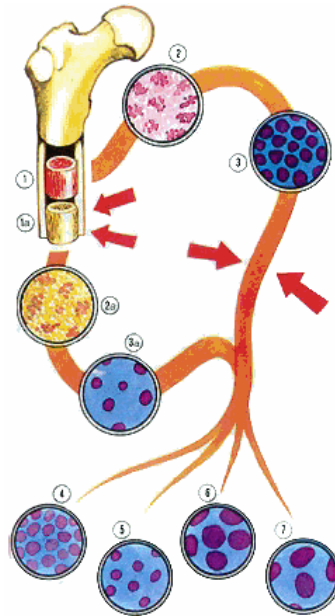


FARM 2227 : Pharmacologie spéciale

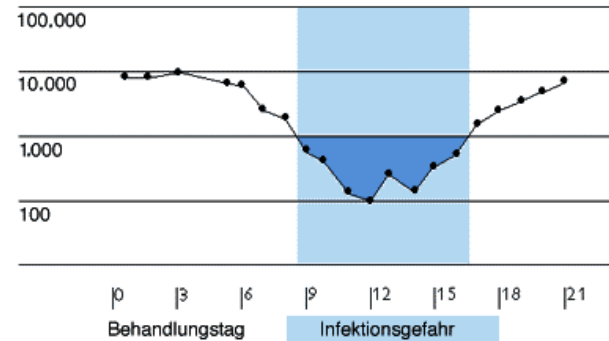
Anémie / Neutropénie



Abbildung

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

Zahl der neutrophilen Granulozyten / μ l



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.		

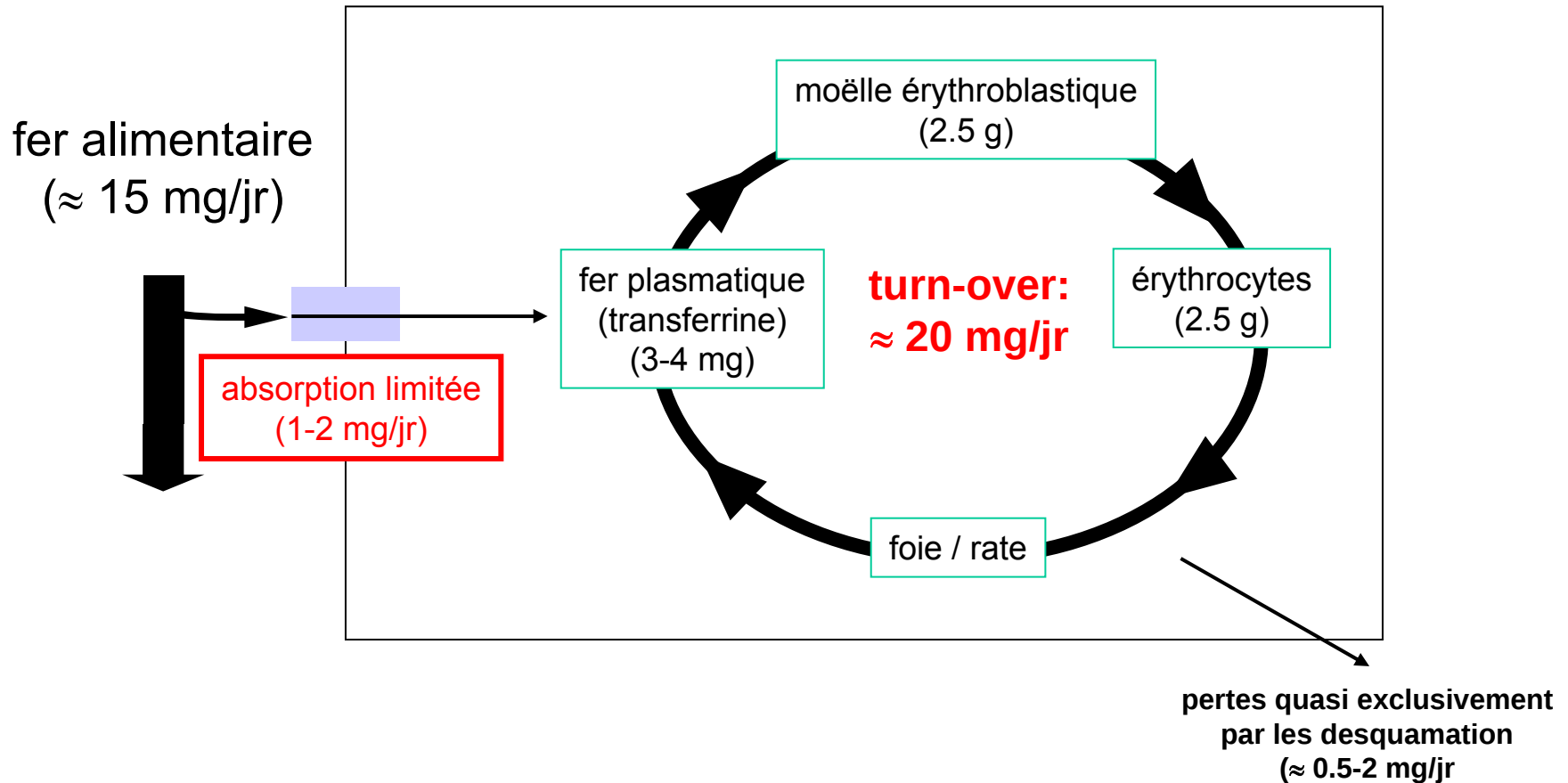
Distribution et rôles biologiques du fer

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

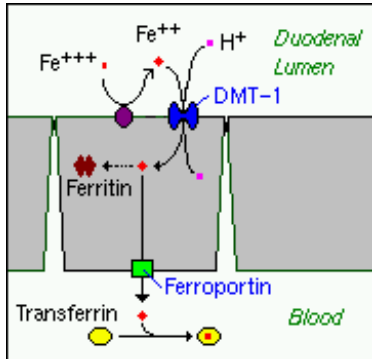
Les réserves de fer sont très inférieures au fer circulant fonctionnel (hémoglobine)

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



- 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 ...

