



traitement anti-rejet en transplantation

Dr. B.BOURGEON, Responsable organes - E.F.G. - Néphrologie - Hôpital Henri MONDOR - CRETEIL

LE REJET D'ORGANES

Le rejet

Est le premier résultat de la réponse immune engendrée par la présence d'antigènes d'histocompatibilité reconnus comme non-soi par les cellules immunocompétentes de l'hôte, en premier lieu les lymphocytes T.

Il existe trois masques différents :

1) **Le rejet hyperaigu**, lié à une immunisation du receveur avant transplantation, notamment dirigée contre les antigènes HLA du greffon. Le cross-match le prévient avec de plus en plus d'efficacité, et il devenu anecdotique.

2) **Le rejet aigu**, survenant dans 30 à 50% des greffes rénales, et dans près de 70% des greffes hépatiques. C'est là que la thérapeutique immunosuppressive prend tout son sens, et confirme toute sa valeur; son action est préventive en premier lieu, curative lorsque l'épisode de rejet est présent. A ces deux finalités thérapeutiques correspondent deux modalités d'administration fondamentalement différentes. Si l'une a pour but d'empêcher la survenue d'un rejet, en diminuant au maximum l'incidence des complications liées à l'immunosuppression, l'autre a pour but de traiter l'épisode, malgré les risques que cela peut comporter. Ces risques seront à chaque fois évalués en transplantation rénale, où la sauvegarde de l'organe est moins impérative qu'en transplantation d'organe vital, où l'on sera moins regardant. Aussi le risque du rejet aigu est non seulement la perte de la fonction de l'organe greffé, mais aussi celui d'une immunosuppression trop forte, quand bien même serait-elle temporaire.

3) **Le rejet chronique**, processus pathologique encore mal défini, et responsable à long terme d'une destruction irréversible du greffon.

Les traitements anti-rejets sont de deux ordres :

1) **Les molécules chimiques**, dont l'action ubiquitaire rend parfois leur utilisation difficile en raison des effets latéraux qu'elles engendrent.

2) **Les anticorps** dirigés contre tout ou partie des lymphocytes ou intervenant dans leur mécanisme d'action, non dénués d'effets secondaires également, et par nature utilisés pendant une brève période.

LES THÉRAPEUTIQUES IMMUNOSUPPRESSIVES CHIMIQUES

L'azathioprine (Imurel®, Imuran®)

Son action préventive est bien répertoriée. Il a été synthétisé en 1961. Son association avec la corticothérapie constitue «l'immunosuppression conventionnelle», la référence des comparaisons ultérieures. Son action curative est quasiment inexistante.

C'est un analogue des bases puriques, nécessitant une transformation hépatique pour son mécanisme d'action principal : la diminution de la synthèse d'ADN en diminuant les réserves cellulaires en bases puriques. D'autres actions ont été répertoriées : altération de la reconnaissance des antigènes de surface, diminution de l'activité NK. Ces mécanismes expliquent les effets secondaires de ce médicament : myélotoxicité, hépatotoxicité, facilitation tumorale, en particulier tumeurs cutanées et sarcome de kaposi, exposition aux infections opportunistes.

L'utilisation clinique est variable, selon le schéma thérapeutique préconisé. En traitement conventionnel, la dose se situe vers 125-150 mg/j en entretien, par voie orale. L'initiation du traitement, au démarrage de la greffe, doit se faire en IV compte-tenu des délais d'action retardés. En cas d'association avec la Ciclosporine et les corticoïdes, en entretien, une posologie de 1 à 1,5 mg/Kg/j est usuelle.

En plus des effets secondaires cités, on peut ajouter : pancréatite, hépatopathie chronique éventuellement cirrhogène; les autres sont beaucoup plus rares (pneumopathie, néphrite, arthrite).

Les corticoïdes (Solupred®, Solumédrol®, Cortancyl®,...)

