

# FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES



# HEMATOPOIÈSE



# HEMATOPOIESE

Les cellules sanguines ont une durée de vie limitée

Globules rouges = 120 J.

Plaquettes = 7 J.

Globules blancs = 1 J.

Plus de 800 milliards de cellules sont ainsi fabriqués chaque jour  
grâce à un système très sophistiqué, l'hématopoïèse, qui fait intervenir

-des cellules souches dans un stroma

-des facteurs de croissance (cytokines ) qui les stimulent par l'activation de récepteurs spécifiques à la surface cellulaire.

La production des cellules sanguines est un processus continu et stable, qui doit pouvoir s'adapter à la demande,soit

-Augmenter spécifiquement la production deS PNN en cas d'infection bactérienne, ou des GR en cas d'hémorragie.

-Accroître globalement la production de toutes les lignées au cours de la phase de récupération qui suit une chimiothérapie cytotoxique.

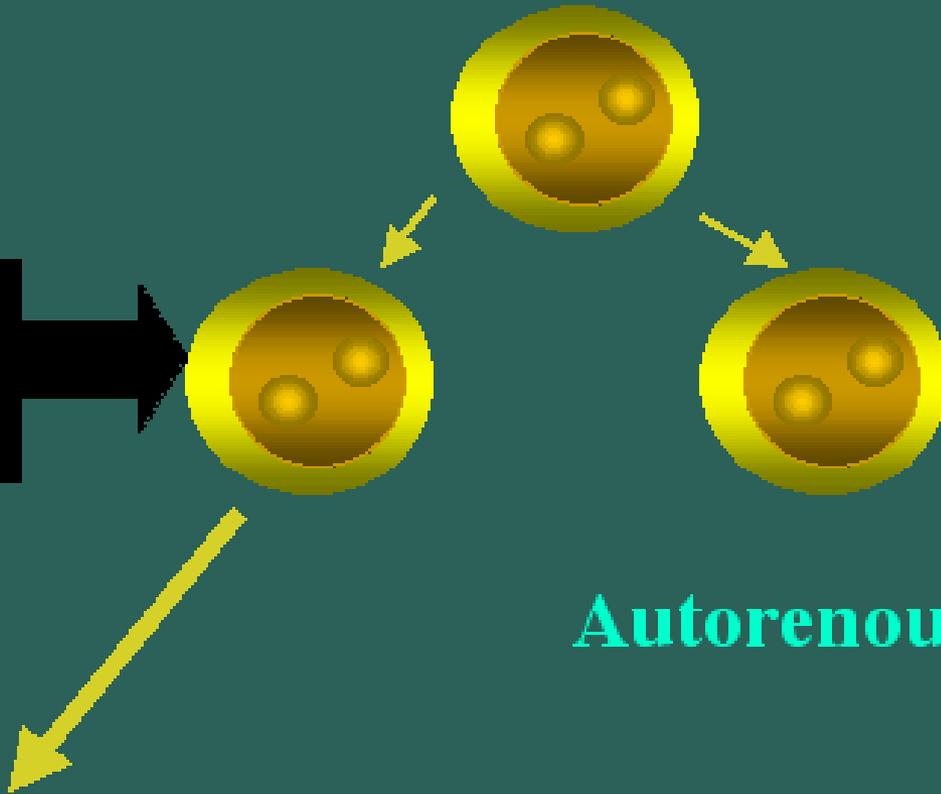
Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des facteurs solubles, d'origine cellulaire diverse.

Certains de ces médiateurs agissent sur toutes les lignées hématopoïétiques, d'autres sont plus spécifiques d'un (EPO, GCSF) ou de plusieurs (GMCSF)lignage.

Ils représentent in vivo un des mécanismes majeurs de régulation de l'hématopoïèse, induisant l'auto renouvellement et la différenciation des cellules par l'activation de récepteurs de surface spécifiques.