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

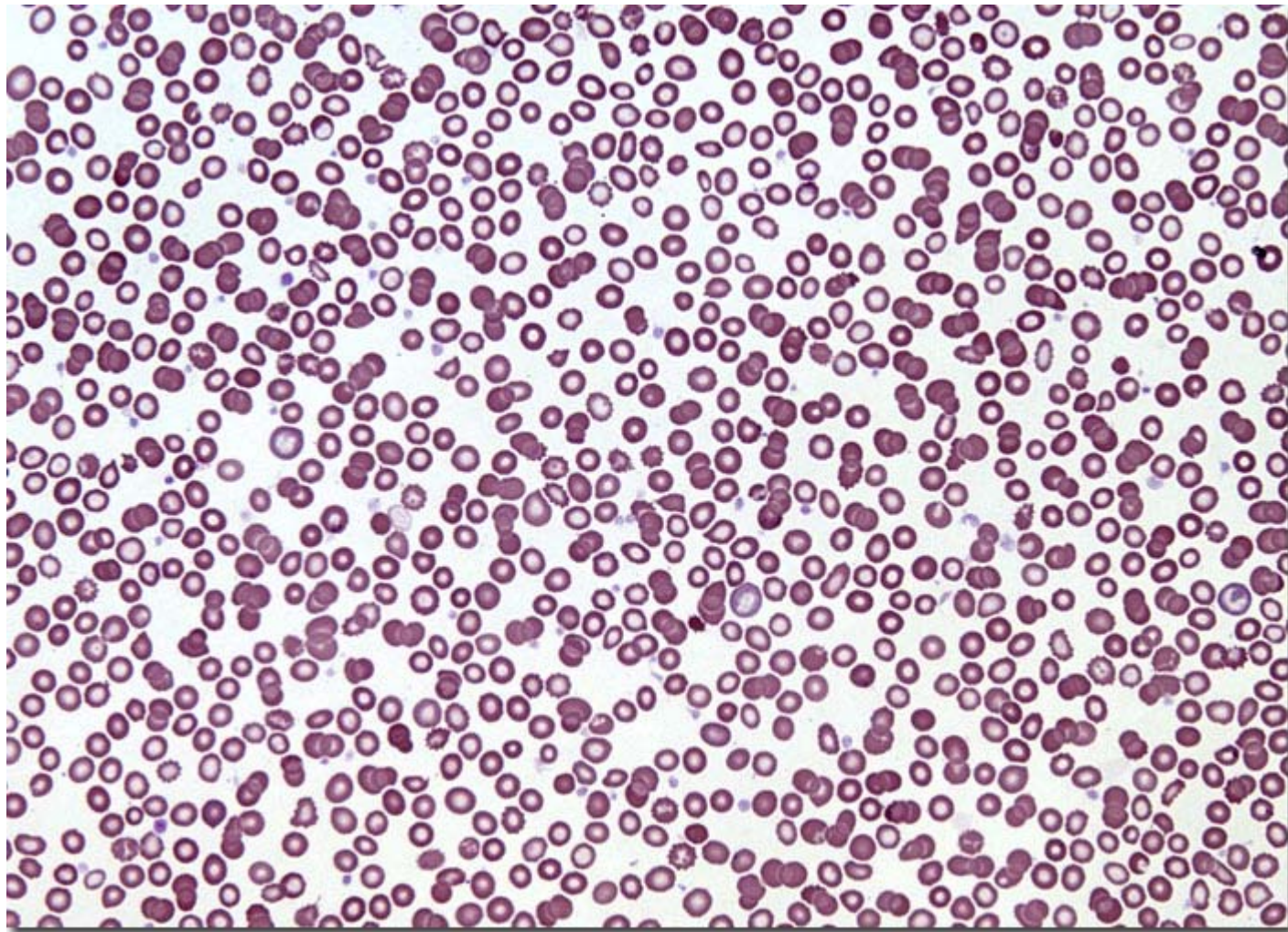
* pour une absorption nette de 1 mg de fer/jour

** 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. Many different types of anemia with a wide array of underlying causes have been identified, but the most common form of the disease is iron deficiency anemia. As suggested by its name, iron deficiency anemia is related to a paucity of the mineral iron, which the body requires to produce hemoglobin. The protein hemoglobin is the substance that enables red blood cells to carry 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.

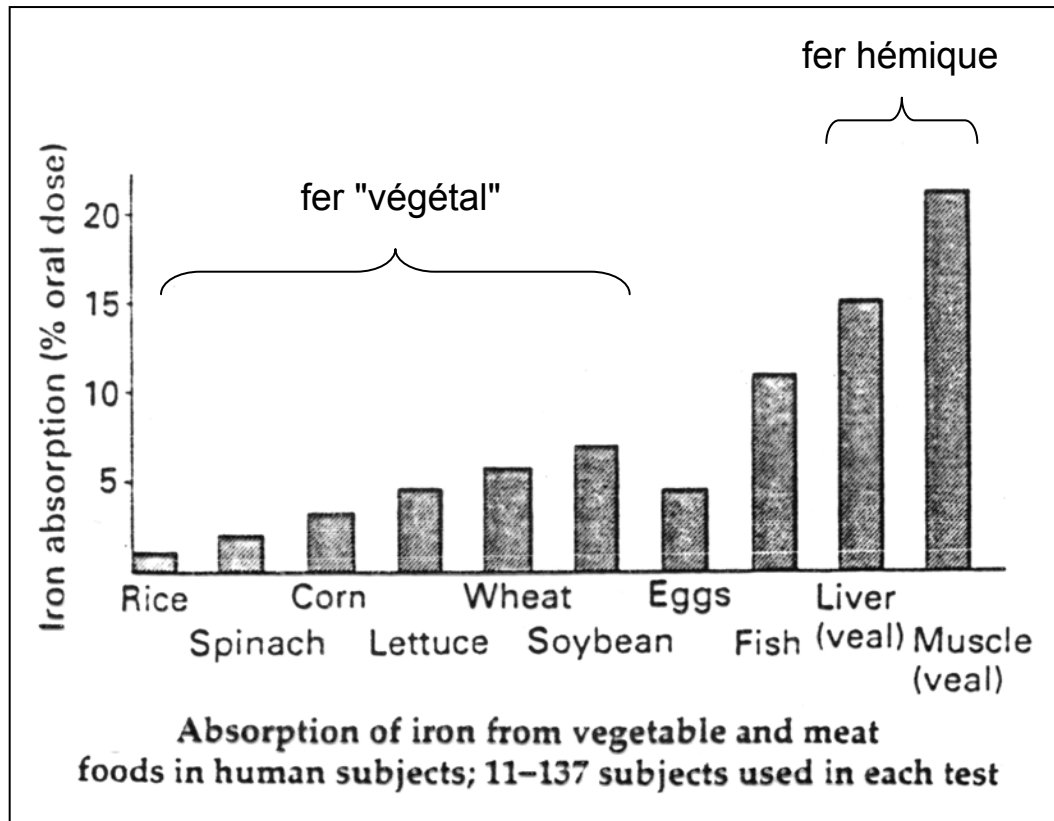
<http://www.microscopyu.com/galleries/pathology/irondeficiencyanemiaexlarge.html>

Anémie 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 foetale
- 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



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
(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 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.
- Conseil général: 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 à base de fer (oral)

Fer gluconate

Losferron (Grünenthal) ▲

[fer gluconate]

compr. efferv. (séc.)

€ 30 x 695 mg	R _x	€ 8,83
€ 60 x 695 mg	R _x	€ 16,78
(80 mg Fe ⁺⁺)		

Polysaccharate ferrique

Ferricure (Trenker) ▲

[polysaccharate ferrique complexe]

caps.

€ 28 x 326 mg	R _x	€ 10,40
€ 56 x 326 mg	R _x	€ 17,06
(150 mg Fe ⁺⁺⁺)		

sol.

€ 60 ml 225 mg/5 ml	R _x	€ 9,11
€ 200 ml 225 mg/5 ml	R _x	€ 21,30
(100 mg Fe ⁺⁺⁺)		

Fer sulfate 7H₂O

Fero-Grad 500 (Pharma Logistics) ▲

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

compr. (lib. prolongée)

€ 20 x 525 mg	R _x	€ 7,79
€ 60 x 525 mg	R _x	€ 14,79
(105 mg Fe ⁺⁺)		

Fero-Gradumet (Pharma Logistics) ▲

[fer sulfate 7H₂O]

compr. (lib. prolongée)

€ 30 x 525 mg	R _x	€ 4,46
€ 60 x 525 mg	R _x	€ 8,05
(105 mg Fe ⁺⁺)		

Association fer - acide folique

Gestiferol (Kela) ▲

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

compr. (séc.)

€ 36	R _x	€ 4,61
(65 mg Fe ⁺⁺)		
Posol. 1 compr. p.j.		