Leur première utilisation remonte à 1960. Leurs actions sont multiples en transplantation d'organes. L'effet immunosuppresseur porte principalement sur les cellules macrophagiques, en diminuant l'expression de l'IL1 et de l'IL6, ce qui va inhiber la coopération des macrophages avec les lymphocytes T. L'amplification de la réponse immune ne peut avoir lieu. Ils diminuent aussi l'expression des antigènes DR en diminuant la synthèse de γ -interféron. Ils inhibent enfin la production de TNF; cette dernière molécule a de nombreux effets facilitant le phénomène de rejet. De plus, les corticoïdes ont un effet anti-mitotique en agissant sur certains proto-oncogènes. Enfin leur rôle anti-inflammatoire explique leur rapidité d'action dans la composante inflammatoire du rejet de greffe.

Les modalités d'administration, en transplantation, sont soit en intraveineux, en post-opératoire immédiat, et lors du traitement d'un épisode de rejet (fortes doses), soit orales, en préventif.

Les posologies varient, en traitement préventif, de 1 mg/Kg/j initialement à 10 mg/j en moyenne en entretien; certaines équipes préconisent leur arrêt avant 6 mois; en traitement curatif, une dose cumulée, sur une semaine, de 25mg/Kg, est courante. La dose optimale reste de toute façon imprécise, car le dosage est en pratique courante irréalisable.

Les effets secondaires des corticoïdes sont bien connus, et expliquent pour une part que l'on ait été, au fur et à mesure de la progression de l'efficacité des drogues, amené à réduire leur posologie. Cependant, ils gardent toute leur place dans le traitement curatif du rejet.

L'augmentation de l'appétit qui rend compte de l'obésité, le diabète (action sur la néoglucogenèse et l'insulinosensibilité), l'hyperlipidémie, le catabolisme protidique (ostéoporose, amyotrophie, favorisent l'ostéonécrose, le retard de croissance chez l'enfant), la rétention hydrosodée qui participe à l'hypertension artérielle, sont les principaux effets métaboliques.

L'atteinte digestive est classique : ulcères, gastrites. La cataracte, les troubles psychiques (excitation le plus souvent), l'altération des fonctions sexuelles sont possibles.

Le risque infectieux est certainement majoré, en particulier pour les pyogènes, les virus et les parasites.

Certains médicaments inducteurs enzymatiques peuvent rendre compte d'une diminution de l'efficacité des corticoïdes. Nous y reviendrons.

La Ciclosporine (Sandimmun®)

Il s'agit d'un dérivé métabolique cyclique issu d'un micro-organisme, un champignon, d'où son nom. Le champignon est découvert en 1970, mais la molécule n'est essayée qu'en 1978 en essai clinique sur l'homme. Sa mise sur le marché en 1983 a amélioré le pronostic des transplantations d'organes de 10 % chaque année de greffe. Cette molécule a contribué à l'essor des transplantations cardiaques et hépatiques. Plus de 150 000 greffés sont traités avec ce médicament, alors que quelque 250 000 greffes ont été réalisées à ce jour.

Les effets de la Ciclosporine sont tout à fait reconnus actuellement. L'action principale porte sur les lymphocytes T auxiliaires, et leur capacité à synthétiser de l'IL2. Cette cytokine est responsable de la cascade d'activation lymphocytaires, qui, en son absence, ne se fait plus. Il semble aussi que la Ciclosporine inhibe la production du récepteur à l'IL2. Les autres cascades d'activation de la cellule T suppressive non IL2-dépendantes, ne sont pas modifiées. Ce rôle essentiel fait de la ciclosporine l'arme thérapeutique idéale en transplantation, en inhibant les cellules auxiliaires participant au rejet de greffe et en épargnant les cellules suppressives. Les fonctions polynucléaire et macrophagique sont peu altérées, ce qui explique d'une part la moindre fréquence des infections banales avec ce médicament, et d'autre part l'efficacité des associations Ciclosporine, Azathioprine, Corticostéroïdes. La Ciclosporine n'a pas d'effet sur les cellules NK, ni sur les cellules souches médullaires.

L'administration de la Ciclosporine peut se faire en IV, en perfusion lente (toxicité respiratoire du solvant), au démarrage de la transplantation, ou par voie orale, en capsules, actuellement largement utilisées, ou en soluté buvable. Ce dernier, peu maniable, est un corps gras nécessitant l'usage de verre comme contenant, et de lait ou de jus de fruits comme solubilisant : la grande variabilité d'absorption digestive inter-individuelle explique, avec sa faible conviabilité, qu'il ait été abandonné. L'absorption digestive nécessite le concours des sels biliaires.

