

Actualités sur les immunosuppresseurs en transplantation rénale

Pr. C. LEGENDRE, Service de Néphrologie, Hôpital Saint-Louis - PARIS 10^e

Les résultats de la transplantation rénale se sont considérablement améliorés au cours des vingt dernières années. La survie du patient à un an est désormais globalement supérieure à 95 % tandis que la survie du greffon se situe aux alentours de 90 %. Cette amélioration des résultats est la conséquence d'une part, de l'introduction de nouveaux médicaments immunosuppresseurs et d'autre part, d'une meilleure prévention des complications infectieuses en particulier virales. Nous envisagerons successivement les caractéristiques des nouveaux immunosuppresseurs, le difficile problème de leur association et de leur tolérance à long terme et enfin quelques mots sur les politiques de diminution délibérée de l'immunosuppression.

Nous insisterons plus particulièrement sur 3 nouveaux immunosuppresseurs, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil et les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine 2.

- Le **Tacrolimus** ou Prograf[®] est comme la cyclosporine A, un inhibiteur de la calcineurine qui entraîne une diminution de la synthèse de cytokines et en particulier de l'interleukine-2. Elle interagit avec une protéine porteuse la FKBP qu'elle partage avec un autre immunosuppresseur, le sirolimus. Sa puissance immunosuppressive est probablement légèrement supérieure à celle de la cyclosporine A. Elle présente surtout l'avantage de posséder des propriétés

pharmacocinétiques qui lui confèrent une moindre variabilité intra - et inter-individuelle et donc une meilleure corrélation entre les taux résiduels et les événements cliniques (rejet ou toxicité). Son profil de tolérance est partiellement différent de celui de la cyclosporine A : autant de néphrotoxicité, moins d'hyperplasie gingivale ou d'hirsutisme mais jusqu'à 20 % de diabète sucré.

- Le **mycophénolate mofétil** ou Cellcept[®] est comme l'azathioprine ou Imurel[®] un médicament destiné à limiter la prolifération cellulaire. Il agit en inhibant de manière non compétitive et réversible une enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques, l'IMPDH. Cette voie de synthèse prédomine dans les lymphocytes. Son absorption est quasi complète et son élimination double, biliaire et rénale. Il n'y a pas d'adaptation posologique en dehors de celles dues à des effets secondaires. Les effets secondaires sont essentiellement digestifs à type de nausées, ballonnements, douleurs abdominales ou diarrhée et hématologiques à type de leucopénie. Le mycophénolate mofétil en association avec la cyclosporine A et les stéroïdes permet une diminution de moitié de l'incidence du rejet aigu par rapport à l'azathioprine.
- Les **anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2** sont des anticorps murins qui comportent une partie humaine plus ou moins importante. Ils sont dirigés contre

la partie α du récepteur de l'interleukine-2 qui est exprimée principalement sur les lymphocytes T activés. Ces anticorps sont au nombre de 2 : le basiliximab ou Simulect® et le daclizumab ou Zenapax®. Leur demi-vie est longue et leur tolérance excellente. Ils sont utilisés en traitement d'induction en association avec une bi ou trithérapie. Ils permettent de diminuer l'incidence du rejet aigu sans entraîner d'augmentation des infections ni des syndromes lymphoprolifératifs.

La mise à disposition de ces nouvelles molécules pose plusieurs problèmes.

- En premier lieu celui de leur *association*. De nombreuses combinaisons sont actuellement à l'étude pour définir le protocole à la fois le plus efficace en terme de prévention du rejet aigu, le mieux toléré et enfin le moins coûteux. Faut-il utiliser l'association de plusieurs médicaments à dose faible pour conserver l'efficacité tout en limitant les effets secondaires ? Faut-il au contraire après une phase initiale arrêter un immunosuppresseur et si oui, lequel ? quoiqu'il en soit, il est probable que l'allègement du traitement immunosuppresseur et donc la diminution des effets secondaires soit un facteur de meilleure compliance. En revanche, une sous immunosuppression chronique fait le lit du rejet chronique qui peut se développer relativement lentement mais de manière irréversible.

De nombreux protocoles s'orientent à l'heure actuelle vers un arrêt des *stéroïdes* voire une non-introduction de ces derniers. Il importe de savoir que cet arrêt n'est pas possible chez tous les patients car un certain nombre va développer un rejet aigu. La principale difficulté à l'heure actuelle est qu'il est quasiment impossible de prédire chez quel patient un arrêt est possible ou non.

Une autre tendance consiste à limiter la néphrotoxicité des *anticalcineurine* au long cours en en limitant la dose voire en les arrêtant. Il semble que là encore, l'arrêt des anticalcineurines implique un risque de survenue de rejet aigu non négligeable et non prédictible à l'échelon individuel.

Enfin, se pose de plus en plus le problème des *traitements d'induction*. Faut-il continuer à les utiliser et chez qui ? Peuvent-ils être remplacés par les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine-2 et dans quelles conditions ?

On insiste enfin de plus en plus sur les *complications métaboliques* observées à long terme chez les patients transplantés rénaux : diabète sucré, dyslipidémie. Ces complications métaboliques favorisent la survenue de l'athérosclérose qui est le principal facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire à l'heure actuelle chez les patients transplantés. Cette prise de conscience de la part des médecins transplantateurs impose une meilleure prise en charge de ces complications qui jouent en outre un rôle sur la part non-immunologique du rejet chronique. Il faut également insister sur le fait que le poids de l'immunosuppression favorise la survenue à long terme de cancers.

CONCLUSION

L'amélioration des résultats observés à court terme chez les patients transplantés rénaux ne doit pas occulter les risques à long terme. Il importe donc de modifier progressivement nos pratiques immunosuppressives pour conserver le bénéfice immunologique tout en limitant à plus long terme le risque des complications métaboliques et tumorales.