Préparations à base de fer (parentéral)

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

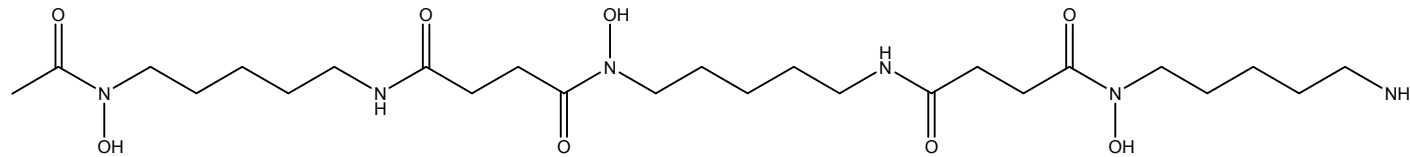
U.H.

Calcul de la quantité de fer à administrer

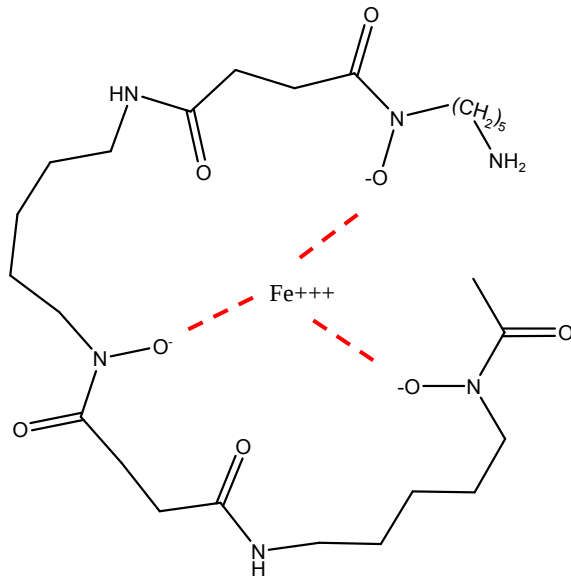
- anémie par déficience en fer:
 $\text{mg Fe}^{++} = \text{poids du patient [en Kg]} \times (100 - \text{Hb [en \% de la normale*]}) \times 0.14$
exemple: patiente de 60 kg avec Hb à 9 g% → 336 mg
- anémie par perte sanguine aiguë (hémorragie)
 $\text{mg Fe}^{++} = \text{perte de sang (en ml)} \times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

* 14.8 g/100 ml

Traitement de la surcharge en fer



déferoxamine



Situations typiques de surcharge en fer

- hémosidérose 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)

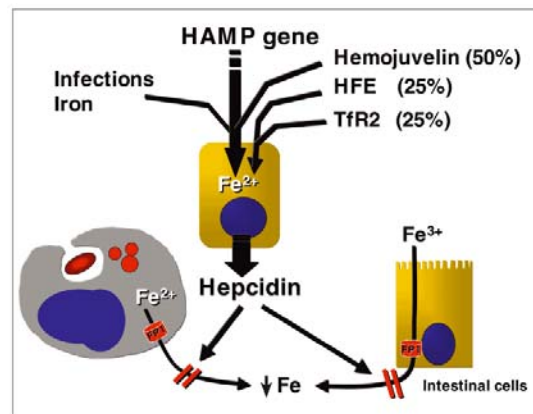
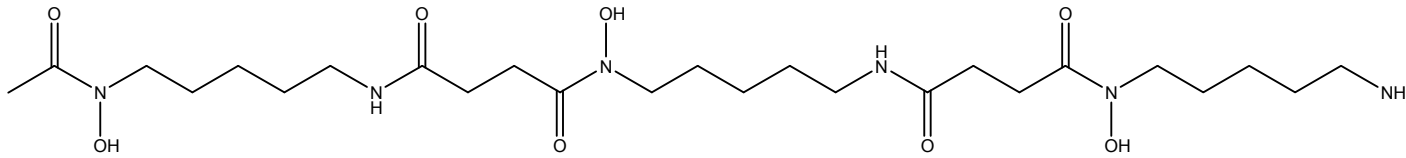


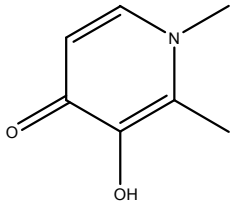
Fig. 3. - Hepcidin and regulation of iron metabolism. Hepcidin is a peptide expressed by gene HAMP in liver cells in response to infection and iron overload. Hemojuvelin, protein 181, and transferrin receptor 2 (TfR2) also contribute to increase hepcidin production. This slows the passage of iron through 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



déferoxamine



déferiprone

Noms de spécialité

Desferal (Novartis Pharma) ▲

[déferoxamine mésilate]
flacon i.m.



10 x 500 mg poudre

R_x

a ○

€ 43,13

Ferriprox (Pharma Logistics) ▲

[défériprone]
compr. (séc.)



100 x 500 mg

R_x

a! ○

€ 249,72

Carences en vitamine B12 et en folates

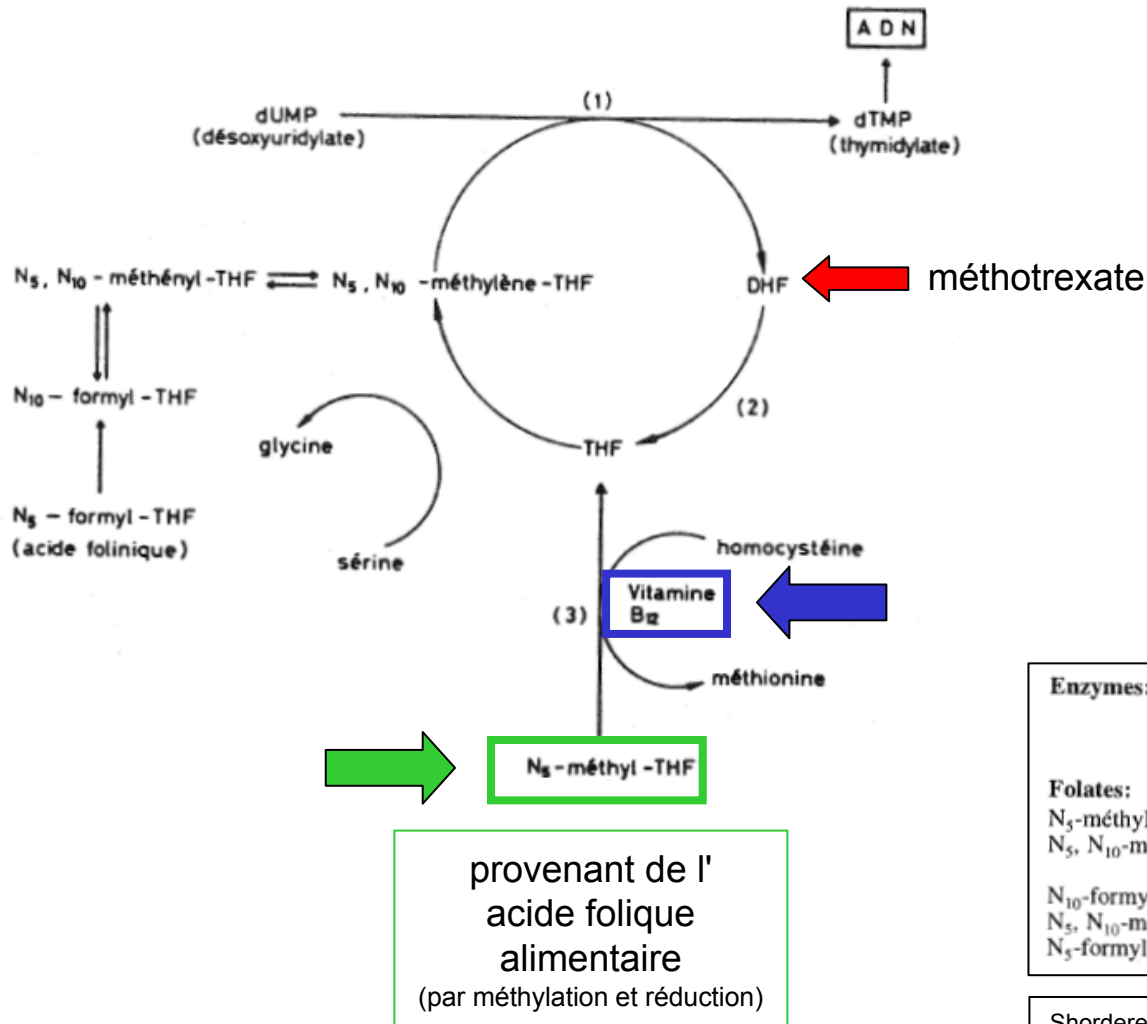
Vitamine B12

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. éthyliste
5. médicaments (agents antifoliques, antiépileptiques)