La posologie est variable, soumise au dosage résiduel, lequel doit être compris entre 100 et 300 ng/ml, selon la technique de dosage, la proximité de la transplantation et l'organe considéré.

Les doses administrées sont très variables selon que l'on utilise une double ou triple thérapie de fond; en règle, à distance de la greffe, la posologie s'équilibre autour de 4 mg/Kg/j, en deux prises, parfois en trois en cas de métabolisme rapide, notamment chez l'enfant.

Une particularité de la Ciclosporine est la fréquence extrême des interactions jouant sur son métabolisme : aussi bien physiologique comme la grossesse, que médicamenteuses. Pour ce point, le transplantateur devra être extrêmement circonspect quant à l'utilisation de nouvelles molécules. Schématiquement, on classe les drogues interagissantes par :

- L'augmentation du taux résiduel de la Ciclosporine : les inhibiteurs du Cyt P450 (imidazole et dérivés), les macrolides (sauf la spiramycine), les inhibiteurs calciques (excepté certaines dihydropyridines) ;

- La diminution des taux de Ciclosporine : activateurs enzymatiques (anticonvulsivants, Rifampicine) ;

- L'augmentation de la néphrotoxicité de la Ciclosporine : AINS, triméthoprime, amphotéricine B, aminoglycosides,...

Les effets secondaires, pour nombreux qu'ils soient, ne doivent pas être considérés comme limitant l'indication thérapeutique de la drogue; en effet, ils sont tous peu ou prou curables.

La néphrotoxicité est le plus important, car représentant un facteur de gêne sur le plan diagnostique en transplantation rénale, sur le plan pronostique en transplantation d'autres organes. Elle est aiguë et réversible avec la diminution de la posologie, ou chronique, pouvant entraîner à long terme une insuffisance rénale irréversible. Divers essais infructueux ont été tentés pour enrayer cette néphrotoxicité.

L'HTA atteint 50% des greffés hépatiques, 80% des greffés rénaux (mais autres causes souvent intriquées), et 90% des greffés cardiaques.

La toxicité neurologique n'apparaît qu'à fortes posologies, cependant elle est favorisée par certains troubles biologiques fréquents en transplantation en particulier rénale : hypomagnésémie, hypocalcémie. Elle diminue le seuil d'excitabilité des neurones, et est ainsi à l'origine d'un tremblement aisément curable en réduisant les doses, ou plus gravement de crises convulsives, exceptionnelles.

L'hypertrichose est esthétiquement gênante, l'hyperplasie gingivale est au mieux prévenue par une hygiène dentaire parfaite.

D'autres complications sont plus rares : hépatiques (élévation des transaminases), endocriniennes (hypercholestérolémie), osseuses (algodystrophie), thrombo-emboliques, infectieuses et tumorales comme tout immunosuppresseur.

Les autres molécules chimiques

Le FK 506

C'est un macrolide, comme la Ciclosporine, mais de structure différente. Son action immunosuppressive a été rapportée dès 1987, et trouvée 10 à 100 fois supérieure à celle de la Ciclosporine pour un mode d'action très voisin. Il est plus hépatotrope que la Ciclosporine, et est moins biodisponible. Mais il ne nécessite pas l'émulsion biliaire pour être absorbé. Son élimination est biliaire. L'association avec la Ciclosporine est contre-indiquée (toxicité hépatique accrue). Les effets secondaires sont voisins de ceux de la Ciclosporine : néphrotoxicité, HTA. En revanche il n'y a ni hirsutisme ni hyperplasie gingivale. Son utilisation dans les rejets de deuxième intention en transplantation hépatique a contribué à l'extension de ses indications. Du fait de son métabolisme, sa place en transplantation hépatique semble toute trouvée.

La Rapamycine

Également de nature macrolide, elle a une analogie structurale avec le FK 506. Cependant les mécanismes d'action sont différents, en n'empêchant pas la synthèse d'IL2. Elle semble inhiber l'activation des cellules B et T. Elle se comporte comme un antagoniste fonctionnel des cytokines.

Aucun essai clinique n'a encore été réalisé chez l'homme. Chez l'animal, elle est plus puissante que le FK 506. En xéno-greffe cependant, son action n'est pas spectaculaire. Il existe une synergie avec le FK 506, et avec la Ciclosporine. C'est un médicament d'avenir.

