

# Immunosuppresseurs.

Dr. Delphine MOREL - Néphrologie C.H. PELLEGRIN - BORDEAUX.

Indispensables au succès des greffes.

## JAMAIS IDENTITÉ TOTALE:

- Sauf jumeaux homozygotes.
- ABO: Toujours compatibilité

A ← A (ou 0)

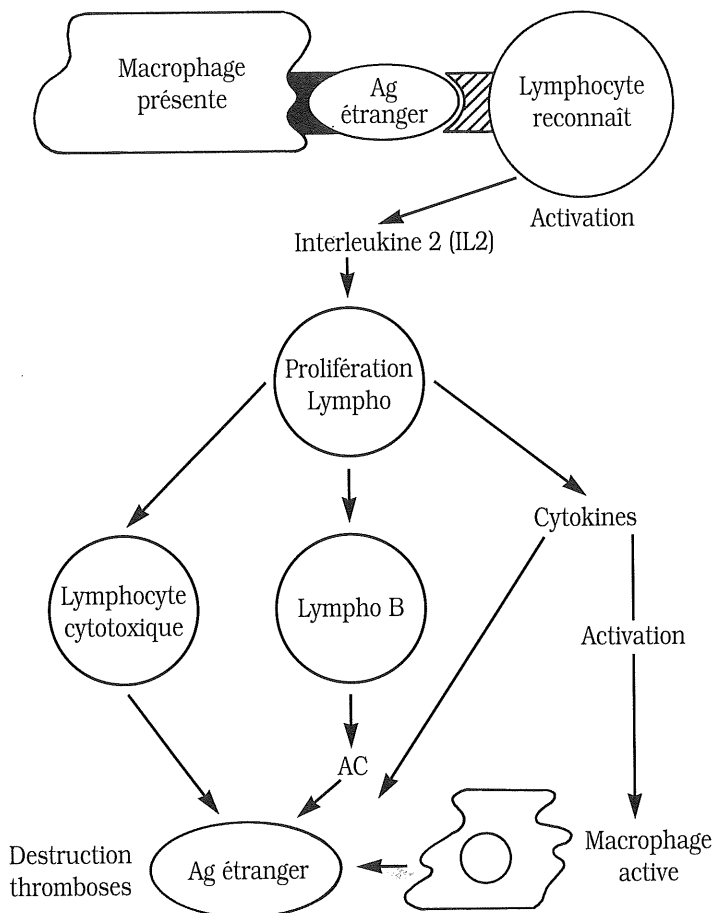
B ← B (ou 0)

0 ← 0

AB ← A, B, AB, 0.

- HLA: 2A, 2B, 2DR

- Privilégier les compatibilités DR.
- Souvent 3 voire 4 incompatibilités.
  - Systèmes mineurs d'histocompatibilité
- non pris en compte.
- mais non négligeables (homme peut donner à une femme)
  - toujours rejet.



## IMUREL = AZATHIOPRINE (1960)

### Mode d'action:

- Analogue de molécules qui constituent le DNA du noyau des cellules.
- Ralentit la prolifération lymphocytaire.
- Empêche le rejet.

### Indication:

- Dès le début de la greffe.

### Inconvénients: Pas spécifique des lymphocytes.

- Empêche la prolifération des autres G Blancs: sensibilité aux infections.
- Aplasie médullaire:
  - Leucopénie
  - Anémie
 Réversibles lors de la diminution des doses.
- Toxicité hépatique à long terme.

## CORTICOIDES (1960)

### Mode d'action:

- Bloquent activation des macrophages
  - Diminution présentation Ag
  - Diminution destruction aspérifque.

### Utilisation:

- Dès l'intervention puis,
- Traitement entretien (5 → 10mg/j - Solupred) sans arrêt:
  - sauf enfant (pour permettre croissance)
  - sauf quelques équipes pour adulte.
- Traitement rejet aigu:
  - Fortes doses: 10mg/kg/j - Intra-veineux
  - 80% bons résultats.

### Effets secondaires:

- Retard cicatrisation
- Aspect cushingoïde
- HTA
- Diabète
- Problèmes osseux: retard croissance ostéoporose.

## CICLOSPORINE (1980)

Progrès considérable.

### Mode d'action:

- Bloque synthèse IL2
- Bonne prévention du rejet:
  - Rein: 10 - 15% d'amélioration
  - Cœur, poumons: les a rendues possibles.

**Prescription :**

- Au long cours
- Selon taux sanguin circulant car métabolisme très variable
  - selon l'individu
  - selon autres traitements ++

**Effets secondaires :** dose - dépendants.

- Néphrotoxicité (greffe cœur-poumons).
- HTA
- Hypertrichose
- Hypertrophie gingivale
- Tremblement
- Diminution défenses organismes = virus.

**FK 506****Mode d'action :**

- Proche Ciclo (bloque IL2)
- Antagoniste avec ciclosporine

**Efficacité :**

- Transplantation hépatique: meilleur que ciclosporine.
- Transplantation rénale et cardiaque comparable à ciclo.

**Effets secondaires :**

- Néphrotoxicité
- Neurotoxicité
- Diabète sucré
- Infections
- Lymphomes.

**Utilisation :**

- Uniquement dans cadre de Protocoles d'évaluation précis.
- Commercialisation prochaine.

**RAPAMYCINE**

- Proche F.K. 506

**Mode d'action :**

- Empêche effet IL2
- Prévient le rejet chronique (+ efficace que ciclosporine)

**Effets secondaires :**

- Beaucoup moins nombreux
- Toxicité cardiaque

**Problème :**

Difficulté à mettre au point une forme orale.

**RS 61 443**

- Proche Imurel
- Beaucoup moins toxique.

**Essais chez l'homme :**

- Traitement entretien
- Traitement des rejets aigus résistants aux corticoïdes. Très bons résultats.

**ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTAIRES**

Polyclonaux = Sérums anti-lymphocytaires.

- Fabriqués par un animal auquel on injecte des lymphocytes humains.
- Capables de détruire ou de bloquer l'action des lymphocytes humains.

**2 problèmes :**

- Intolérance aux protéines animales: maladie sérique (fièvre - arthralgies - glomérulo-néphrite).
- Grande efficacité: risque infectieux +++
  - leucopénie
  - thrombopénie

**Utilisation :** sur une courte période de 10-15 jours.

- Traitement rejet aigu
- Prévention à la phase initiale
- Hyperimmunisés
- Double transplantation
- Tubulopathie → arrêt ciclo (néphrotoxique)
  - et remplacée par AC.

**ANTICORPS MONOCLONAUX**

- 1 seule cible = à bien choisir
- Fabrication = technologie sophistiquée

**- OKT3**

- Dirigé contre la molécule qui permet l'activation du lymphocyte après reconnaissance Ag. ("démarrreur")
- Blocage molécule → absence activation
  - ± destruction

**- Efficacité majeure**

- Prévention phase initiale
- Traitement rejet aigu.

**- Effets secondaires**

- Lors 1<sup>ère</sup> injection:
  - fièvre, frissons, collapsus. (Prévenir: corticoïdes - Atarax - Pas surcharge)
- Infections virales
- Lymphomes: → **Utilisation brève.**

**- AC contre récepteurs de l'IL2**

Efficace = en phase initiale.

Peu efficace dans traitement rejet aigu (trop tard). Peu d'effets secondaires.

**- AC contre molécules d'adhésion**

- AC anti LFA1:
  - en transplantation de moelle.
- AC anti CD 4:
  - tolérance
  - encore stade expérimental.

