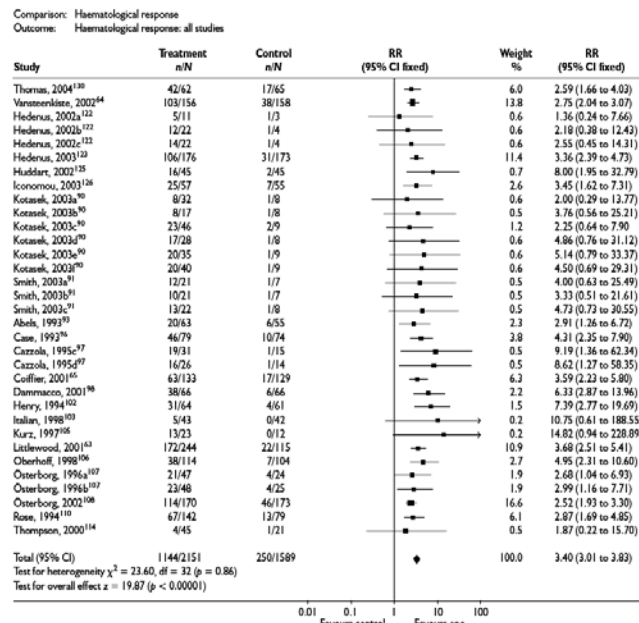
Erythropoïétines: usages et mésusages

- 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

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



Anémie-Neutropénie 2010

39

Erythropoïétines
chez les patients
cancéreux:
évidences pour la
survie

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

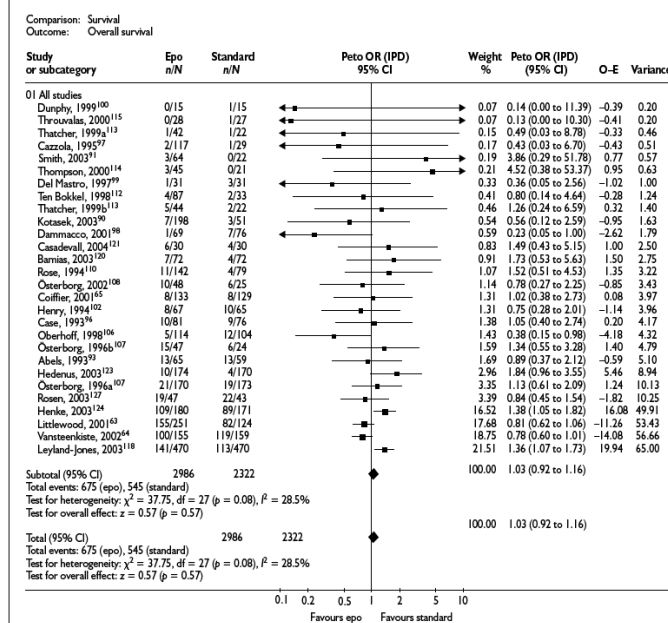


FIGURE 13 Survival results. Note that the boxes on the plots do not appear at the correct size. Approximately 75% of the information is contributed by just the four largest trials. OR, odds ratio

Anémie-Neutropénie 2010

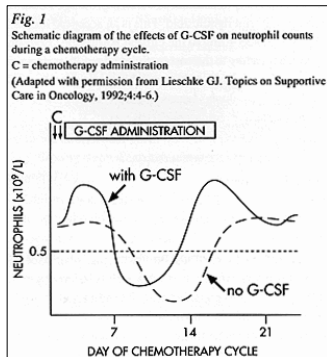
40

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.



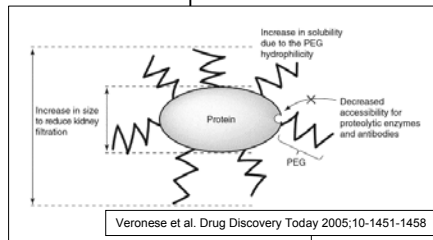
Viret et al. , G-CSF et oncologie, *Bull Cancer*. 2006;93:463-71.

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 croissance 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 *



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.

disponible sur i-campus

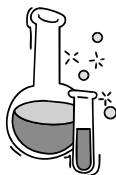
Granocyte (Sanofi-Aventis)			
[fénelgrastim]			
flacon perf. - s.c.			
5 x 0,263 mg/1 ml ser. solv.	R _x	€ 516,05	
Neulasta (Amgen)			
[pegfilgrastim]			
amp. ser. SureClick s.c.			
1 x 6 mg/0,6 ml	R _x	€ 1332,34	
amp. ser. SureClick s.c.			
1 x 6 mg/0,6 ml	R _x	€ 1332,34	
Neupogen (Amgen)			
[filgrastim]			
amp. ser. perf. - s.c.			
5 x 0,3 mg/0,5 ml	R _x	€ 446,00	
5 x 0,48 mg/0,5 ml	R _x	€ 629,32	
flacon perf. - s.c.			
5 x 0,3 mg/1 ml	R _x	€ 446,00	

Et pour finir ...

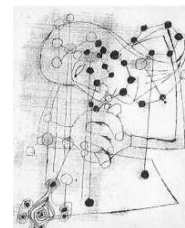
- Ce que nous voulions faire ...
 - Vous amener à votre métier de pharmacien sur base de l'acquis de vos 3 premières années ...
 - Passer de la biologie à la thérapeutique
 - Passer de la chimie au médicament
 - Apprendre le médicament ... délivré au patient



- Ce que vous allez faire...



via

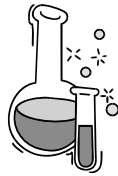


Et pour finir ...

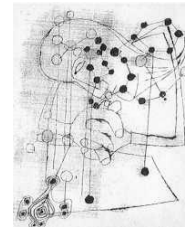
- Ce que nous voulions faire ...
 - Vous amener à votre métier de pharmacien sur base de l'acquis de vos 3 premières années ...
 - Passer de la biologie à la thérapeutique
 - Passer de la chimie au médicament
 - Apprendre le médicament délivré au patient



- Ce que vous allez faire



via



Bon travail ...
et un très bon succès ...