Le Mycophénolate Mofetil

Dérivé de l'acide mycophénolique, c'est un inhibiteur de la synthèse de novo des purines, beaucoup plus spécifique que l'azathioprine. De ce fait, son action se concentre sur l'inhibition de l'activation des cellules T et B. Un autre avantage est la réversibilité rapide de son action, si bien que la myélotoxicité reste mesurée. Il n'est enfin pas mutagénique. Son métabolisme est essentiellement biliaire. Les effets secondaires, encore incomplètement décrits, les études étant toujours en cours, sont hépatiques, médullaires, gastro-intestinaux, et génériques de toute immunosuppression. La tératogénicité ne saurait être négligée.

Ses indications ne se limitent pas à sa substitution de l'azathioprine. Divers schémas d'association avec les macrolides sont déjà mis en place. Son efficacité certaine, et sa bonne tolérance, lui promettent un bel avenir. Il a été utilisé également avec succès dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes.

La 15-déoxyspergualine

Il s'agit d'un dérivé guanidique dont les mécanismes d'action restent obscurs. Elle a été utilisée dès 1989 au Japon, avec un succès certain, en particulier dans le traitement de la crise de rejet, particulièrement cortico-résistant.

La Mizoribine

C'est un analogue purique efficace dans le traitement de la crise de rejet. Elle est moins toxique que l'azathioprine.

Le Brequinar de sodium

C'est un inhibiteur spécifique de la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Il est en cours d'étude.

LES ANTICORPS IMMUNOMODULATEURS

Les globulines anti-lymphocytaires (SAL)

Elles sont connues depuis 1963. Elles restent en 1995 d'une grande utilité : l'amélioration pronostique est de l'ordre de 10% par rapport à une immunosuppression conventionnelle. Il s'agit d'anticorps produits à partir d'animaux immunisés avec des lymphocytes T, lymphoblastes ou thymocytes humains (cheval, lapin). Il existe donc, malgré les techniques de purification, des molécules contaminantes pouvant entraîner des effets indésirables. Il existe également une hétérogénéité d'action d'un lot à l'autre, selon le même principe de préparation.

L'effet immunosuppresseur est multiple : lymphopénie portant sur les lymphocytes T, par opsonisation et phagocytose; inactivation possible de molécules de surface; induction de cellules T immunosuppressives (qui pourrait rendre compte de la persistance de la diminution de la réponse des cellules T, à distance de l'administration de SAL).

Deux spécialités sont à disposition : Lymphoglobulines® (sérum de cheval), et Thymoglobulines® (sérum de lapin). La surveillance du traitement porte sur le dosage des lymphocytes CD3 ou le test des rosettes E. Les posologies utilisées sont très variables selon l'utilisation en préventif ou en sauvetage, et selon l'immunosuppression associée. En moyenne, 1 ap/10 Kg pour le SAL de cheval, et 1 ap/15-20 Kg pour le SAL de lapin (administration quotidienne). La durée du traitement est également variable, en règle non inférieure à une semaine, et rarement supérieure à deux, le risque étant l'immunisation anti-SAL : maladie sérique. La perfusion est lente, 12 heures la première fois, de préférence en voie centrale, ou FAV.

L'utilisation préventive entre dans le cadre du traitement quadruple-séquentiel, où la Ciclosporine prend le relais du SAL à la fin de la première semaine de transplantation, le sérum étant initialement associé à corticoïdes et azathioprine. L'utilisation curative, en association ou succession aux fortes doses de corticoïdes, entraîne souvent un risque infectieux accru, en particulier viral. Le SAL serait efficace dans 50 à 80% des rejets cortico-résistants.

Les effets secondaires sont : une réaction fébrile initiale très fréquente, souvent perturbante sur le plan diagnostique, quelques réactions anaphylactoïdes sont possibles (hypotension, urticaire...). L'utilisation d'anti-histaminiques est systématique dans certaines équipes. La thrombopénie est fréquente, la leucopénie plus rare, la maladie sérique survient lors



d'administrations prolongées ou répétées. Elle apparaît dans 10% des cas, et impose l'arrêt du traitement. Elle regroupe fièvre, éruption cutanée, arthrite notamment temporo-maxillaire, hématurie traduisant la survenue d'une glomérulonéphrite aiguë; le complément est effondré, ce qui confirme l'impression clinique. L'intensification des corticoïdes mais surtout la plasmaphérèse sont remarquablement efficaces.

