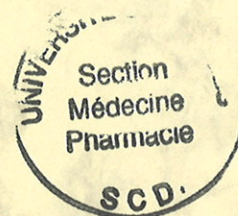


UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2007

THESE N° ~~361~~

3314/1

**HISTORIQUE DES TRAITEMENTS  
MEDICAMENTEUX UTILISES LORS DES  
TRANSPLANTATIONS**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D' ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Présentée et soutenue publiquement le 6 avril 2007 à Limoges*

par



**Simon TARNAUD**

Né le 13 mars 1983 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD.....PRESIDENT  
Madame Dominique CLEDAT, *Maître de conférences*.....JUGE  
Monsieur Jean-françois LAGORCE, *Pharmacien*.....JUGE  
Mademoiselle Isabelle PAILLER, *Pharmacien*.....JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

---

Liste des membres du corps enseignant de la faculté

01/09/2006

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX  
**ASSESEUR :** Madame le Professeur Dominique CHULIA  
**ASSESEUR :** Monsieur Francis COMBY

**PROFESSEURS :**

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE et CHIMIE MINERALE

TROUILLAS Patrick

BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE  
PHARMACEUTIQUE

VIANA Marylène

PHARMACOTECHNIE

VIGNOLES Philippe

BIOMATHEMATIQUES

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé Mme. le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXERAUD

*A Monsieur le Professeur J. BUXERAUD,  
Professeur des universités de Chimie Organique et de  
Chimie Thérapeutique,*

Qui nous fait l'honneur de présider ce jury, et qui par sa disponibilité et ses judicieux conseils nous a permis la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et qu'il soit assuré de notre profond respect.

*A Monsieur J.F. LAGORCE,*

*Docteur en Pharmacie,*

Pour sa gentillesse, ses encouragements, son enseignement  
et pour l'aide apportée lors de la réalisation de cette thèse.

Nous sommes très sensible à l'amitié que vous nous faites  
en acceptant de juger cette thèse.

*A Madame D. CLEDAT,  
Maître de Conférences de Chimie Analytique*

Pour votre disponibilité et vos judicieux conseils durant la réalisation de ce travail, nous vous exprimons tous nos remerciements.

Veillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance.

*A Mademoiselle I. PAILLER,  
Docteur en Pharmacie,*

Nous sommes très sensibles à l'amitié que vous nous faites  
en acceptant de juger cette thèse



*A mes parents,*

Qui ont su me soutenir et m'encourager  
tout au long de mes études.

*A Clément,*

Pour sa patience.

*A Elisabeth*

Pour m'avoir encouragé depuis toujours à suivre cette voie.

*A mes amis,*

Avec toute mon affection.

# PLAN

## I] ORIGINES DE LA TRANSPLANTATION

- 1) Mythes et légendes de l'Antiquité
- 2) Miracles du christianisme
- 3) Du végétal à l'animal
- 4) Le XVIII<sup>ème</sup> siècle
- 5) Le XIX<sup>ème</sup> siècle
- 6) Le XX<sup>ème</sup> siècle

## II] L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE

- 1) Les activités de l'agence de la Biomédecine
- 2) Les missions de l'agence
- 3) L'agence en quelques chiffres
- 4) Le prélèvement

## III] ETHIQUE DE LA TRANSPLANTATION

- 1) Les principes fondamentaux
- 2) La pénurie des greffons
- 3) L'obtention des greffons
- 4) Le choix du receveur
- 5) Le don

## IV] LE REJET DES GREFFES

- A] Différents rejets
- B] La réponse allo-immune

## V] L'IMMUNOSUPPRESSION

A] Introduction

B] Classement des immunosuppresseurs selon le dictionnaire Vidal

C] Classement des immunosuppresseurs selon leurs mécanismes d'action

- 1) Agents physiques
- 2) Agents pharmacologiques
  - a) Les antimétabolites : inhibiteurs des nucléotides
  - b) Les corticoïdes
  - c) Les ligands des immunophilines
  - d) Autres
- 3) Agents biologiques
  - a) Sérum antilymphocytaire polyclonal
  - b) Anticorps monoclonaux
- 4) Agents alkylants

TABLE DES MATIERES

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

## **I] ORIGINES DE LA TRANSPLANTATION**

## 1) Mythes et légendes de l'Antiquité

Les premières apparitions de transplantations remontent à l'Antiquité, entre autre dans les mythologies égyptiennes et gréco-latines, où le corps humain peut être soumis à des changements de morphologie ou de structure.

Les images de dieux, héros, démons et autres chimères, qui ont traversé les époques préfigurent une greffe, unissant à mi-corps un homme et un cheval : le centaure, un lion et un dragon : la chimère pour Homère, un homme à tête de faucon : le dieu Horus...

