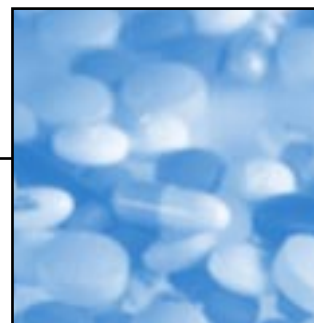


Guide pratique des traitements immunosuppresseurs destiné aux infirmières

Caroline PICHON



Dans le service de Néphrologie, 40 transplantations rénales sont réalisées annuellement. Les soins pré et post-opératoires sont assurés par le personnel de l'unité avec notamment l'administration et la surveillance des traitements immunosuppresseurs (indispensables à la survie du greffon).

Ce travail est né d'un constat qui peut se résumer en 4 faits :

- Avec la palette thérapeutique mise sur le marché (certains traitements correspondent à des drogues dont les classes sont connues mais d'autres présentent des propriétés pharmacologiques totalement nouvelles).
- Avec l'obligation de se tenir informé et d'informer le patient (articles 10 et 32 du décret n° 93 221 relatif aux règles professionnelles).
- Avec la réduction du temps de travail qui a entraîné la diminution du temps de chevauchement des équipes.
- Avec la pénurie du personnel soignant.

Ces 4 points m'ont amené à formuler la problématique suivante : « comment un IDE affecté dans le service de néphrologie peut-il administrer un traitement immunosuppresseur en toute sécurité pour le patient (en ayant une parfaite connaissance du traitement : le mode d'action, le mode d'administration, les effets secondaires, la surveillance, la conservation...) ».

Pour essayer d'apporter une aide à l'équipe, il m'a paru important de :

- Lister les différents traitements immunosuppresseurs utilisés dans le service pour la transplantation rénale.
- Écrire une fiche thérapeutique pour chaque drogue.
- Regrouper ces différentes fiches dans un classeur.

Ces moyens mis en place vont permettre d'atteindre l'objectif de ce travail qui est « chaque IDE affecté dans le service pourra trouver rapidement toutes les informations fiables concernant les différents traitements immunosuppresseurs administrés au patient transplanté rénal ».

Mais ce travail présente des limites :

- La liste des traitements immunosuppresseurs n'est pas exhaustive car sont répertoriées uniquement les drogues avec Autorisation de Mise sur le Marché, utilisées dans le service pour la transplantation rénale chez l'adulte.
- La complexité de l'immunité.
- L'absence d'IDE volontaire pour travailler sur ce thème. Mais, comment pouvons-nous à l'heure actuelle, avec les difficultés que nous rencontrons tous dans les hôpitaux, demander encore plus de travail au personnel ? Mais, n'est-ce pas le rôle du cadre de mettre en place des moyens pour faciliter leur pratique quotidienne ?

Le travail se divise en deux parties. Tout d'abord, sont énoncées des généralités sur le déclenchement d'un rejet et l'objectif d'un traitement immunosuppresseur. Puis, dans la seconde partie, une thérapeutique est présentée selon les critères d'une fiche de médicaments.

I. GÉNÉRALITES

A - RAPPEL SUR L'IMMUNITÉ

1 - Définition

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme pluricellulaire de :

- Maintenir la cohérence des cellules et des tissus qui le constituent
- Assurer son intégrité en éliminant ses propres constituants altérés ainsi que les substances étrangères et les agents infectieux auxquels il est exposé.

Donc l'être humain est armé :

- Pour reconnaître comme étranger tout allogreffe implanté dans son organisme
- Pour déclencher contre lui un conflit immunologique qui tend à aboutir au rejet du greffon.

Ce conflit met en jeu deux protagonistes : d'une part, les structures antigéniques du greffon et d'autre part les cellules immunocompétentes de l'hôte.

2 - mécanisme de déclenchement d'un rejet

L'histoire du rejet débute à la revascularisation du greffon ; en effet, l'allogreffe est porteuse d'antigènes qui sont reconnus comme « non soi » et vont déclencher la mise en place des réactions immunitaires qui vont aboutir au rejet de greffe. La reconnaissance des alloantigènes des cellules dendritiques par les récepteurs spécifiques des lymphocytes T induit des signaux successifs et coordonnés conduisant à la prolifération clonale des lymphocytes T alloréactifs activés.

Schématiquement, lors du rejet de greffe, l'activation et la prolifération des lymphocytes T alloréactifs nécessitent l'association de 4 signaux :

Signal 1

La cellule présentatrice de l'antigène, va comme son nom l'indique, présenter l'antigène au récepteur des lymphocytes T et ceci va entraîner l'activation du récepteur des lymphocytes T.

L'activation du récepteur des lymphocytes T déclenche le 1er signal qui est par différents phénomènes complexes dépendant du calcium et dépendant de la calcineurine. Ce 1^{er} signal permet le passage de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire.