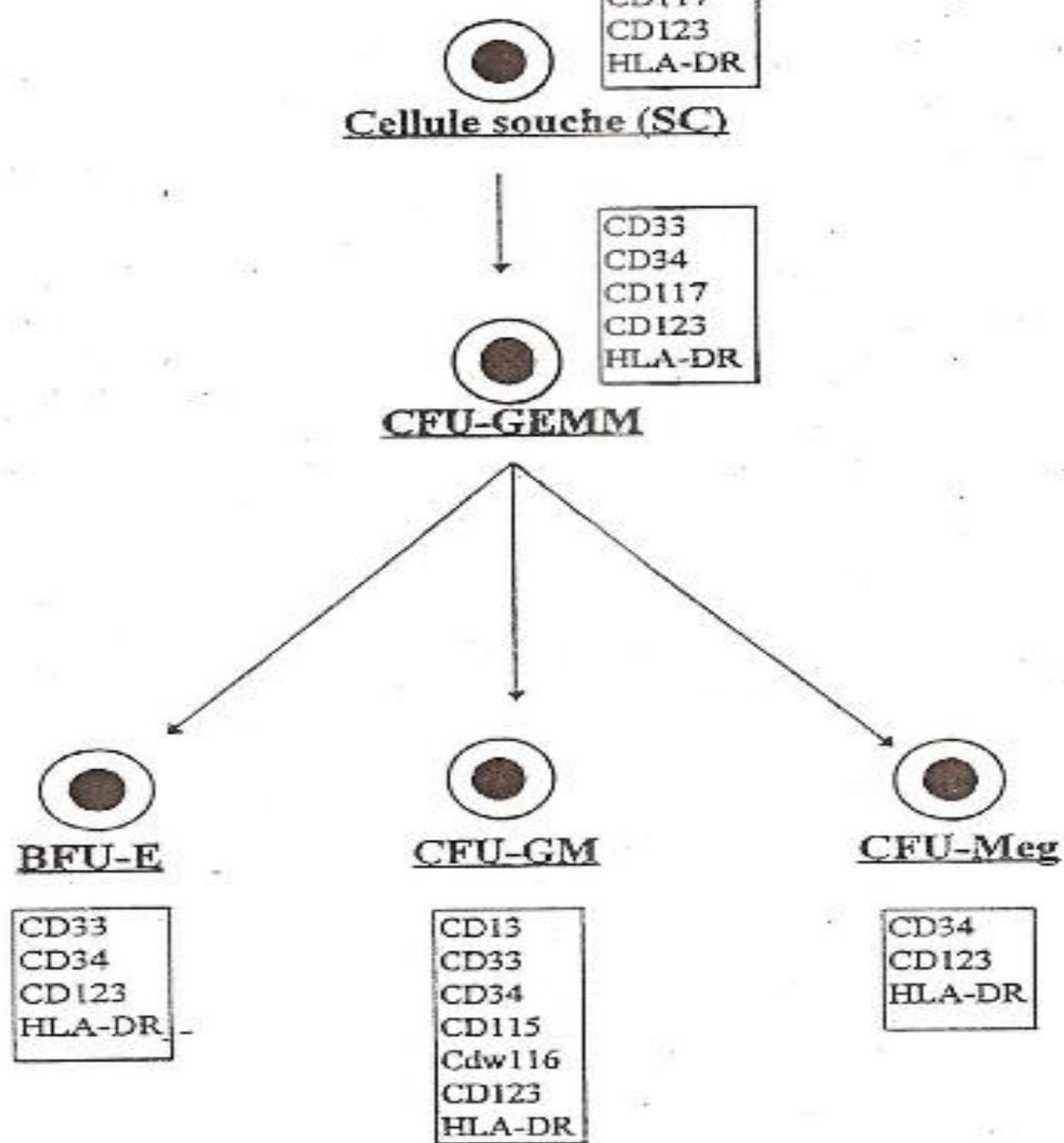
**Cellule souche**

**Facteurs de croissance**



**Autorenouvellement**

**Différenciation**



Annexe IV: Marqueurs de différenciation.

# FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES

Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des facteurs solubles, d'origine cellulaire diverse.

Certains de ces médiateurs agissent sur toutes les lignées hématopoïétiques, d'autres sont plus spécifiques d'un (EPO, GCSF) ou de plusieurs (GM-CSF) lignage.

Ils représentent in vivo un des mécanismes majeurs de régulation de l'hématopoïèse, induisant l'auto renouvellement et la différenciation des cellules par l'activation de récepteurs de surface spécifiques.