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



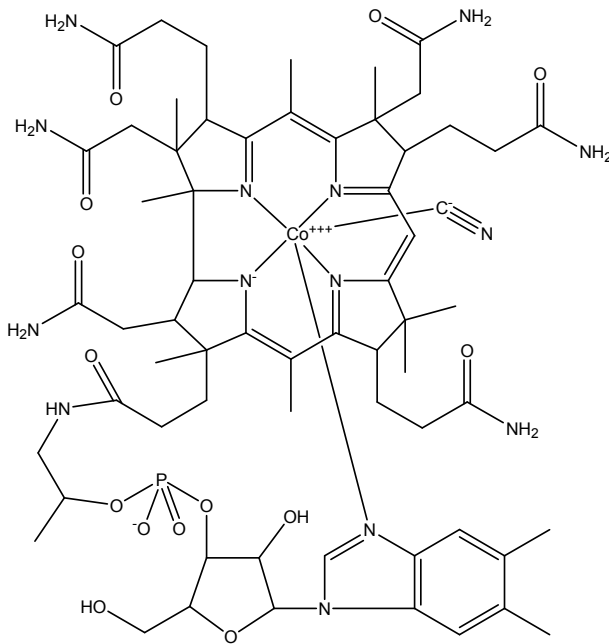
Enzymes: (1) thymidylate-synthase
(2) dihydrofolate-réductase
(3) méthionine-synthase

Folates:
N₅-méthyl-THF
N₅, N₁₀-méthylène-THF
N₁₀-formyl-THF
N₅, N₁₀-méthényl-THF
N₅-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.

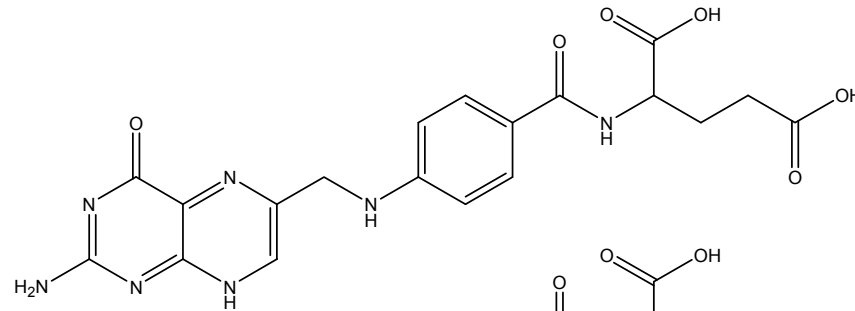
Rôles essentiels

- 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**)

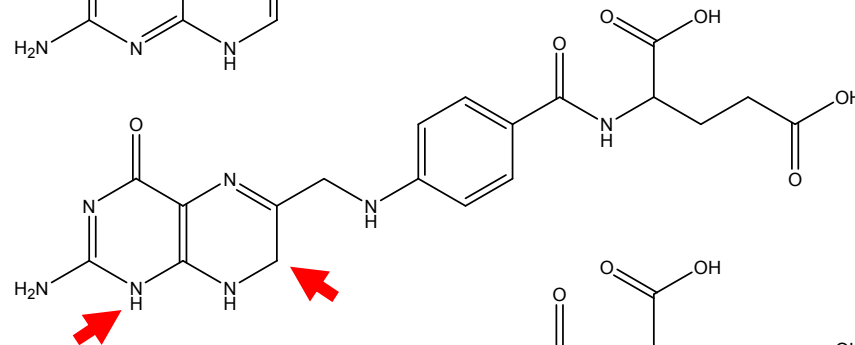
Les besoins journaliers en vitamine B12 sont très faibles par rapport au stock du corps. La carence ne s'observe guère qu'en cas de manque de facteur intrinsèque ou par détournement de la vitamine B12 par la flore intestinale

Structure de l'acide folique et de ses dérivés – comparaison avec le methotrexate