Signal 2

L'activation de la calcineurine entraîne la transcription des gènes des cytokines(I) et notamment de l'interleukine 2(2) (IL2). Le 2^{ème} signal repose sur l'activation de la calcineurine et sur celle d'autres facteurs transcriptionnels (tels que NFAT ; NF et AP1), c'est-à-dire, qu'il repose sur l'activation des molécules de co-stimulation. Ce signal 2 est induit par la liaison de molécules complémentaires dites de co-stimulation (telles que CD40 ; B7-1; B7-2; B7-2; B7-H, CD28...).

Le signal 2 de co-stimulation est indépendant du calcium mais dépendant du CD28 et dépendant des MAP kinases (enzymes cellulaires).

L'association du signal 1 d'activation du récepteur T et du signal 2 de co-stimulation permet la synthèse de l'interleukine 2 (protéine d'activation lymphocytaire).

Signal 3

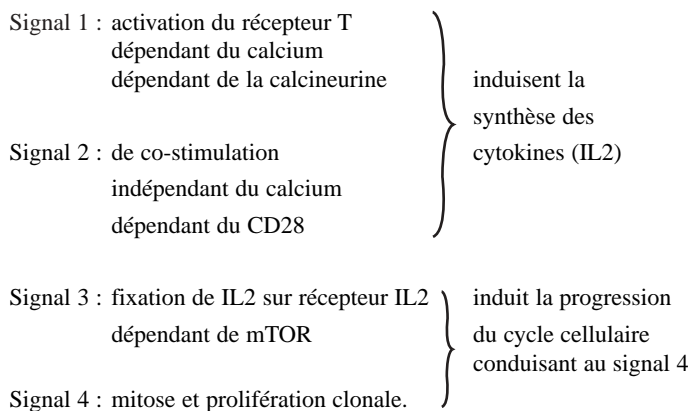
La fixation de l'interleukine 2 de façon autocrine(3) ou paracrine(4) sur son récepteur (RIL2 ou CD25) est à l'origine du 3^{ème} signal qui aboutit à la progression du cycle cellulaire. Une des protéines impliquées dans la cascade de ce signal est la protéine mTOR (mammalian Target of Rapamycine).

Ce 3^{ème} signal permet le passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. Il est dépendant de mTOR.

Signal 4

La progression du cycle cellulaire conduit à la mitose (phase M) et à la prolifération clonale des lymphocytes T. La mitose nécessite une duplication et une synthèse d'acides nucléiques à partir de bases puriques ou pyrimidiques.

En résumé



La connaissance de ces 4 signaux va permettre au personnel soignant de mieux comprendre la nécessité d'administrer plusieurs immunosuppresseurs aux patients transplantés rénaux.

B - TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Avant d'aborder l'objectif du traitement immunosuppresseur, il m'a paru intéressant de préciser la définition du médicament.

1 - Définition d'un médicament

La définition légale du médicament est :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Extrait de l'article 1511 du Code de la Santé Publique.

Un médicament est donc un produit qui a pour but de guérir ou de prévenir les maladies.

2 - Objectif du traitement immunosuppresseur

L'objectif de ce traitement est de diminuer les défenses immunitaires de l'organisme afin d'éviter les phénomènes de rejet.

Les agents immunosuppresseurs inhibent la prolifération des lymphocytes en cas de stimulation des mécanismes immunitaires.

Ils sont indiqués non seulement pour la prévention du rejet mais également pour le traitement du rejet après transplantation. En effet, il faut distinguer trois types de traitement immunosuppresseur.

- Le traitement d'induction : prescrit sur une courte période pour empêcher la survenue de rejet aigu en post-transplantation.
- Le traitement d'entretien : prescrit durant toute la durée de la transplantation, à titre préventif de survenue de rejet.
- Le traitement anti-rejet prescrit lorsque le diagnostic de rejet aigu est posé.

3 - Les classes des immunosuppresseurs

A l'heure actuelle, nous pouvons distinguer 5 classes :

Les inhibiteurs de la calcineurine :

- Néoral®
- Sandimum®
- Prograf®

Les inhibiteurs des bases puriques :

- Imurel®,
- Cell-Cept®

Les inhibiteurs de la mTOR :

- Rapamune®

Les anticorps poly et monoclonaux :

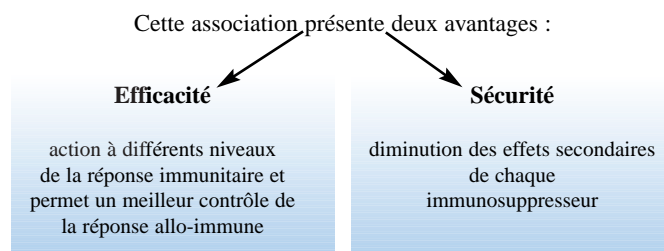
- | | |
|--------------------------|----------------------------|
| • Thymoglobulines® | } anticorps
polyclonaux |
| • Lymphoglobulines® | |
| • Simulect® (chimérique) | } anticorps monoclonaux |
| • OKT3® (murin) | |
| • Zénapax® (humanisé) | |

Les anti-inflammatoires :

- Corticoïdes

4 - Mode d'action des immunosuppresseurs

Le traitement immunosuppresseur comprend le plus souvent l'association de plusieurs drogues aux mécanismes différents et complémentaires.