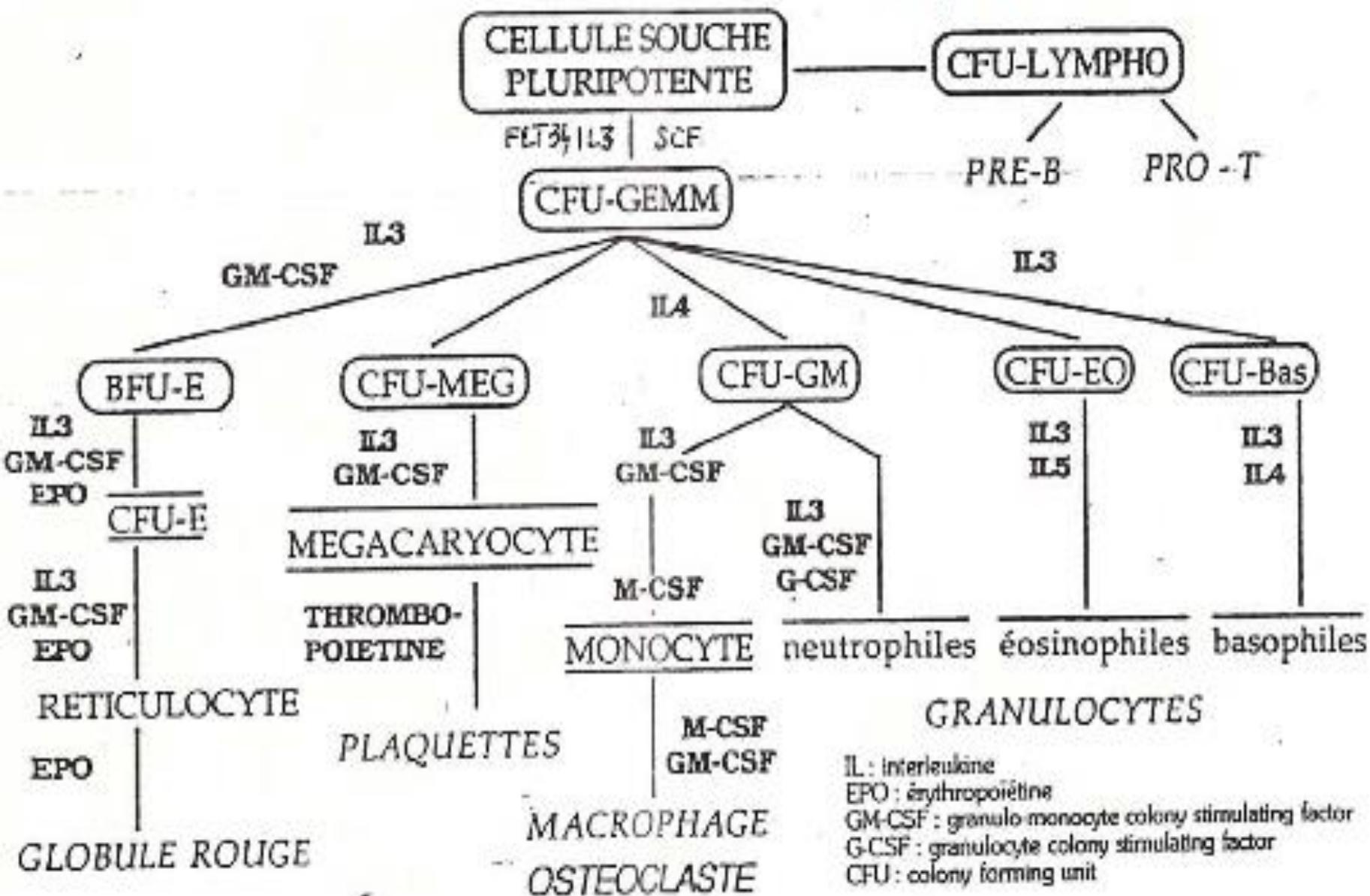


Figure 7 : Facteurs de croissance hématopoïétiques.

# FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES

Depuis leur production par génie génétique, les facteurs de croissance hématopoïétiques sont utilisés en thérapeutique chez l'enfant comme chez l'adulte.

.L'érythropoïétine recombinante disponible depuis 1985 représente le traitement étiologique de l'anémie de l'insuffisance rénale, réduit les besoins transfusionnels du prématuré .

Le GCSF est utilisé dans la prévention et le traitement des complications infectieuses chez les sujets neutropéniques, leur place en néonatalogie reste à définir

Pour la lignée plaquettaire la thrombopoïétine n'a pas d'indication reconnue en thérapeutique.

Cependant les effets des facteurs de croissance ne se limitent pas aux organes hématopoïétiques.

Leurs récepteurs sont en effet présents sur de nombreux organes, tels le cerveau et l'intestin, ce qui pourrait leur conférer un intérêt particulier dans la protection de ces organes dans la période néonatale

# GRANULOPOÏÉTINE



# NEUTROPÉNIES

- ◆ <1500 PN /mm<sup>3</sup> après 1 an
- ◆ Risque d'infection bactérienne et mycotique

- Chiffre de PNN

- Faible >1000/mm<sup>3</sup>

- Modérément augmenté : 200-1000/mm<sup>3</sup>

- Très important <200/mm<sup>3</sup>

- Durée de neutropénie

- Risque d'infection mycotique apparaît après plusieurs semaines

- Rôle compensateur des monocytes



# G-CSF

Glycoprotéine produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales

Agit sur la prolifération, la différenciation et l'activation des progéniteurs de la lignée granuleuse

Renforce certaines fonctions du polynucléaire mature (phagocytose, chimiotaxie, toxicité cellulaire dépendant des anticorps.)

