

## LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

### ■ Professeur

Dominique Durand

Service de  
Néphrologie

Hôpital de  
Rangueil  
Toulouse

# LE POINT SUR L'IMMUNODÉPRESSION EN TRANSPLANTATION

La réaction entre donneur et receveur, dite allo-immune comporte plusieurs acteurs.

1/ Les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) jouent un rôle prépondérant : ils permettent la reconnaissance immune mais sont aussi la cible des effecteurs lymphocytaires activés.

Parmi les produits des gènes du CMH, 2 classes d'antigènes sont en cause :

- Les antigènes de classe I notamment A et B sont présents sur toutes les cellules nucléées.
- Les antigènes de classe II notamment DR exprimés sur les lymphocytes B et les lymphocytes T activés.

2/ Les cellules dendritiques et les macrophages sont les cellules présentatrices de l'antigène, origine de la réponse allo-immune.

Les lymphocytes auxiliaires CD4+ (Helper) reconnaissent les antigènes de classe II, s'activent et secrètent les lymphokines nécessaires à leur propre croissance mais aussi à l'activation et à la multiplication des autres cellules impliquées dans la réaction de rejet notamment les lymphocytes T8, cytotoxiques, les cellules NK (Natural Killer) et certains lymphocytes B. De nombreuses cytokines sont en cause en particulier l'interleukine II, l'interferon alpha et le TNF beta.

### MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES



3/ Au niveau du greffon, les antigènes de classe I sont la cible de la réponse endothéliale et cellulaire.

4/ Le "rejet de greffe" peut être aigu dans les premiers mois après la transplantation. Il se caractérise par des lésions vasculaires, initialement endothéliales et surtout par l'envahissement du tissu interstitiel par les cellules immunologiquement compétentes.

Le rejet cellulaire, le plus fréquent associe un infiltrat cellulaire comportant notamment lymphocytes T8 et macrophages à des lésions de type inflammatoire avec œdème interstitiel et lésions tubulaires.

Le rejet vasculaire beaucoup plus rare est caractérisé par la présence de thrombi intravasculaires et intra-glomérulaires. Il est la conséquence de la présence d'allo-anticorps non détectés par l'épreuve du cross match préalable à la greffe.

5/ Des lésions de "rejet chronique" peuvent s'installer à plus long cours : le passage à la chronicité des lésions de rejet aigu et la persistance d'une activité allo-immune sont responsables de lésions de fibrose interstitielle et surtout vasculaire à type d'artériopathie proliférante. Ces lésions sont aussi la conséquence de facteurs non immunologiques définissant la "maladie chronique du transplant".

Deux mesures thérapeutiques permettent de prévenir et de traiter la réaction de rejet :

- (1) les immunodépresseurs essentiellement orientés vers la réponse cellulaire lymphocytaire,
- (2) le choix du meilleur couple donneur/receveur en recherchant la meilleure compatibilité dans le système HLA. Elles sont complétées par le traitement des autres facteurs susceptibles de léser le transplant.



# LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

## PROTOCOLES D'IMMUNODEPRESSION

Les protocoles d'immunodépression sont variables en fonction du stade de la transplantation.

Ils comportent le plus souvent l'association de plusieurs drogues.

Le protocole le plus utilisé associe une trithérapie par corticoïdes, azathioprine et cyclosporine :

- Les corticoïdes sont anti-inflammatoires, inhibent la prolifération cellulaire T et la transcription de certaines cytokines. Ils sont administrés à la dose initiale de 1mg/kg suivie d'une décroissance rapide, par exemple, 0.2 mg/kg à partir du 3<sup>ème</sup> mois. Parmi les effets secondaires connus par ailleurs, l'ostéonécrose des têtes fémorales est particulièrement fréquente.
- L'azathioprine (Imurel®), inhibiteur compétitif de la synthèse des bases puriques s'oppose à la prolifération cellulaire T. Il est prescrit à la dose de 2 à 3 mg/kg. Il peut entraîner des accidents de leucopénie. Son association à l'allopurinol (Zyloric®) est contre indiquée.
- La ciclosporine (Néoral®) est systématiquement associée en raison de l'importance de son effet immunodépresseur et le caractère relativement spécifique de son action : elle agit sur la transmission intracellulaire du signal nécessaire à la synthèse du récepteur de l'IL2.

La pharmacocinétique de la cyclosporine est variable, nécessitant la surveillance régulière du taux sérique. La dose habituelle est de 3 à 5 mg/kg.

Les effets secondaires sont nombreux : hypertrophie gingivale, hirsutisme et tremblements. Surtout la cyclosporine est néphrotoxique et induit une hypertension artérielle, plus précisément la cyclosporine entraîne une "vasculopathie" difficile à distinguer des lésions artériolaires du rejet chronique.

- Les anticorps antilymphocytaires : ils peuvent être polyclonaux, par exemple antithymocytes utilisés à la phase initiale de la transplantation ou monoclonaux comme l'OKT3 et les anticorps contre le récepteur de l'IL2. Ils sont utilisés dans les protocoles d'induction ou pour le traitement du rejet aigu.
- Le tacrolimus (Prograf®) a une action proche de celle de la cyclosporine.
- Le mycophénolate mofetil (Cellcept®) est comme l'azathioprine un antimétabolite. Son action est plus puissante et s'associe à un effet antiprolifératif, intéressant dans le rejet chronique.
- La rapamicine (Rapamune®) agit en bloquant les cellules T après leur liaison avec le récepteur ; elle n'est pas toxique pour le rein.