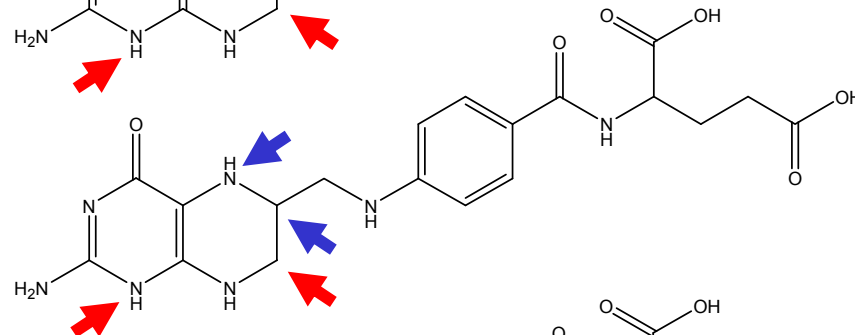
acide folique



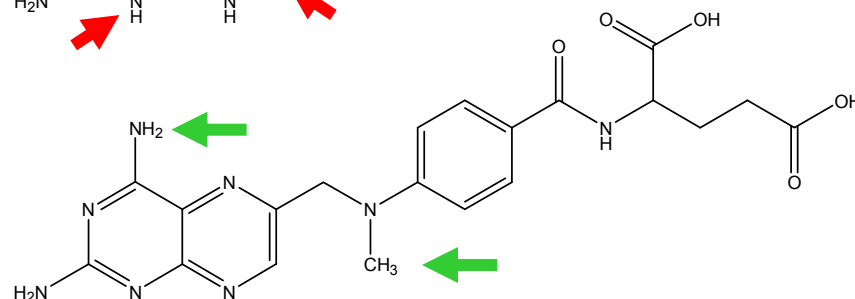
acide dihydrofolique



acide tetrahydrofolique

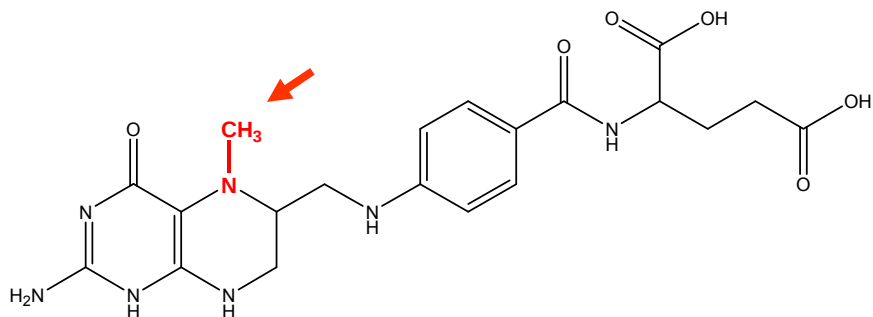


méthotrexate

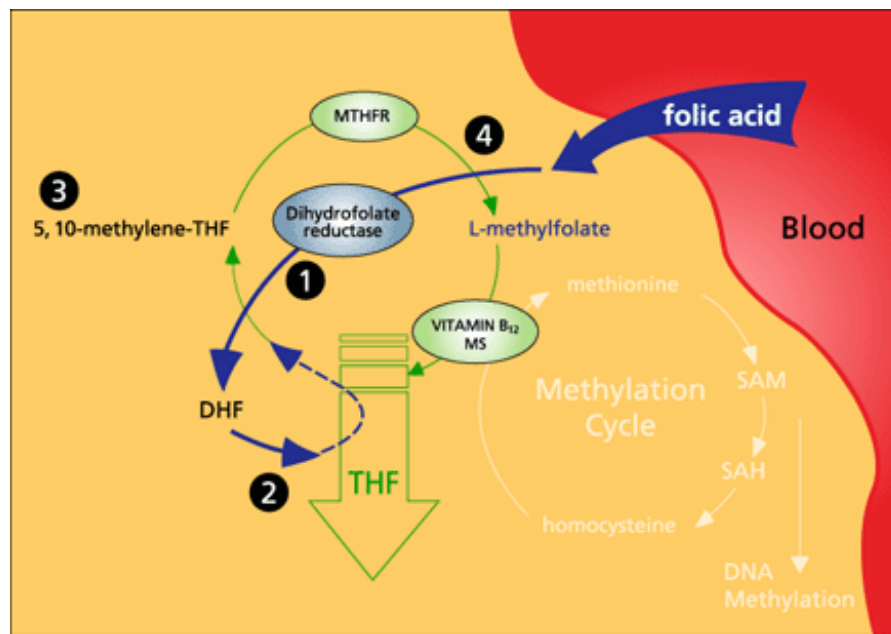


Absorption et distribution de l'acide folique et de ses dérivés à partir de l'alimentation

L'acide folique alimentaire est converti en N^5 -méthyl-tétrahydrofolate (L-méthylfolate) au niveau intestinal par 4 réactions successives conduisant (1) au dihydrofolate, (2) au tétrahydrofolate, et (3) au N^5,N^{10} -méthylène-tétrahydrofolate, et enfin (4) au N^5 -méthyl-tétrahydrofolate (L-méthyl-folate)...



qui est ensuite reconverti au niveau tissulaire en tétrahydrofolate par transfert du méthyle sur l'homocystéine (co-facteur: vitamine B₁₂), 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 de 10 à 20 mg (carence lente)

Conversion de l'acide folinique en donneur
de méthyle pour la synthèse du dTMP
(réaction 1 à la dia 18)

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



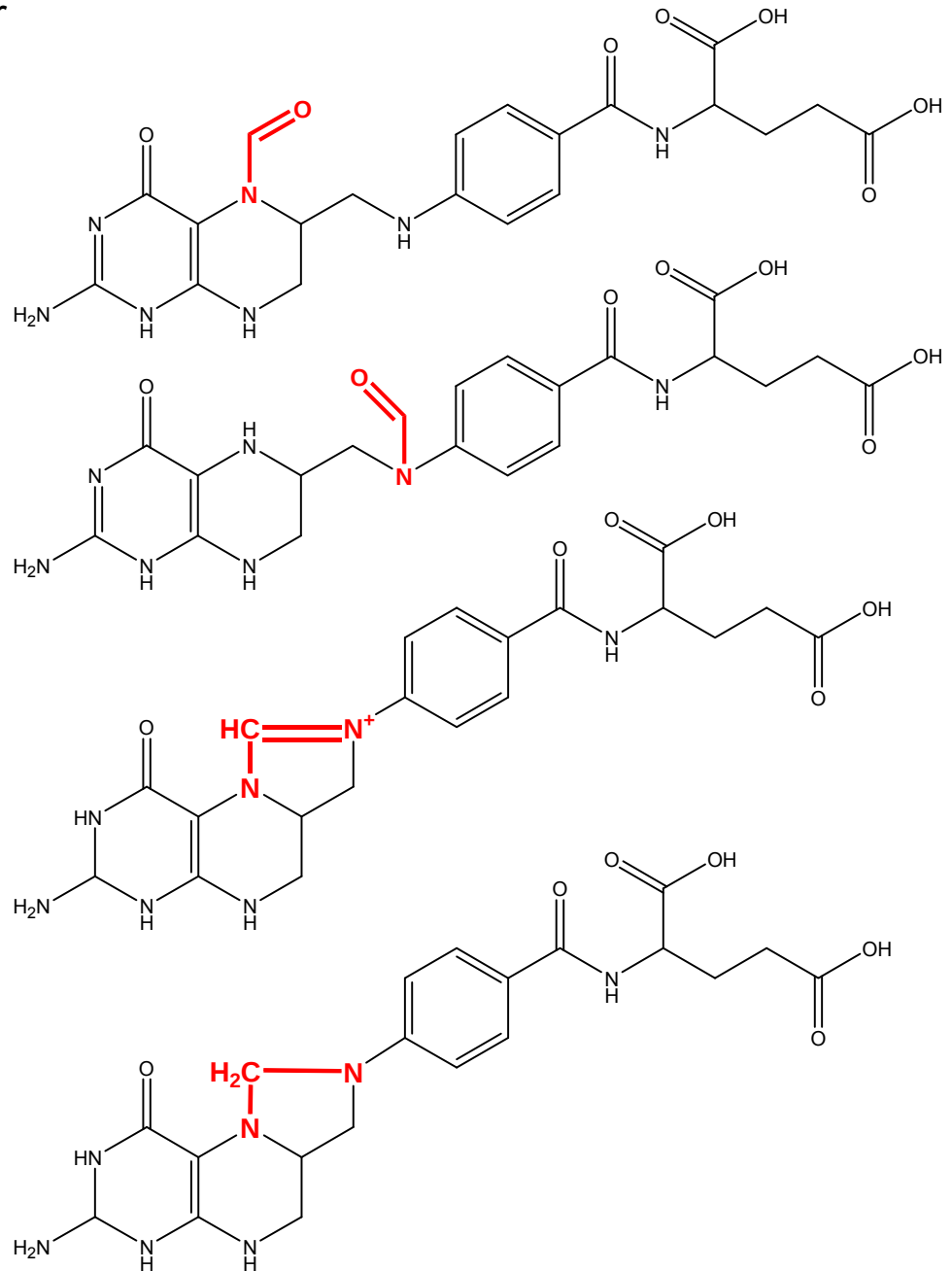
ac. N^{10} -formyl-tétrahydrofolique



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
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 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

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

Folavit (Wolfs)

[acide folique]
compr.

€ 40 x 4 mg

€ 7,64

Elvorine (Wyeth)

[acide lévofolinique]

compr.

€ 10 x 7,5 mg

R_x

a!

€ 53,40

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.

Ledervorin Calcium (Wyeth)

[acide folinique]

amp. i.m. - i.v.

€ 6 x 3 mg/1 ml

R_x

a

€ 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

R_x

a!

€ 41,05

€ 50 x 15 mg

R_x

a!

€ 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.

