

Évolution du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale

Professeur Guy TOUCHARD



HISTORIQUE

L'histoire du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale se déroule maintenant depuis un demi-siècle. Les premières transplantations rénales en 1952 ont été tentées en l'absence de tout traitement immunosuppresseur et se sont soldées par des échecs précoces avec arrêt de fonction du greffon et décès du patient. Les réussites en l'absence de traitement immunosuppresseur sont obtenues en 1954 et 1955 aux USA et en France pour des transplantations rénales effectuées entre jumeaux homozygotes, soulignant le fait qu'en l'absence d'immunosuppression le succès ne peut être obtenu qu'avec une identité parfaite entre le donneur et le receveur. L'origine immunitaire du rejet pressentie depuis longtemps est à la base de traitement immunosuppresseur appliqué après les échecs de la transplantation « contre nature ». De 1958 aux premières années 60, l'immunosuppression consiste en une irradiation totale suivie d'une greffe de moelle du donneur d'organes : le greffon est « toléré » mais le patient décède le plus souvent des conséquences d'une immunosuppression trop lourde. Quelques succès sont cependant obtenus avec des irradiations totales à doses plus faibles, prouvant que la barrière de la défense immunitaire peut être franchie.

ÉVOLUTION

En 1960, les corticoïdes et la 6-mercaptopurine font leur apparition dans le traitement immunosuppresseur du receveur en association avec l'irradiation.

La mortalité des receveurs est très importante mettant en doute l'intérêt de la transplantation rénale dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale lors d'un premier congrès en 1963 à Washington.

Après 1963, l'amélioration des techniques d'épuration extra-rénale et le développement de l'hémodialyse périodique, l'amélioration des techniques de prélèvement et de conservation des organes, les progrès de l'immunologie clinique dans le maniement des immunosuppresseurs et les tests d'histocompatibilité, l'utilisation du sérum antilymphocytaire associé aux corticoïdes et à l'azathioprine vont permettre une amélioration des résultats tant en terme de survie des greffons que des patients.

Le traitement dit conventionnel consistant en

une induction par le sérum anti-lymphocytaire et l'association azathioprine - corticoïdes permet d'obtenir dans les meilleures séries 50 % de survie du greffon à 10 ans. Les corticoïdes ne sont jamais arrêtés.

A partir de 1980, l'utilisation de la ciclosporine A va permettre d'améliorer la survie de greffons avec une augmentation de 15 % des greffons fonctionnels à 10 ans par rapport au traitement conventionnel et malgré sa néphrotoxicité.

La majorité des patients reçoit le même traitement avec une induction par sérum anti-lymphocytaire et une triple association azathioprine, ciclosporine et corticoïdes.

Certaines équipes commencent à adapter le traitement immunosuppresseur en fonction des caractères propres de chaque receveur.

Ainsi, les patients peuvent se voir proposer un sevrage en corticoïdes, un sevrage en azathioprine voire une monothérapie ciclosporine A, une bithérapie ciclosporine-azathioprine ou une trithérapie ciclosporine-azathioprine corticostéroïdes en traitement d'entretien.

Par la suite, le MMF remplacera l'azathioprine, le tacrolimus pourra remplacer la ciclosporine A, les anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'IL2 pouvant remplacer les anticorps antilymphocytes polyclonaux comme les lymphoglobulines ou les thymoglobulines ou les anticorps monoclonaux comme l'OKT3.

Récemment, les rapamycines sont proposées à la place des anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) pour leur absence de néphrotoxicité. L'arsenal thérapeutique s'est donc enrichi permettant un développement de l'immunosuppression sur mesure en fonction des caractéristiques du receveur et du donneur.

Ainsi, l'induction par anticorps anti-lymphocytes peut être évitée chez les patients âgés, à faible risque immunologique, à risque de répllication virale ou à risque carcinologique.

Les corticostéroïdes peuvent être arrêtés ou évités chez les patients à faible risque immunologique et/ou à très fort risque d'intolérance.

Les anticalcineurines peuvent être arrêtés ou évités pour diminuer ou prévenir la dégradation de la fonction du greffon liée à leur néphrotoxicité particulièrement marquée sur les greffons de donneur âgés.

Il manque actuellement encore au clinicien un

test fonctionnel pour apprécier le degré d'immunosuppression appliqué à chaque patient.

Ce test fonctionnel permettrait d'alléger l'immunosuppression d'entretien sans exposer aux risques de rejet.

Actuellement :

Bien qu'ayant progressé considérablement, les traitements immunosuppresseurs actuels restent cependant imparfaits pour la plupart des patients.

- 1°) L'immunosuppression obtenue est non spécifique d'où les problèmes d'infection et de cancer dont l'incidence est augmentée après transplantation d'organes.
- 2°) La tolérance est rarement obtenue d'où la nécessité d'un traitement immunosuppresseur permanent pendant toute la durée de fonction du greffon et donc à vie pour les transplantations d'organes vitaux. Certains traitements immunosuppresseurs sont capables d'abolir la tolérance induite par l'IL2 (les anticalcineurines par exemple qui bloque la production d'IL2).
- 3°) Les effets secondaires propres à chaque médicament compromettent la qualité des résultats de la transplantation et sont responsables de problèmes de compliance thérapeutique.
- 4°) Enfin, l'immunosuppression reste imparfaite d'où la persistance d'une réaction immunologique dirigée contre le greffon responsable pour une part de sa dysfonction chronique même en l'absence d'épisode clinique de rejet aigu. La prescription des immunosuppresseurs sur des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénomiques est susceptible d'améliorer leur efficacité sans majorer les effets secondaires de façon inacceptable.

CONCLUSION

L'induction d'une tolérance spécifique à l'organe transplanté reste donc un objectif majeur pour la transplantation. La stratégie actuelle avec un traitement d'induction « fort » suivi d'un traitement d'entretien « faible » permet d'obtenir la « presque tolérance » au moins chez les patients à faible risque immunologique.

Professeur Guy TOUCHARD
chef du service de néphrologie,
dialyse et transplantation rénale
Centre hospitalier
3 rue de la Milettrie BP 577
86021 POITIERS CEDEX
Tél : 05 49 44 41 59
Fax 05 49 44 42 36