A distance, les risques de l'immunosuppression induite par le SAL est une facilitation des infections virales, et de certains lymphomes.

L'OKT 3

Découvert en 1979, il est constitué d'anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le récepteur CD3 des lymphocytes T, à partir de sérum de souris. Son pouvoir immunosuppresseur reste inégalé.

Le mécanisme d'action est le blocage de la transduction, avec internalisation du récepteur CD3 de surface, ce qui rend la cellule incapable de reconnaître l'antigène. Ce blocage est toutefois précédé d'une brève phase d'activation, expliquant le relargage de cytokines à l'origine des effets indésirables de ce traitement. Un deuxième mécanisme d'action est la cytotoxicité contre les cellules T. Elle est immédiate et quasi-totale, mais réversible en moins d'une semaine.

L'utilisation de l'OKT3 ne doit pas dépasser 15 jours. La dose quotidienne est de 5 mg, soit une ampoule. Son efficacité en curatif est d'environ 70 % sur les rejets cortico-résistants. Son efficacité préventive est également démontrée. L'association avec le SAL est déconseillée, ou alors de manière séquentielle, afin de diminuer la toxicité aiguë de l'OKT3.

Les effets secondaires initiaux sont en effet spectaculaires : fièvre intense, douleurs diffuses, méningisme, diarrhée. En règle, ils s'amendent en 48 heures malgré la répétition des injections. Ils pourraient être prévenus par des substances anti-cytokines. Les antipyrétiques ne sont pas dénués d'intérêt. Habituellement une insuffisance rénale aiguë réversible survient. L'œdème pulmonaire est le risque majeur, prévenu par une déplétion hydrosodée préalable.

Le risque infectieux est également majeur, comparable à celui du SAL. Le risque de lymphomes est multiplié au-delà de 15 jours d'administration. L'utilisation concomitante de la Ciclosporine est déconseillée. Enfin le risque biologique de xénosensibilisation est un facteur limitant la reconduction

d'un tel traitement chez un même patient. Ce facteur est d'autant plus limitant que l'immunisation est dirigée contre l'idiotype anti-CD3. L'avenir est aux anticorps chimériques, peu allergènes.

Autres anticorps

Certains sont déjà utilisés ou au stade d'essai clinique contrôlé : anti CD25 (anti-récepteur à l'IL2), de nature chimérique, à titre préventif. Ils sont inefficaces en crise. D'autres anticorps dirigés contre les molécules d'adhésion (anti-ICAM1 par exemple, anti-CD4) sont en cours d'étude. Les anti-cytokines sont au stade expérimental. Enfin les anticorps couplés à une toxine pourraient réaliser une cytotoxicité très spécifique.

LES AUTRES TECHNIQUES

L'irradiation lymphoïde totale

N'est guère employée, devant les difficultés de sa réalisation. Elle pourrait contribuer par un mécanisme obscur, une vraie tolérance chez l'homme.

La photochimiothérapie extra-corporelle

consiste à irradier par des rayons UV, ex vivo, les lymphocytes du receveur, préalablement sensibilisés par le Psoralène. Les cellules sont ensuite restituées au patient. L'immunosuppression ainsi induite relèverait d'altérations structurelles conduisant à une altération fonctionnelle, et secondairement d'un mécanisme conceptuel de type "vaccination T" : mise en évidence de cellules auto-réactives anti-idiotypiques. Une étude coopérative est en cours en Ile-de-France. L'efficacité de cette technique a été démontrée en greffe cardiaque, en préventif et curatif.

CONCLUSION

L'amélioration des résultats des allogreffes repose sur deux approches différentes :

- Utilisation de puissants immunosuppresseurs pharmacologiques, d'action relativement non spécifique ;
- Utilisation de molécules immunologiques spécifiques.

On pourrait très bien imaginer dans un futur proche une immunosuppression à la carte, devant la multiplicité des drogues bientôt à disposition.