# G-CSF

Filgrastrime(NEUPOGEN)

- rHuGCSF non glycosylé

Lenograstrime(GRANOCYTE)

- rHuGCSF glycosylé comme la forme endogène

Pegfilgrastime (NEULASTA)

Sous cutané

Intra veineux

Infusion courte (15-60mn) ou continue sur 24 heures



# Filgrastrime - Lenograstrime

Demi-vie de 30mn à 9 h selon la voie et la dose

Élimination indépendante de la clairance hépatique ou rénale

Après injection unique

Augmentation du chiffre de PNN en 4 (IV) à 12 (SC) h.

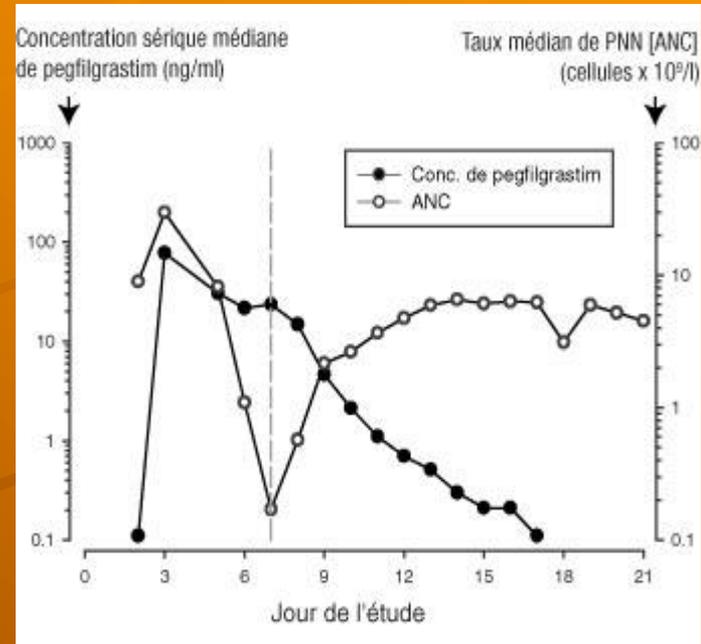
Retour à la normale en 1 (IV) à 3 ou 4 (SC) j.

Après répétition des doses

Augmentation dose-dépendante des PNN, avec apparition de formes jeunes

# Pegfilgrastime

**Concentration sérique médiane de pegfilgrastim et taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) après une injection unique de 6 mg chez des patients traités par chimiothérapie.**



# G-CSF.Tolérance

## A court terme

Douleurs médullaires.

24% des cas (?)

Dose et voie d'utilisation dépendants.

S'atténue avec le temps.

Régressives en 24h.

Peu de réactions générales

Réaction d'hypersensibilité

## Au long cours

Ostéopénie

Moindre dose efficace  
surveillance de densité osseuse

Effet carcinogénétique

In vitro peut sélectionner un clone leucémique déjà présent (monosomie 7)

In vivo excès (RR 2,7 à 5,7) de MDS et de LA dans les granulopénies congénitales

# G-CSF. Posologie

- ◆ Dose usuelle de départ =  $5\mu\text{g}/\text{kg}$
- ◆ Utilisation aigue
  - à augmenter si inefficace
- ◆ Mobilisation des cellules souches
  - 5 à  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ .
- ◆ Utilisation chronique
  - Principe : utiliser la dose minimale efficace.

# Indications

- ◆ Prophylaxie
  - primaire chez les patients à haut risque
  - secondaire
- ◆ Curatif
- ◆ Traitement adjuvant après chimiothérapie lourde et autogreffe de cellules souches
- ◆ Mobilisation des cellules souches périphériques
- ◆ Aplasie médullaire sous traitement médical par ciclosporine et globuline anti-lymphocytes
- ◆ Neutropénies congénitales
  - Kostmann
  - Autres : en cas d'infection sévère.

