

Immunosuppresseurs en transplantation rénale :

Les points essentiels

L. KARA-HADJ SAFI, R. GRARI, M. BENMANSOUR,
Service de Néphrologie,
CHU Djilali Damerdji, Tlemcen.

Résumé

Le succès d'une transplantation rénale nécessite une immunosuppression efficace chez le receveur afin d'éviter une réaction immunitaire dirigée contre le greffon. Les enjeux actuels du traitement immunosuppresseur, induction de tolérance mise à part, sont multiples. Ils visent une immunosuppression forte initiale, efficace pour la prévention des rejets aigus, relayée par une immunosuppression de maintenance, dont les bénéfices et inconvénients doivent être mesurés. Le traitement de maintenance doit être efficace pour contenir la partie immunologique de la dysfonction chronique du greffon, mais aussi bien tolérée pour en améliorer l'observance. Les régimes immunosuppresseurs actuels tentent de combiner les nombreuses molécules disponibles pour atteindre ces objectifs ambitieux et parfois contradictoires. Les immunosuppresseurs peuvent présenter des effets indésirables, parfois potentiellement graves (troubles hématologiques, infections, cancer, mais aussi néphrotoxicité, hépatotoxicité et/ou neurotoxicité selon les molécules considérées). Ces effets indésirables nécessitent une surveillance clinico-biologique des patients greffés et un suivi thérapeutique pharmacologique régulier.

>>> Mots-clés :

Transplantation rénale, médicaments immunosuppresseurs, stratégie immunosuppressive.

Introduction :

Les progrès considérables réalisés en transplantation rénale au cours des 20 dernières années sont dus à l'effet combiné d'une diminution très significative de l'incidence des rejets aigus, témoin de l'efficacité de l'immunosuppression et d'une meilleure prévention des com-

Abstract

The success of a kidney transplant requires effective immunosuppression in the recipient to avoid an immune response against the graft. Current immunosuppressive treatment challenges, apart from tolerance induction, are multiple. They aim at an initial strong immunosuppression, effective for acute rejections prevention, followed by maintenance immunosuppression, which benefits and disadvantages must be measured. Maintenance treatment must be effective in containing the immunological part of chronic graft dysfunction, but also well tolerated to improve compliance. Current immunosuppressive regimens attempt to combine the many molecules available to achieve these ambitious and sometimes contradictory goals. Immunosuppressive drugs can have adverse reactions, sometimes potentially serious (hematological disorders, infections, cancer, but also nephrotoxicity, hepatotoxicity and/or neurotoxicity depending on the molecules under consideration) These adverse reactions require clinical-biological monitoring of transplant patients and regular pharmacological therapeutic follow-up.

>>> Key-words :

Kidney transplantation, immunosuppressive drugs, immunosuppressive strategy

plications infectieuses ^[1,2]. Mais si les effets bénéfiques à court terme de l'immunosuppression sont évidents, les imperfections à plus long terme le sont aussi : peu de progrès sur l'évolution de la dysfonction chronique du greffon ; incidence élevée des cancers et des complications cardiovasculaires ^[3].

Les deux contraintes majeures en transplantation rénale sont d'une part, éviter les épisodes de rejet aigu du greffon ; d'autre part, limiter aux mieux les nombreux effets secondaires des drogues immunosuppressives (tableau 4). Le traitement immunosuppresseur doit être efficace, et donc puissant, à la période initiale afin de prévenir les rejets. À plus long terme, il est important de définir pour chaque patient une immunosuppression de maintenance, dont le rapport bénéfice/risque est le meilleur possible.

Principaux médicaments immunosuppresseurs :

Selon leur mécanisme d'action, les immunosuppresseurs peuvent être classés en six groupes, en plus des corticostéroïdes : les inhibiteurs des bases puriques, les anticalcineurines, les sérums antilymphocytaires, les anticorps monoclonaux anti-CD25 et anti-CD80/CD86, les anti-mTOR et les bloqueurs sélectifs de la costimulation.

Tableau 1 : Principaux médicaments immunosuppresseurs

Classes	Médicaments
Inhibiteurs des bases puriques	- Azathioprine (vo) - Acide mycophénolique (prodrogue Mycophénolate mofétil) (vo, inj)
Anticalcineurines	- Ciclosporine (vo, inj) - Tacrolimus (vo, inj, percutanée)
Anticorps polyclonaux	Sérum anti-lymphocytaire de cheval ou de lapin (inj)
Anti-IL2R ou Anti-CD25	Basiliximab (inj) Daclizumab
Anti-mTOR	- Sirolimus (vo) - Évérolimus (vo)
Anti-CD80/Anti CD86	Bélatacept (inj)

Mécanismes d'action des immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T selon différents niveaux d'action (tableau 2). Dans de rares cas, des immunosuppresseurs ciblant le lymphocyte B y sont associés (Rituximab).