Le traitement immunosuppresseur peut se résumer en une association de plusieurs drogues afin de bloquer la cascade immunologique.

Les 4 signaux	Caractéristique des signaux	Mécanisme d'action
Signal 1	activation du récepteur T dépendant du calcium dépendant de la calcineurine	inhibiteurs de la calcineurine immunosuppresseur en cours
Signal 2	de co-stimulation indépendant du calcium, dépendant du CD28	immunosuppresseur en cours d'essai, pas d'AMM corticoïdes
Signal 3	fixation de l'IL2 sur RIL2	Anticorps monoclonaux chimérique inhibiteurs de la mTOR
Signal 4	passage du cycle en mitose synthèse d'acides nucléiques à partir de bases puriques ou pyrimidiques	inhibiteurs des bases puriques corticoïdes (effet anti-prolifératif)

Dans ce tableau, nous constatons qu'une classe thérapeutique est absente alors qu'elle est souvent utilisée : le SAL.

En effet, il intervient bien en amont des 4 signaux car c'est un « killer » c'est-à-dire qu'il tue toutes les cellules.

Il en est de même pour les corticoïdes car ils n'agissent pas uniquement sur les lymphocytes.

L'exposé ne pourrait pas être complet sans aborder très brièvement un peu d'histoire.

5 - Historique

- 1950** : Germuth indique que la cortisone est pourvue de propriétés immunosuppressives. 1955 : l'effet immunosuppresseur des sérums antilymphocytes est découvert.
- 1958** : R. Schwartz montre que la 6 Mercaptopurine (6 MP) et son dérivé imidazole (Imurel) peuvent supprimer la sécrétion d'anticorps contre le sérum albumine bovine. C'est la découverte du 1^{er} immunosuppresseur cliniquement maniable.
- 1960** : Action des corticostéroïdes est montrée dans les crises de rejet.
- 1972** : J.F. Borel découvre que la ciclosporine A a une activité immunosuppressive puissante et sans effet cystostatique associé. L'A.M.M. est accordée à la ciclosporine pour la transplantation rénale en France en 1984.
- 1984** : Tacrolimus (FK506) Prograf® a été isolé à partir d'un champignon.
- 1996** : Mise sur le marché d'une autre formulation en microémulsion de la ciclosporine : le Néoral.
Le 27 septembre 1996, mise sur le marché du Cell Cept®
- 1999** : Mise sur le marché du Simulect®.

2001 : (le 13 mars) Rapamune, 1^{er} inhibiteur de la mTOR, a obtenu son A.M.M. en coprescription pendant 3 mois avec la ciclosporine®.

II – PRÉSENTATION D'UNE FICHE DE MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Dans le classeur sont inventoriées les fiches de tous les traitements immunosuppresseurs utilisés dans le service pour la transplantation rénale.

A savoir :

- le sérum anti-lymphocytaire (lymphoglobuline®, Thymoglobuline®)
- le Simulect® ,
- le Néoral®,
- le Prograf®,
- les corticoïdes
- l'Imurel®
- le Cell-Cept®,
- la Rapamune® qui est présentée ci-dessous.

Le choix s'est porté sur ce médicament, car c'est le dernier immunosuppresseur mis sur le marché.

LES INHIBITEURS DE LA MTOR RAPAMUNE® (SIROLIMUS)