# Indications à considérer

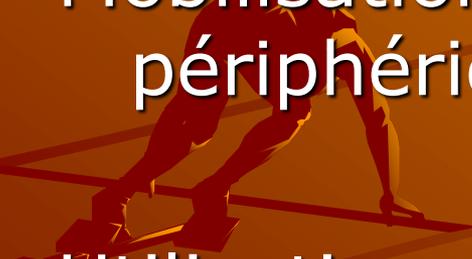
- ◆ Traitement adjuvant après allogreffe de cellules souches périphériques.
- ◆ Utilisation plus large et à long terme
  - dans les syndromes myélodysplasiques
  - Agranulocytoses aiguës
  - Neutropénies congénitales autres
- ◆ Traitement des infections liées à la neutropénie chez les patient HIV+
- ◆ (Traitement des infections néonatales)

# Indications à ne pas retenir

Traitement prophylactique ou curatif chez les patients à bas risque

Mobilisation de cellules souches périphériques chez donneurs sains

Utilisation en routine dans les aplasies médullaires



# ERYTHROPOÏÉTINE



# ERYTHROPOIETINE. (EPO)

◆ Epoétin alfa (EPREX)

◆ Epoétin beta  
(NEORECORMON)

◆ Darbopoetin alpha  
(ARANESP)

◆ 150 UI/kg, SC ou IV,  
x3/semaine

Ajuster au bout de 4 semaines

Reticulocytes > 40 000 ou

$\Delta\text{Hb} > 1\text{g/dl}$ , poursuivre la même  
posologie

Reticulocytes < 40 000 ou

$\Delta\text{Hb} < 1\text{g/dl}$ , doubler la posologie.

Pas d'augmentation ultérieure.

Arrêter si  $\text{Hb} > 14\text{g/dl}$

◆ 2,25  $\mu\text{g/kg}$ , SC ou IV,  
x1/semaine.

Ajuster au bout de 4 semaines



# EPO . Indications.

**Traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés.**

**Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chez les malades non encore dialysés.**

**Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie.**

**Traitement de l'anémie symptomatique des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie antitumorale. Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de l'anémie.**

**Augmentation du volume des dons de sang autologues chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées, lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).**

**Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.**



# Anémie sous chimiothérapie

## Standard :

- corriger et traiter toutes les autres causes d'anémie
- l'anémie est un facteur d'altération de la qualité de vie qui doit être traité

Anémie  $\leq 10$  g/dl ?

Non

Oui

## Standard :

- pas de transfusion
- pas d'EPO

Anémie  $\leq 7,5$  g/dl ?

Non

Oui

## Décision selon :

- terrain (âge, cardiovasculaire, groupe rare, immunisés)
- urgence de la correction de l'anémie
- statut tumoral
- radiothérapie ou non (effet oxygène possible)
- retentissement de l'anémie
- désir de transfusion du patient
- efficacité des traitements préalables

## Standard :

transfusion 3CGR sauf circonstances exceptionnelles (phase terminale, refus absolu du patient)

## Option :

transfusion 3CGR et mise sous EPO

## Options :

- transfusion 2 CGR
- pas de transfusion
- EPO  $\pm$  transfusion immédiate



# EPO en cancérologie pédiatrique?

◆ S Pas d'attitude standard

◆ O CI à la transfusion

- ◆ Facteurs culturels ou religieux, groupes sanguins exceptionnels, patients immunisés

◆ R Utilisation IV recommandée

- ◆ 600 UI/kg/semaine

- ◆ Evaluation dans le cadre d'essais



# THROMBOPOÏÉTINE



# TPO

## ◆ Identification en 1994

- Glycoprotéine d'origine hépatique
- Greffe de foie restaure une production de TPO

## ◆ 2 formes recombinantes

- rhTPO recombinant thrombopoietin factor
- PEG-rHuMGDF pegylated recombinant megacaryocyte growth and development factor.

- ◆ Forme pegylée très immunogène

- ◆ Anticorps dirigés contre la TPO endogène

- ◆ Arrêt de son utilisation dans les essais cliniques aux USA en 1998

## ◆ Action prouvée dans des essais cliniques sur le nadir et la durée de la thrombopénie induite par la chimiothérapie

## ◆ Pas d'indication de routine dans ce contexte

# Applications cliniques de l'expansion ex vivo des cellules hématopoïétiques

- ◆ Augmenter le nombre de cellules souches primitives dans un greffon insuffisant
  - Sang de cordon pour les adultes
  - Recueil insuffisant de cellules souches hématopoïétiques
- ◆ Diminuer la quantité de cellules à prélever
  - Effet purge dans les hémopathies ou certains cancers
- ◆ Produire des cellules de lignées spécifiques
  - Cellules dendritiques, naturel killer, transfusion sanguine.
- ◆ Préparation à la thérapie génique