Tableau 2 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs [4]

Niveau 1	1-Corticostéroïdes 2-Anticalcineurines	Bloquent la synthèse de l'IL-2 : Empêcher l'activation des lymphocytes en bloquant la transcription des cytokines
Niveau 2	1-Anticorps anti-récepteur de l'IL2 ou anti-CD25 2-Inhibiteurs de mTOR	Bloquent l'action de l'IL-2 : Empêcher les cytokines d'agir sur d'autres lymphocytes en amont de leur récepteur (Ac anti- récepteurs de l'IL-2) ou en aval (inhibition de la voie mTOR)
Niveau 3	1-Agents déplétifs : anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires 2-Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire : inhibiteurs des bases puriques	Ciblent les lymphocytes : Réduire le nombre de lymphocytes circulants

L'activation des lymphocytes T est indispensable à la réaction de rejet. On distingue 3 signaux d'activation :

- Le premier signal est issu de la reconnaissance du peptide antigénique par le récepteur T (TCR) du lymphocyte qui entraîne une cascade d'activation enzymatique, dont l'activation d'une phosphatase (la calcineurine) et les facteurs de transcription pro-inflammatoires qui induisent l'expression de gènes dont celui de l'interleukine 2. Les anticalcineurines bloquent ce premier signal.
- Le second signal est délivré par l'engagement des molécules de cosignal (CD28, CD40L) sur le lymphocyte. Ce cosignal renforce le signal transmis par le TCR qui transactive les gènes IL-2 et IL-2R. Son absence ne permet pas au lymphocyte de s'activer totalement et celui-ci devient anergique. Le Bélatacept inhibe ce signal de costimulation.
- Le troisième signal qui naît de la fixation de l'interleukine (IL) 2 sur son récepteur de haute affinité conduit à la prolifération cellulaire, à la production de cytokines et de chémokines. Ce signal est bloqué par les anticorps anti-récepteur de l'IL-2 et les inhibiteurs de mTor.

- La prolifération cellulaire, parfois assimilée à un quatrième signal, requiert la synthèse de nucléotides purines et pyrimidines respectivement dépendantes des enzymes

inosine monophosphatase déshydrogénase (IMPDH), et dihydroorotate déshydrogénase (DHODH). Elle peut être inhibée par les inhibiteurs des bases puriques.