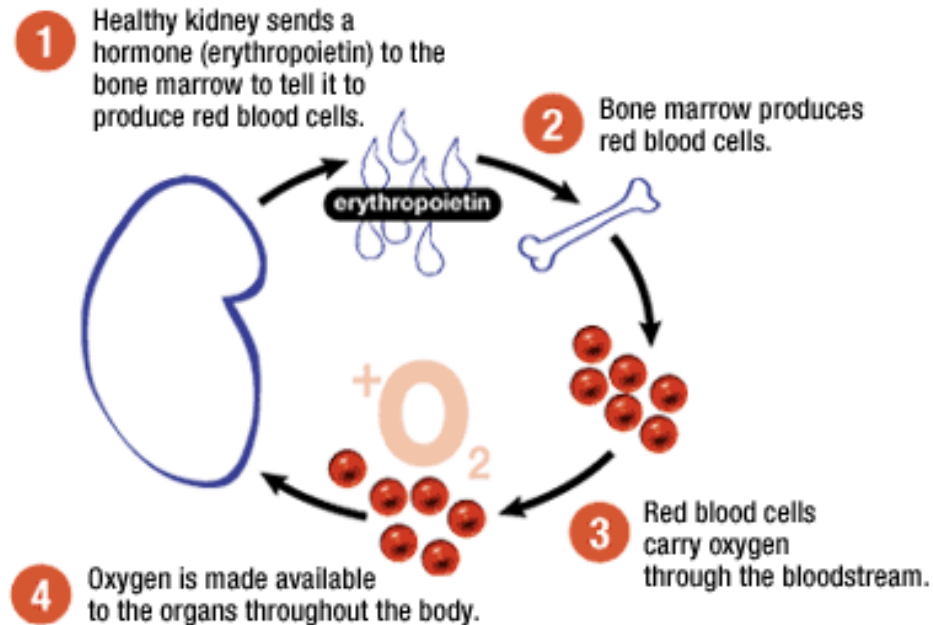
€ 1 x 500 mg/20 ml

U.H.

Erythropoïétines

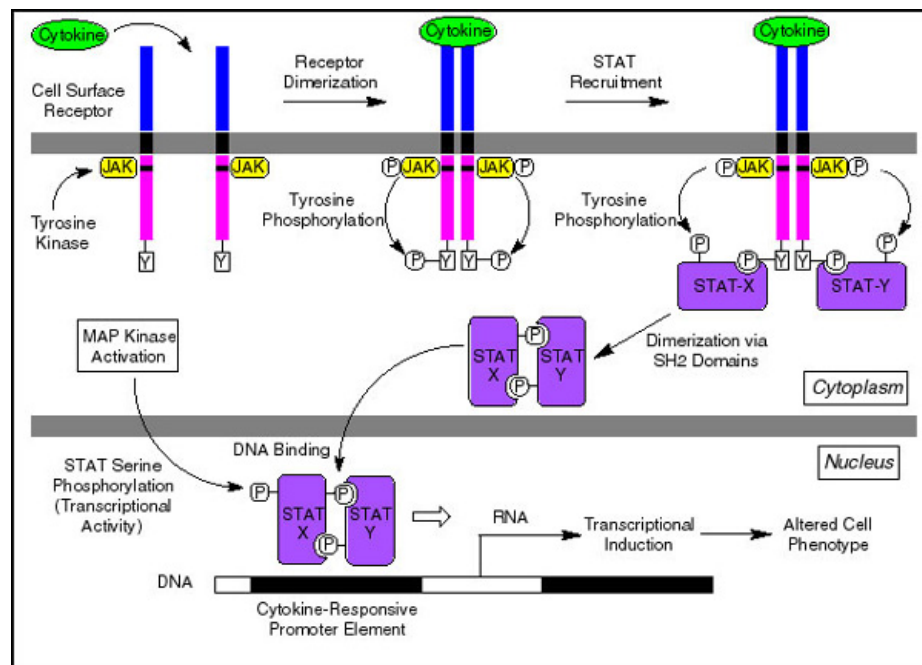
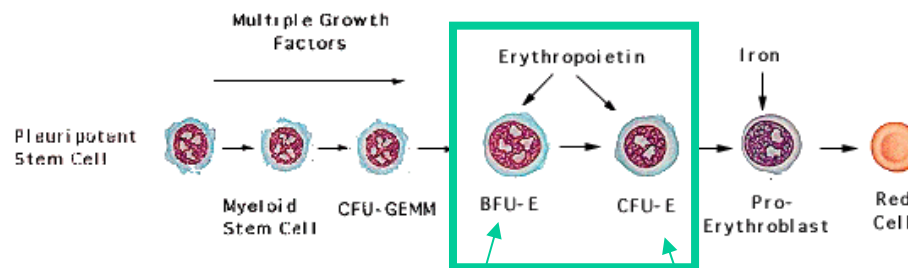
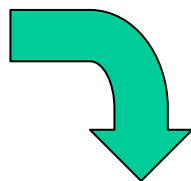
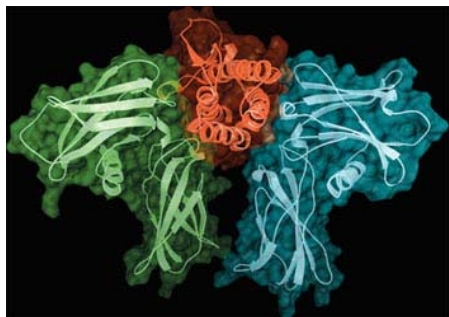
- Traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique et du patient cancéreux

Normal Kidney Function



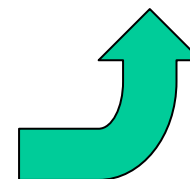
Erythropoïétines

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



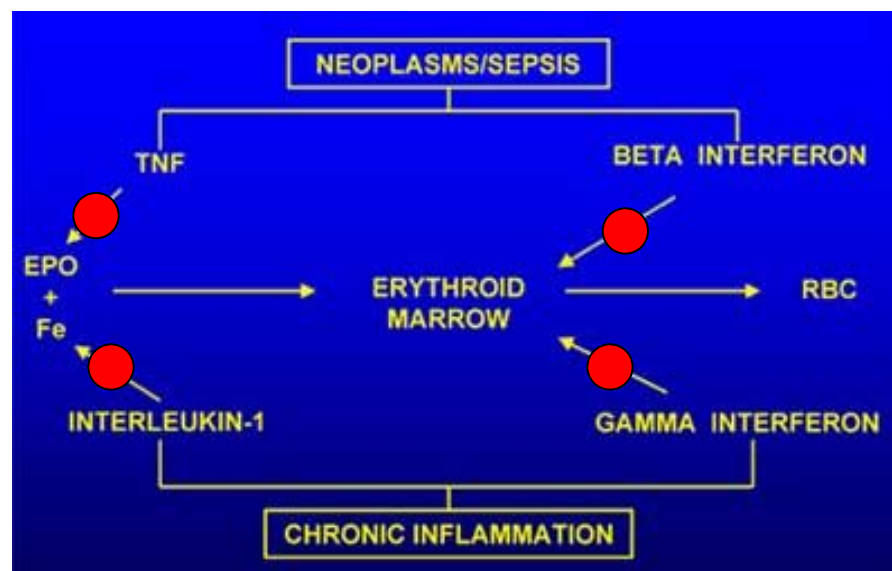
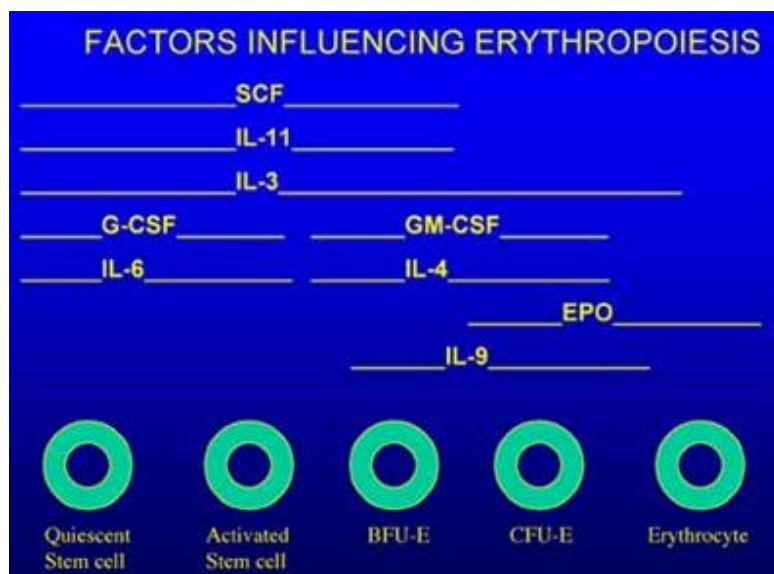
Burst-Forming-Units E = earliest cells committed to form erythrocytes