Il s'agit en réalité de pures créations de l'esprit humain, sorties d'une imagination sans limites, qui se plaît aussi à faire passer l'Homme à l'état végétal : une nymphe se transforme en laurier pour échapper à Apollon, mais également pour passer à l'état minéral : un dieu se transforme en or pour descendre sur terre.

Certains de ces hybrides imaginaires d'autrefois ont fait l'objet de tentatives de greffes de nos jours : Guthrie aux Etats-Unis en 1908 et Demikhov en URSS en 1950 greffaient une deuxième tête à un chien... Il n'en manque qu'une pour créer Cerbère, le chien des enfers ! (22)

Zeus lui-même peut être considéré comme un receveur d'organes lorsqu'il recueille dans ses flancs l'œuf qui deviendra Athéna, et dans sa cuisse Dionysos afin qu'il arrive à maturité : ceci est une ébauche du concept de transplantation embryonnaire.

La greffe fut aussi envisagée comme composante médicale : lors du combat qui opposa Zeus à Typhon, ce dernier le réduisit à l'impuissance en lui sectionnant les tendons des pieds et des mains. Hermès, dieu de la santé, les remet en place après les avoir retrouvés cachés dans une peau d'ours. Zeus gagna son combat contre Typhon : il devint le premier exemple de greffe de tissus réussie.

## 2) Miracles du christianisme

L'ère chrétienne succédera à ces religions et les légendes seront remplacées par les miracles, mis au service de la religion, où l'on trouve clairement énoncées les greffes chez l'Homme.

Le Christ en pratique une personnellement lorsqu'il remet en place l'oreille d'un centurion que Pierre avait tranchée. Plus tard, Antoine de Padoue recolle le pied d'un jeune homme volontairement mutilé et Pierre remet à une jeune fille ses seins qui lui avaient été retirés pour avoir refusé les avances d'un consul romain.

L'archevêque de Gênes, Jacques de Voragine, raconte au XIII<sup>e</sup> siècle l'histoire d'un homme en proie à un cancer qui lui rongait la jambe. Ce dernier reçut une nuit la visite de Saint Côme et de Saint Damien qui décidèrent ensemble, pour le guérir, d'aller chercher dans le cimetière la jambe d'un éthiopien mort depuis peu afin de remplacer le membre rongé. L'homme se réveilla sans douleur, mais crut dans un premier temps être devenu quelqu'un d'autre avant de comprendre ce qui lui était arrivé et de raconter à tout le monde son histoire. Cet exploit eut un tel retentissement dans la société chrétienne qu'il fournira matière à l'inspiration de grands artistes, peintres et sculpteurs. Une église sera érigée à Rome en l'honneur des deux saints : Côme et Damien, qui sont, par ailleurs, désignés respectivement comme patrons des médecins et des chirurgiens. (22)

François Rabelais fait description, en 1532, dans Pantagruel, de la réimplantation de la tête d'Epistémon perdue au combat. Il annonce aussi des greffes de tête chez le chien et chez le singe, en attente d'une application à l'Homme, plus de quatre siècles avant leur réalisation !

Tous les récits de greffes de cette époque ne concernent que des organes visibles pour qu'elles paraissent plus spectaculaires mais aussi parce qu'à l'époque l'intérieur du corps était méconnu.

En Orient, l'ancienne Chine n'échappe pas à l'évocation de ces miracles : Tsin Yue-Jen, un chirurgien au don magique, pratique des échanges de cœurs, Hua-To transplantait lui sous analgésie des organes internes. Cependant, on considérera qu'à cette époque (136-208) les connaissances en anatomie étaient insuffisantes pour pratiquer ces greffes, c'est pourquoi ces événements sont relatés dans ce chapitre dédié aux miracles.

### **3) Du végétal à l'animal**

L'Homme s'est initié au principe de la greffe très tôt dans le monde végétal. Elle apparaît jusqu'au XII<sup>e</sup> siècle sous le terme de "greife", venu du grec, et représentant l'outil avec lequel était pratiqué l'opération. Ce n'est qu'au XVI<sup>e</sup> siècle que ce mot sera remplacé par "greffe" pour désigner "la pousse d'un fragment de plante inséré dans un autre végétal. Ce procédé était depuis longtemps utilisé par les Egyptiens et les Hébreux pour pouvoir améliorer la qualité et la quantité de la production des vergers.