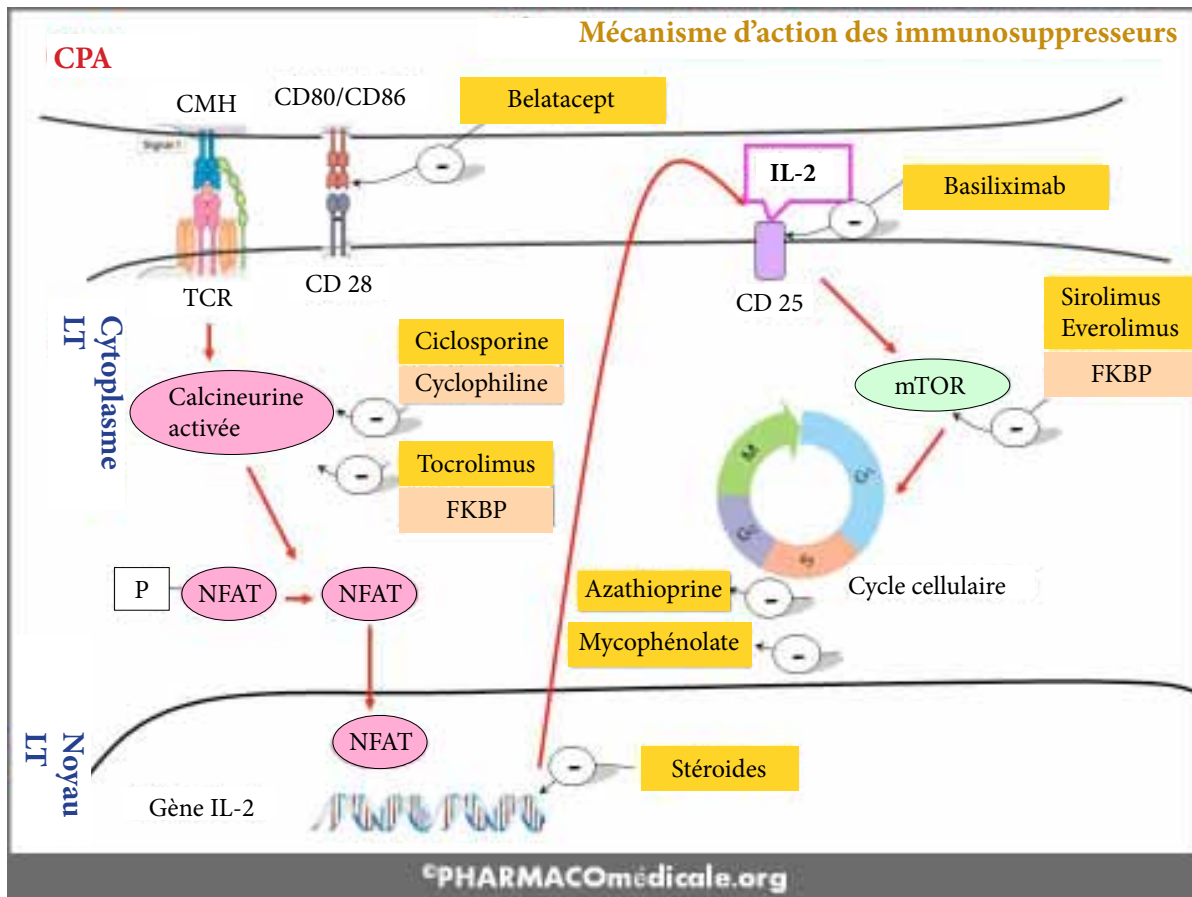


Figure 1 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs^[5]

Caractéristiques pharmacocinétiques des immunosuppresseurs :

Certaines propriétés pharmacocinétiques des immunosuppresseurs doivent être connues afin d'améliorer leur maniement en pratique clinique.

Tableau 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux immunosuppresseurs^[5]

	Biodisponibilité per os (%)	Métabolisme	Demi-vie
Azathioprine	50	- Hépatique	0,1-0,47 h
Mycophénolate mofétil	94	- 1 ^{er} passage hépatique=> MPA - Hépatique et rénal	11-18 h
Ciclosporine	30	- Hépatique (CYP3A4) et intestinal	8,4 h
Tacrolimus	25	- Hépatique (CYP3A4-5) et intestinal	12 h
Sirolimus	14	- Hépatique (CYP3A4) et intestinal	57 h
Évérolimus	ND	- Hépatique (CYP3A4)	21-35 h
Bélatcept	Forme injectable	Pas de métabolisme	8 à 9 jours

MPA : Acide mycophénolique (forme active)

Effets indésirables des immunosuppresseurs à court et à long terme :

Le patient transplanté rénal est un patient à haut risque d'iatrogénie médicamenteuse. En effet, les patients transplantés rénaux sont le plus souvent polypathologiques et polymédiqués, ce qui les expose à une prise en charge thérapeutique complexe.

Les thérapies immunosuppressives sont à l'origine de nombreuses problématiques du fait :

- De leurs effets indésirables cliniquement et/ou biologiquement significatifs à court et à long terme,
- Des nombreuses interactions médicamenteuses qu'ils génèrent,
- De leur marge thérapeutique étroite,
- Des risques liés à la mauvaise adhésion à ces médicaments.

Certains effets indésirables sont une conséquence directe de l'immunosuppression induite et concernent donc ainsi tous les médicaments immunosuppresseurs.

Immunosuppresseurs et risque de cancer :

L'incidence des cancers est significativement augmentée chez les transplantés rénaux par rapport aux dialysés et à la population générale [6]. Cette augmentation concerne la majorité des cancers mais elle est particulièrement importante pour certaines tumeurs comme les lymphomes, les cancers cutanés et la maladie de Kaposi. À côté des facteurs de risque conventionnels (âge, tabac, environnement), des facteurs spécifiques expliquent l'augmentation des complications néoplasiques chez les transplantés :

Oncogenèse virale : Sous l'effet des corticoïdes et des immunosuppresseurs, les virus oncogènes (EBV, VHB, VHC, HHV-8, HTLV et HPV) prolifèrent de façon non contrôlée.

L'immunosuppression inhibe les mécanismes naturels de surveillance tumorale. Il est admis que c'est surtout le cumul de l'immunosuppression, et non le type d'immunosuppresseur, qui est responsable des cancers des transplantés ; la minimisation du traitement immunosuppresseur est donc la principale mesure préventive.