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

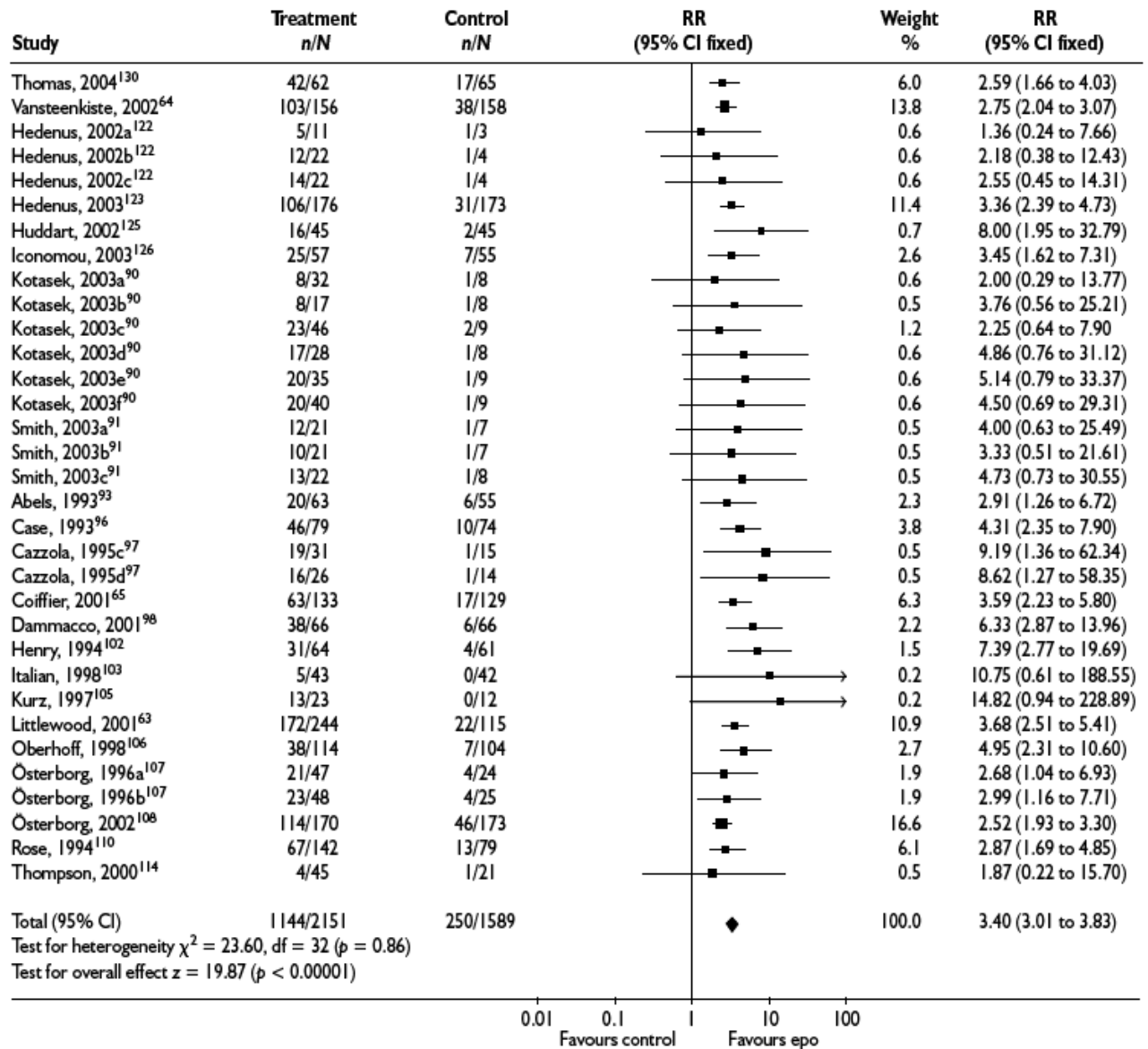
- Traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique et du patient cancéreux
 - érythropoïétine recombinante alpha
 - érythropoïétine recombinante beta
 - darbepoïétine alpha

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...

Erythropoïétines chez les patients cancéreux: évidences pour la réponse hématologique

Comparison: Haematological response
Outcome: Haematological response: all studies



Erythropoïétines chez les patients cancéreux: évidences pour la survie

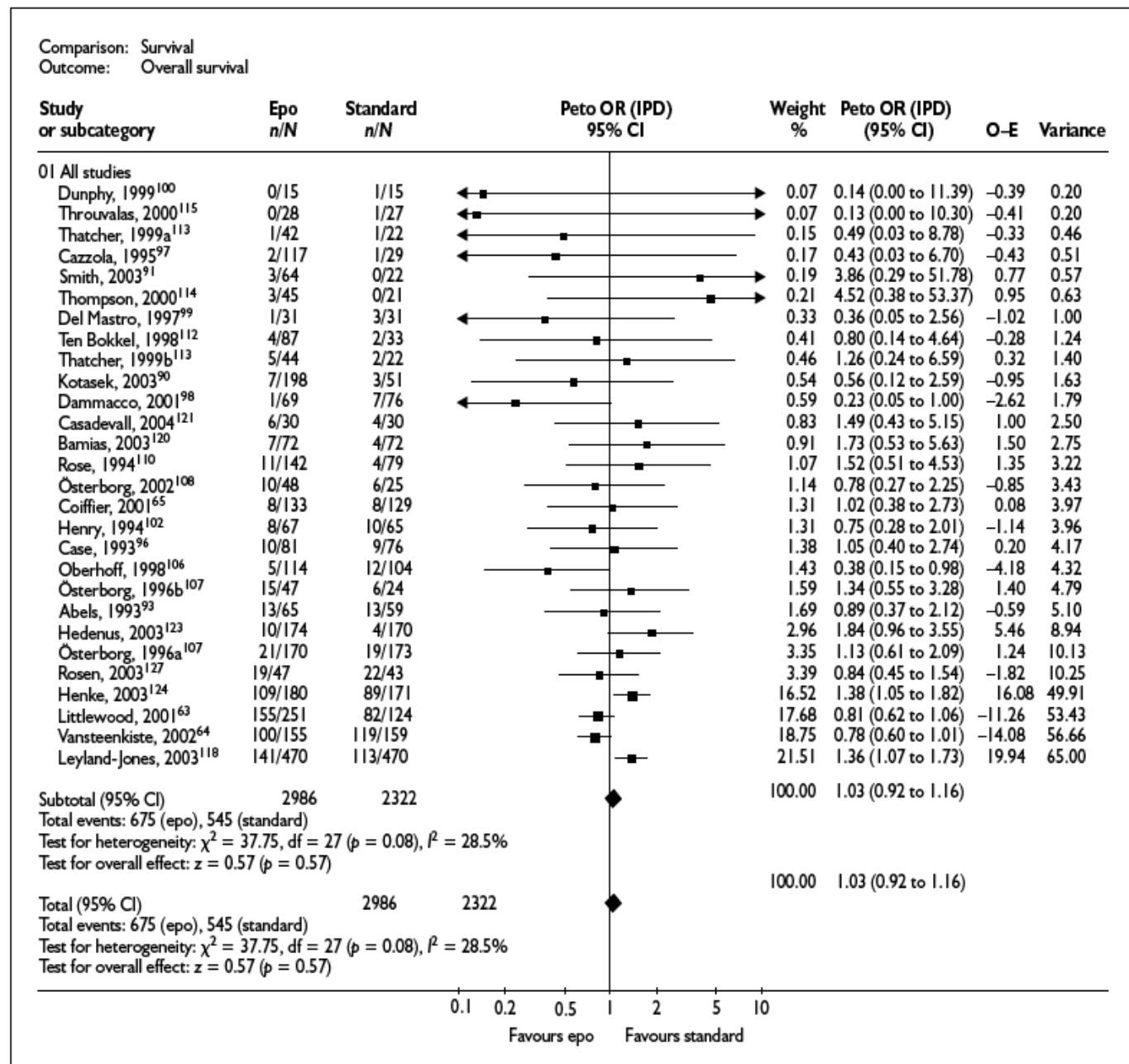
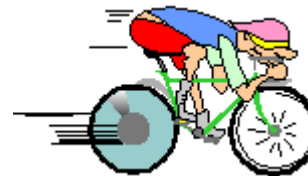