Présentation	Flacon de 60 ml avec seringue doseuse : 1 mg/ml Comprimé à 1 mg sous plaquette thermoformée (couleur blanche) Comprimé à 2 mg sous plaquette thermoformée (couleur jaune)
Conservation	Solution buvable (flacon) + 2°C < température < 8°C au réfrigérateur Mais pour une DUREE COURTE < 24 heures, les flacons + sachets peuvent être conservés à température < 25°C. Comprimés : conservés à température ambiante dans pharmacie, fermée à clé.) Quelque soit la présentation : à conserver dans le conditionnement <u>d'origine à l'abri de la lumière</u>
Propriétés pharmacologiques	La Rapamune®, en inhibant mTOR, inhibe l'action de l'interleukine 2 entre autres sur les lymphocytes T activés La Rapamune® inhibe la prolifération des lymphocytes T activés en les bloquant au stade G1
Posologie	Elle est toujours prescrite par le médecin mais elle est de l'ordre de : 15 mg/j traitement d'induction pendant 2 jours 10 mg/j La posologie est à adapter en fonction des résultats du taux résiduel effectué à une semaine (4 à 12 mg/ml si 2 IS et 12 à 20 mg/ml au-delà des 3 mois)
Précautions d'administration	Rapamune® doit être pris soit toujours avec de la nourriture , soit toujours sans nourriture (d'où l'intérêt de bien déterminer le mode de prise avec le patient avant la première administration) Pour la solution buvable Diluer dans un verre en plastique ou en verre uniquement contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange, la dose de la Rapamune® (uniquement ces 2 boissons qui peuvent être utilisées de façon interchangeable). Agiter vigoureusement et le boire immédiatement. Remplir de nouveau le verre avec un volume d'eau ou de jus d'orange d'au moins 120 ml. Agiter de nouveau, et boire immédiatement. Ne pas utiliser le jus de pamplemousse (il modifie le métabolisme impliquant le CYP3A4) Pour les comprimés Toutes les boissons sont autorisées SAUF JUS DE PAMPLEMOUSSE)
Pharmacocinétique	Après administration, la Rapamune® est rapidement absorbée, le pic de concentration est atteint en 2 heures
Effets secondaires	Les signes en caractères gras sont fréquents (> ou = 10 %) Troubles généraux : lymphocèle cicatrisation anormale oedème infections fongiques, virales et bactériennes herpès sepsis Troubles cardiaques : tachycardie Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales diarrhée stomatite Troubles circulatoires, sanguins et lymphatiques : anémie thrombocytopénie

	<p>leucopénie purpura thrombotique syndrome hémolytique et urémique lymphome Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie hypertriglycéridémie hyperlipidémie hypokaliémie élévation des LDH Troubles musculo-squelettiques : arthralgie nécrose osseuse Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux: épistaxis pneumonie Troubles cutanés et lésions sous-cutanées : Acné éruption cutanée Troubles rénaux et urinaires : infections urinaires pyélonéphrite</p>
Contre Indications	<p>Hypersensibilité au sirolimus et/ou à l'un des excipients Grossesse : Rapamune® ne doit être utilisée à moins d'une réelle nécessité. Une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Rapamune® et pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement. Allaitement : Rapamune® pouvant entraîner des effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.</p>
Interactions médicamenteuses	<p>Les inhibiteurs du CYP3A4, c'est-à-dire ceux qui vont réduire le métabolisme du Sirolimus et de ce fait augmenter les concentrations sanguines du médicament. Parmi les inhibiteurs : Ciclosporine® Antifongique Macrolides Diltiazam (Bitildiem®) Bloqueurs des canaux calciques Les inducteurs du CYP3A4 qui ont l'effet inverse : Rifampicine Anticonvulsivants Millepertuis (certaines tisanes) Rifabutine</p>
Précautions particulières	<p>Rapamune® est à prendre 4 heures après la Ciclosporine® en cas de co-administration. Pas de co-prescription supérieure à 3 mois car cela potentialise la toxicité rénale L'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé. Cf précautions d'administration</p>
Surveillance	<p>- de l'efficacité du traitement * clinique : poids, présence d'œdème, diurèse * biologique : sur prescription médicale, dosage du médicament dans le sang, créatinine - de l'innocuité du traitement cf. : effets secondaires (observer le malade : allergie) dosage du cholestérol et triglycérides NFS.</p>
Conseils pour la sortie	<p>Délivrance du médicament : la Rapamune® est délivrée sur une ordonnance nominative à la pharmacie de l'hôpital</p>

EN CONCLUSION

Ce travail a permis tout d'abord de clarifier le mode d'action des différents immunosuppresseurs lors de transplantations rénales, puis de décliner toutes les thérapeutiques de cette famille administrées dans le service selon la même présentation (pour une plus grande facilité d'utilisation).

Afin de répondre à des critères de qualité, ce classeur n'a pas été mis en place à ce jour dans le service car il n'a pas été validé par le Néphrologue responsable de la transplantation rénale.

Je tiens à remercier le Dr ALLOT et le Dr SZELAG pour m'avoir consacré du temps et prêté de la documentation ainsi que les différents laboratoires.

GLOSSAIRE

- (1) Cytokine : groupe de molécules produites par les leucocytes et qui sont impliquées dans la transmission des signaux entre les cellules du système immunitaire.
- (2) Interleukine 2 : cytokine sécrétée à l'extérieur des cellules et qui peut agir selon un mode autocrine ou paracrine.
- (3) Mode autocrine : les cytokines agissent sur le même type de cellules que celles qui les produisent.
- (4) Mode paracrine : les cytokines agissent sur des cellules différentes de celles qui les produisent.

Caroline PICHON
Cadre de santé
Service de néphrologie
Centre hospitalier
LIMOGES