Immunosuppresseurs et infections opportunistes :

L'infection est une cause majeure de morbi-mortalité des patients transplantés [6]. Le risque infectieux est directement lié à la dose cumulée d'immunosuppression et aux facteurs environnementaux nosocomiaux. Tout tableau infectieux chez un transplanté doit être expertisé rapidement, un diagnostic étiologique et un traitement adapté doivent être portés sans retard.

Immunosuppresseurs et néphrotoxicité :

Le principal effet indésirable des anticalcineurines est la néphrotoxicité. Cette toxicité est dose-dépendante et peut conduire à deux types d'insuffisance rénale [7] :

- Aiguë et réversible après réduction de la dose ou l'arrêt du traitement ;
- Chronique et irréversible avec fibrose interstitielle.

Ces effets indésirables dose-dépendants nécessitent donc un suivi clinique et biologique afin d'adapter la posologie du médicament pour garder une efficacité et une tolérance acceptables.

Tableau 4 : Principaux effets secondaires des immunosuppresseurs utilisés en traitement d'entretien [8]

	Corticoïde	Ciclosporine	Tacrolimus	Acide mycophénolique	Inhibiteurs de mTOR	Bélatcept
HTA	+	++	+	-	-	-
Diabète	++	+	++	-	+	-
Dyslipidémie	+	++	+	-	++	-
Diarrhées	-	-	+	++	±	-
Néphrotoxicité	-	++	+	-	-	-
Toxicité hématologique	-	-	-	Neutropénie Anémie	Anémie, Thrombopénie	+
Tremblement	-	+	++	-	-	-

Surveillance des effets indésirables :

Une surveillance de l'apparition des signes d'infection

ou évocateurs de cancer chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ne doit pas être omise.

Tableau 5 : Surveillance des effets indésirables des immunosuppresseurs

Médicaments	Surveillance
Azathioprine	- NFS, numération plaquettaire - Bilan hépatique
Mycophénolate mofétil	- NFS, numération plaquettaire - Surveillance clinique digestive - STP conseillé
Ciclosporine Tacrolimus	- STP - Bilan rénal - Bilan hépatique - Surveillance cardiovasculaire - Surveillance neurologique
Sirolimus Évérolimus	- Numération plaquettaire - Bilan lipidique - STP - Bilan rénal (si association à la ciclosporine)

NFS : Numération Formule Sanguine ; STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique.

Immunosuppresseurs et interactions médicamenteuses :

a. Immunosuppresseurs et vaccination :

L'état d'immunosuppression peut diminuer l'efficacité des vaccins ou exposer à un risque d'infection et de rejet s'il s'agit de vaccins vivants. Ainsi, les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la varicelle, la tuberculose et le vaccin oral contre la poliomyélite sont contre-indiqués chez le patient transplanté rénal [9].

b. Immunosuppresseurs et interactions médicamenteuses :

De nombreuses interactions pharmacologiques existent avec les inhibiteurs de la calcineurine, les inhibiteurs de mTOR. Les principales sont résumées dans le tableau 6. Il ne faut jamais prescrire de médicaments sans connaître leurs éventuelles interférences avec les immunosuppresseurs (inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450).

Tableau 6 : Principales interactions médicamenteuses affectant le métabolisme par les cytochromes P450 3A4 [8].

Inhibiteurs enzymatiques conduisant à une augmentation des concentrations sanguines des substrats des CYP3A 4	Inducteurs enzymatiques conduisant à une diminution des concentrations sanguines des substrats des CYP3A 4
Antibiotiques : macrolides	Barbituriques
Antifongiques : Kétoconazole, Voriconazole	Antituberculeux : rifampicine, isoniazide
Inhibiteurs calciques : nifédipine, diltiazem, Vérapamil	Anticonvulsivants : carbamazépine phénytoïne
Antirétroviraux : ritonavir	Millepertuis
Jus de pamplemousse	

c. Monitoring thérapeutique des médicaments immunosuppresseurs :

Le suivi pharmacologique des immunosuppresseurs permet d'éviter un risque de sous et/ou de surdosage thérapeutique. Les recommandations de l'HAS de novembre 2007 portant sur le suivi ambulatoire du patient transplanté rénal [10], précisent la fréquence de suivi des immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit (ciclosporine, tacrolimus, Sirolimus et Évérolimus) :

- Une fois toutes les deux semaines jusqu'à 6 mois

en post-greffe ;

- Puis une fois par mois entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois en post-greffe ;
- Et enfin au-delà d'un an de greffe, le dosage se fera tous les 1 à 4 mois et si besoin.