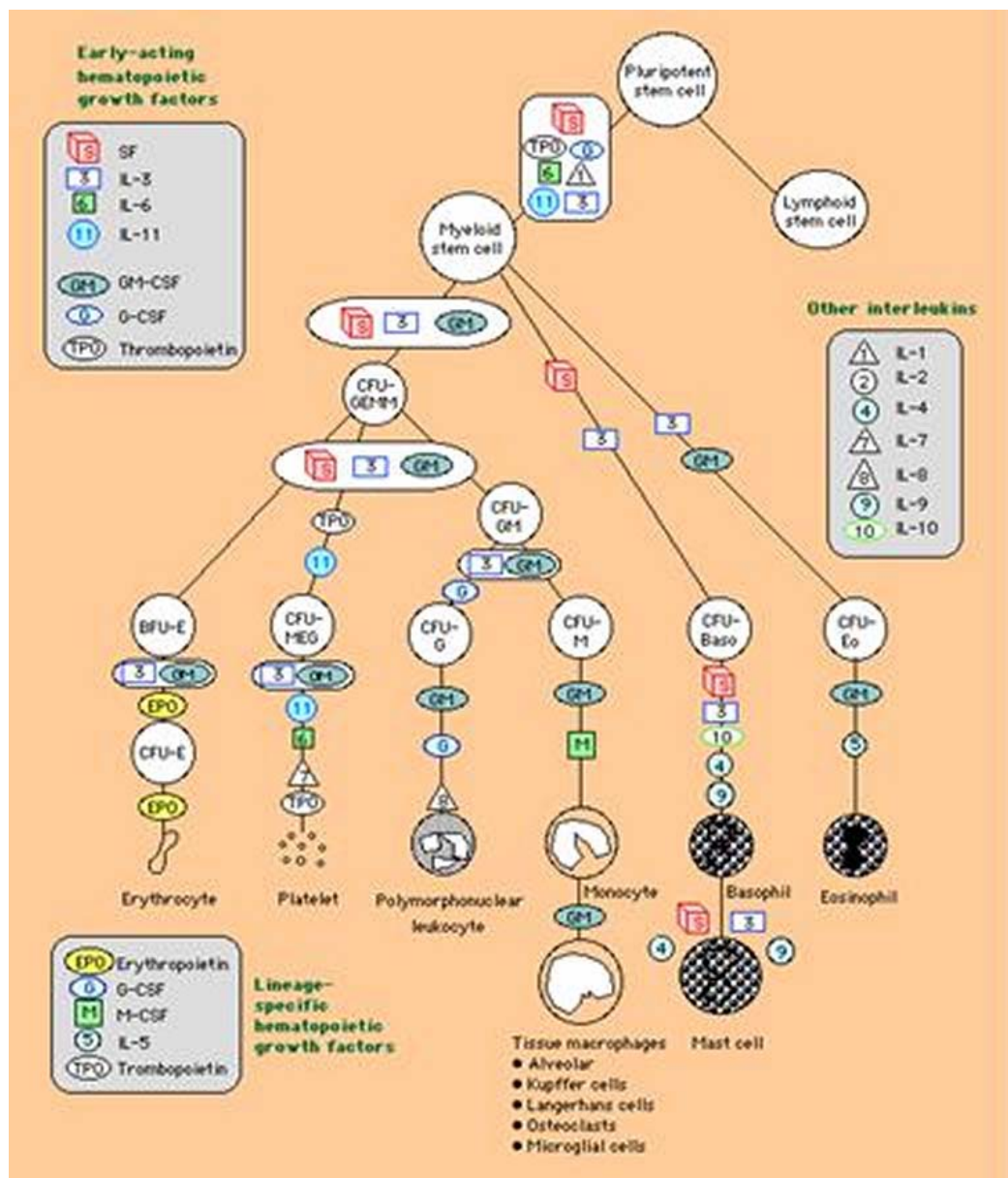
FIGURE 13 Survival results. Note that the boxes on the plots do not appear at the correct size. Approximately 75% of the information is contributed by just the four largest trials. OR, odds ratio

Darbépoïétine

- Like EPO its use increases the risk of cardiovascular problems, including cardiac arrest, seizures, arrhythmia or strokes, hypertension and hypertensive encephalopathy, congestive heart failure, vascular thrombosis or ischemia, myocardial infarction and edema.
- Pre-existing hypertension contra-indicates the use of darbepoetin as does existing a hematologic disease. Adverse reactions can include hypotension, fever, chest pains, nausea and myalgia.
- Also like EPO it has the potential to be abused by athletes seeking an advantage. Its use during the 2002 Winter Olympic Games to improve performance led to the disqualification of cross-country skiers Larisa Lazutina and Olga Danilova of Russia and Johann Mühlegg of Spain from their final races.

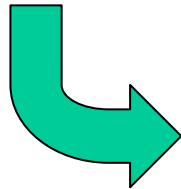


Granulocyte-stimulating factors



Granulocyte-stimulating factors

- 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.



Granocyte (Sanofi-Aventis)

[lénograstime]

flacon perf. - s.c.

€ 5 x 0,263 mg+1 ml ser. solv.

R_x

a! ○

€ 518,05

Neulasta (Amgen)

[pegfilgrastim]

amp. ser. s.c.

€ 1 x 6 mg/0,6 ml

R_x

a! ○

€ 1332,34

amp. ser. SureClick s.c.

€ 1 x 6 mg/0,6 ml

R_x

a! ○

€ 1332,34

Neupogen (Amgen)

[filgrastim]

amp. ser. perf. - s.c.

€ 5 x 0,3 mg/0,5 ml

R_x

a! ○

€ 446,88

€ 5 x 0,48 mg/0,5 ml

R_x

a! ○

€ 625,32

flacon perf. - s.c.

€ 5 x 0,3 mg/1 ml

R_x

a! ○

€ 446,88