Ces médicaments, associés à forte dose à la phase initiale de la transplantation, doivent être poursuivis tout au long de la vie de la greffe à dose réduite.

En cas de rejet aigu, les corticoïdes sont administrés sous forme de bolus de 5 à 10 mg/kg pendant 3 jours puis réduits progressivement.

Le problème est d'administrer pour un patient donné la "dose idéale"

d'immunodépression suffisante pour une bonne tolérance de la greffe, mais minimale pour diminuer les complications de l'immunodépression. En l'absence de critères quantitatifs permettant d'évaluer l'état d'immunodépression " du receveur ", ce problème reste encore mal résolu.

## II COMPLICATIONS NON SPECIFIQUES DE L'IMMUNODEPRESSION

Les immunodépresseurs diminuent les défenses immunitaires nécessaires à la lutte contre l'infection et le développement de tumeurs.

### 1/ INFECTIONS

Elles sont fréquentes, dans plus de 80 % des cas. Leurs gravités sont corrélées à l'intensité et à la durée de l'immunodépression.

#### A/ Infections bactériennes

Il s'agit d'infections du site opératoire ou d'infections communes dont la fréquence est augmentée chez le transplanté (infections à pneumocoque, à streptocoque) ou d'infections opportunistes : listériose ou tuberculose. Les infections urinaires sont particulièrement fréquentes.

#### B/ Infections fongiques

Les candidoses, en particulier digestives, sont fréquentes. Les aspergilloses sont responsables d'infections précoces et graves en particulier dans la sphère broncho-pulmonaire. Les cryptococcoses sont plus rares et plus tardives parfois responsables d'abcès cérébraux.

#### C/ Autres microorganismes

L'infection à pneumocystis carinii est

# LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



responsable d'une pneumopathie interstitielle grave. Sa fréquence a beaucoup diminué grâce à la prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®).

La toxoplasmose, qu'il s'agisse d'une infection acquise ou d'une réactivation, peut être responsable d'une fièvre isolée ou d'une atteinte du système nerveux central.

## D/ Infections virales

1. L'herpès simplex est particulièrement fréquent au niveau cutanéomuqueux.
2. L'infection à cytomégalovirus (CMV) a une incidence supérieure à 50 %, il peut s'agir d'une réactivation ou d'une primo-infection dans le cas où le virus est apporté par le transplant ou des produits sanguins chez un receveur séronégatif. L'infection à CMV se caractérise par de la fièvre, un syndrome mononucléosique et une virémie. La maladie à CMV associée au tableau précédent une atteinte viscérale notamment pulmonaire, digestive ou hépatique. Le pronostic de ces infections s'est considérablement amélioré grâce aux drogues antivirales spécifiques : le ganciclovir utilisé en traitement préventif ; l'acyclovir éventuellement associé aux immunoglobulines comme traitement préventif chez les receveurs négatifs transplantés avec des donneurs séropositifs.
3. L'infection par le virus d'Epstein Barr peut être redoutable car susceptible d'induire des syndromes lymphoprolifératifs notamment de type B.
4. L'activité des hépatites chroniques B et surtout C est augmentée après transplantation. Une surveillance des constantes

hépatiques et des marqueurs de réplication virale est requise.

5. D'autres virus sont fréquemment retrouvés : le papillomavirus, responsable de verrues en particulier après traitement au long cours par l'azathioprine ; le papovavirus (BK virus) responsable de cystites sévères et de néphropathies interstitielles.

L'apparition d'une fièvre chez le transplanté doit faire rechercher une infection virale grâce aux examens sérologiques, mais surtout, par la mise en évidence du virus dans le sang ou au niveau d'une cible spécifique (poumon par fibrolavage, intestin, foie).

## 2/TUMEURS

La fréquence des tumeurs est très augmentée après transplantation.

Les cancers cutanés sont les plus fréquents. L'incidence est de 50 %, 10 ans après la greffe. Ils ont un caractère agressif et récidivant, notamment en cas de cancer spinocellulaire. Chez le transplanté, le traitement de toute lésion kératosique préneoplasique et une protection solaire spécifique sont indispensables.

Le syndrome de Kaposi a une incidence 500 fois plus grande que dans la population témoin. Les formes cutanées sont accessibles à la chimiothérapie dans 50 % des cas. Parmi les cancers gynécologiques, la fréquence des cancers du périnée et de la vulve est à souligner.

La fréquence de ces tumeurs directement liée à l'importance et à la durée de l'immunodépression, représente un grave problème chez les transplantés de plus de 10 ans et nécessite une politique "agressive" de dépistage régulier et de prévention.

Ainsi le choix d'un traitement immunodépresseur recherche le meilleur équilibre entre son bénéfice, la tolérance du greffon et ses risques notamment infectieux et néoplasiques.

Le développement de nouvelles molécules immunodépresseives et de récents progrès dans la connaissance des mécanismes de tolérance devraient concrétiser des progrès significatifs dans le traitement du rejet de greffe.

**La permanence  
de l'AIRG  
vous accueille  
tous les jeudis  
à la mairie  
du 6<sup>ème</sup> arrondissement  
à Paris,  
place Saint Sulpice,  
de 14H00 à 17H00,  
sauf pendant  
les vacances scolaires  
de la zone C.**

**Tél. :  
01 53 10 89 98**  
**La boîte vocale  
enregistre vos appels  
les autres jours pour  
que notre équipe  
puisse vous répondre  
dans les meilleurs délais.**