Pour les autres immunosuppresseurs, les dosages pharmacologiques seront réalisés en cas de nécessité d'adaptation posologique (patient insuffisant rénal ou insuffisant hépatique) ou de risque d'interactions médicamenteuses. La méthode de dosage la plus courante

est la mesure de la concentration résiduelle (C0), c'est-à-dire celle obtenue juste avant l'administration de la dose suivante, pour laquelle des recommandations de concentrations cibles ont été établies. Afin que ce dosage soit interprétable, il est donc nécessaire d'expliquer au patient que son médicament doit être pris exactement 12 heures avant le dosage pharmacologique ^[11].

Le monitoring thérapeutique du mycophénolate mofétil repose sur la mesure du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA). L'aire sous la courbe (AUC) serait un meilleur indicateur de l'efficacité du traitement que le C0, en raison d'une plus faible variation intra- et inter-patient ^[11].

Adhésion au traitement du patient transplanté rénal :

Le taux de mauvaise adhésion thérapeutique aux médicaments immunosuppresseurs en transplantation rénale varie entre 16 et 55 % ^[12]. La mauvaise adhésion chez les patients transplantés rénaux peut avoir des conséquences graves. Elle peut aboutir à des rejets, à la perte du greffon ou parfois au décès du patient ^[13].

La gravité de la situation dépend entre autres du degré de la non-adhésion (retard de prise, oubli de prise, nombre de prises oubliées...), de sa fréquence et de son caractère momentané ou prolongé. L'adhésion médicamenteuse peut être améliorée par des programmes d'éducation thérapeutique (ETP).

Stratégies immunosuppressives :

Compte tenu de la multiplicité des traitements possibles et de leur association, il n'est pas possible de définir de règles absolues. Actuellement, les différentes molécules immunosuppressives disponibles rendent difficiles des propositions consensuelles de stratégies immunosuppressives. Les choix pourront se faire selon plusieurs critères :

- il peut s'agir du risque immunologique, défini par le degré d'incompatibilité HLA, le degré d'immunisation anti HLA ;
 - il s'agit aussi, et de plus en plus, de la qualité du greffon. En cas de greffon non optimal, les traitements potentiellement néphrotoxiques devront être évités ou minimisés ;
 - il peut également s'agir des caractéristiques du receveur, de son ethnie, de son sexe, de son âge, de ses antécédents tumoraux, métaboliques, cardiovasculaires, du risque viral ou même de sa néphropathie initiale.
- Il est possible de diviser le traitement en deux grandes périodes : la période initiale et le traitement de maintenance.

a. Traitement de la période initiale (traitement d'induction) :

Permet d'instaurer une immunosuppression forte au cours des premiers jours de la transplantation où le risque de rejet est le plus élevé. Il consiste à associer des traitements immunosuppresseurs à une induction biologique.

• **Induction biologique** : les molécules utilisées sont les anticorps polyclonaux déplétants (globulines anti-lymphocyte ou anti-thymocytes chez les patients à haut risque immunologique, ou un anticorps monoclonal non déplétant (anti-RIL2).

• **Corticothérapie** : le traitement par corticoïdes a représenté un des premiers traitements immunosuppresseurs. Cependant, en raison de leurs effets indésirables, il a été essayé un arrêt ou une absence complète des stéroïdes. Mais la majorité des méta-analyses montre dans ces cas des résultats discutables ^[14].

• **Inhibiteurs de la synthèse de bases puriques** : Depuis le milieu des années 1990, le mycophénolate mofétil a supplanté très largement l'azathioprine. Il convient cependant de noter que l'utilisation du mycophénolate mofétil n'a pas montré d'amélioration de la survie des greffons ou des patients ^[15].

• **Inhibiteurs de la calcineurine** : L'utilisation relative de la ciclosporine et du tacrolimus est affaire d'école. Une approche scientifique semble être de proposer la prise en compte des risques métaboliques (diabète, ou troubles lipidiques) et le risque immunologique ^[16].

• **Inhibiteur de mTOR** : Malgré les attentes de ce traitement à la phase initiale, plusieurs études publiées montrent une augmentation des effets indésirables ou de l'incidence de rejet ^[17]. Il ne semble donc pas opportun de proposer ce traitement à la phase initiale.

b. Traitement de maintenance :

L'objectif est de prévenir sur le long terme la survenue de rejet avec la plus faible iatrogénie possible. Privilégier la balance bénéfice/risque. La tendance est donc à la minimisation, soit des stéroïdes lorsqu'ils n'ont pas déjà été interrompus, soit des anticalcineurines. Il est également possible de remplacer un anticalcineurine par un inhibiteur de mTOR afin de profiter de l'absence de néphrotoxicité et des propriétés antitumorales de cette nouvelle classe ^[17]. En l'absence de consensus, nous proposons dans le Tableau 7 quelques exemples de protocole d'immunosuppression ^[18].

Tableau 7 : Proposition de protocoles [18].

Protocole	Induction	Maintenance avant adaptation	Maintenance après adaptation	Commentaires
Traitement conventionnel	Anti-CD25 ATG Aucun	Inhibiteur de la calcineurine Inhibiteur de l'IMPDH Stéroïdes	Inhibiteur de la calcineurine Inhibiteur de l'IMPDH Stéroïdes si besoin	Possible sur immunosuppression
Traitement conventionnel sans stéroïdes	Anti-CD25	Inhibiteur de la calcineurine Inhibiteur de l'IMPDH	Inhibiteur de la calcineurine Inhibiteur de l'IMPDH	Possible augmentation de l'incidence de rejet
Introduction secondaire du Sirolimus	ATG	Inhibiteur de la calcineurine Inhibiteur de l'IMPDH Stéroïdes	Arrêt de l'inhibiteur de la calcineurine Inhibiteur de mTOR Inhibiteur de l'IMPDH Stéroïdes	Possible augmentation de l'incidence de rejet

ATG : Globulines antithymocytaires ; IVIg : immunoglobulines intraveineuses ; IMPDH : Inosine monophosphatase déshydrogénase (mycophénolate mofétil) ;

Conclusion :

L'efficacité des associations de traitements immunosuppresseurs a entraîné une diminution de l'incidence du rejet aigu et donc une amélioration des succès de la transplantation à court terme. En revanche, le bénéfice à plus long terme est modeste. En effet, les mécanismes immunologiques qui aboutissent à la destruction chronique du greffon sont moins bien compris, la néphrotoxicité des anticalcineurines, dont l'importance est désormais bien évaluée à long terme, entraîne une perte significative de greffons. Enfin, d'autres effets secondaires des immunosuppresseurs limitent la survie des patients par le biais des complications cardiovasculaires, des infections et des cancers. Un des défis principaux de la communauté de transplantation sera donc d'acquiescer les données permettant d'administrer à chaque receveur la dose et la combinaison appropriée de médicaments immunosuppresseurs, ou l'utilisation de nouvelles molécules.

Date de soumission :

03 Mars 2019

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Alonso A, Oliver J. Causes of death and mortality risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(suppl3): iii8-iii10.
- Hariharan S, McBride MA, Cohen EP. Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplant* 2003; 3: 933-41.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoﬀ-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-90.

- Bruno Moulin, Marie-Noëlle Peraldi, Transplantations d'organes, ECN Néphrologie, 2ème édition, 2005, Chapitre 25, Item 127
- Collège national de pharmacologie médicale, Immunosuppresseurs, <https://pharmacomedicale.org>
- G. Mourad, C. Alméras, S. Delmas et al. Complications infectieuses et néoplasiques après Transplantation rénale. EMC Néphrologie. Paris : Elsevier Masson, 2013.
- G. Mourad, V. Garrigue, J. Bismuth et al. Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale. EMC Néphrologie. 2013. 18-065-D-10
- Bruno Moulin, Marie-Noëlle Peraldi, Transplantations d'organes, ECN Néphrologie, 7ème édition, Chapitre 26, Item 197
- Hibberd P. Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients. Up to date Literature review current through, septembre 2013.
- Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles : suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Paris : HAS, novembre 2007
- Ansermot N. Dosage sanguin d'immunosuppresseurs : mise au point d'une méthode d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Thèse de pharmacie. Genève, 2004.
- Wells H. Promoting adherence in renal transplant patients. *Hospital Pharmacist* 2004; 11: 69-71.
- Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 412-24
- Ponticelli C. Steroid-sparing strategies. *Transplant Proc* 2005;37: 3597-9.
- Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, et al. Mycophenolate mofétil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1973-85
- Webster AC, Woodroﬀe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ* 2005; 331:810.
- Diekmann F, Campistol JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:562-8.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N. Engl J Med* 2004; 351:2715-29.