Le développement de cette technique a permis de mettre en évidence plusieurs règles nécessaires à la bonne réalisation des greffes. Les différentes techniques de raboutage se doivent d'être minutieuses et rigoureuses, les espèces choisies doivent appartenir à la même espèce botanique ou à des espèces plus ou moins voisines, le greffon doit être jeune et l'environnement climatique propice à sa croissance. Cependant, il existe des échecs malgré toutes ces règles sous forme de rejets précoces ou tardifs. Parallèlement, on a pu coupler des espèces très différentes comme le citron et l'orange dans un même fruit : la Bizarria observée à Florence en 1644.



#### 4) Le XVIII<sup>ème</sup> siècle

Le XVIII<sup>ème</sup> siècle n'échappe pas à ces expérimentations effectuées chez les végétaux mais se voit de surcroît être le témoin de "greffes animales" entreprises chez les vertébrés.

Duhamel du Monceau, naturaliste et physiologiste, raconte ses expériences en 1746. Son travail porte majoritairement sur la vascularisation et la cicatrisation. En 1749, il réussit à greffer des ergots de poulets sur une crête de poulet : le même ou un autre. La crête est en effet un organe propice à l'accomplissement de ces greffes du fait de sa grande vascularisation, et l'ergot possède lui-même un grand pouvoir de régénération. Cette facilité de réalisation de greffes a donné des résultats inattendus lorsque le greffon se vit atteindre des dimensions nettement supérieures à la normale : "le coq licorne" est né et distrait les foules dans les spectacles forains. (22)

En 1767, J. Hunter confirme ces expériences et implante parallèlement dans cette même crête des dents.

Peu avant 1800, G. Boronio y implantera une queue de chat.

On peut noter qu'à cette époque se développe la curiosité générale de l'Homme à l'égard des connaissances de l'époque ou antérieures : c'est le siècle des Lumières et de la naissance de l'Encyclopédie.

## 5) Le XIX<sup>ème</sup> siècle

Le XIX<sup>ème</sup> siècle est prolifique en expérimentations qui ont porté sur tous les animaux à disposition et sur tous les tissus composant ces différents corps. Toutes les fonctions sécrétrices des différentes glandes ont ainsi pu être étudiées : la thyroïde, les surrénales et le pancréas. Mais les glandes sexuelles ont plus largement retenues l'attention des scientifiques peut-être parce que les effets de la castration étaient connus depuis longtemps, notamment chez les eunuques.

C'est Berthold qui débute ces travaux en 1849 et rapporte les cas de poulets qui furent castrés avant de recevoir ultérieurement un testicule. Ces poulets grandirent normalement et devinrent des coqs possédant "chant sonore, participation à des combats, penchant habituel pour les poules, avec crête et fanon développés", grâce à un examen des glandes qui confirma leur "vitalité par la présence d'innombrables spermatozoïdes animés". L'activité endocrine commence alors à être envisagée.

A cette époque, c'est la greffe de peau qui est la plus réalisée, du fait de sa facilité de mise en oeuvre et de son observation. Boronio en publie les premiers succès en 1804 et sera suivi par Dieffenbach et Wiesman. Cependant après toutes ces greffes, on constate que les allogreffes ne réussissent que très rarement.

Enfin, en 1869, J.L. Reverdin réussit ses greffes épidermiques chez des humains afin d'accélérer la guérison d'ulcères, de plaies et de brûlures. Ces greffes seront vite rejointes, du fait de leurs grandes réussites, par des greffes dermo-épidermiques (Thiersch et Ollier) puis par des greffes de peau totales (Hamilton, Whatson, Lefort,...). L'engouement pour ces nouvelles techniques fut tel que l'on n'hésitait pas à pratiquer des prélèvements sur d'autres personnes, voire sur d'autres espèces comme les lapins..., ceci en raison de la prise des greffes les premiers jours. Les multiples rejets étaient souvent attribués à des complications infectieuses... (22,31)

D'autres sortes de greffes sont apparues : les greffes "mortes" : le tissu meurt mais n'est pas rejeté, il sert au receveur. Les greffes d'os par exemple sont absorbées par le receveur mais la trame osseuse sert à l'os néoformé : c'est le début de la chirurgie orthopédique !

Le rôle du froid dans la conservation du greffon est découvert à cette époque puisque l'on remarque un changement de métabolisme à ces températures.

On fait le parallèle avec les greffes végétales où le degré de parenté entre le donneur et le receveur est primordial : on recherche des similitudes qui ne sont pas forcément visibles de l'extérieur.

D'autres règles de la transplantation sont découvertes : plus le donneur est jeune, plus la greffe a des chances de réussir : c'est le début de la greffe embryonnaire.

D'une manière générale, ce siècle vit se réaliser de nombreuses expériences dont les résultats sont à interpréter prudemment du fait du manque de critères objectifs pour apprécier la bonne prise du greffon, des mauvaises conditions d'hygiène lors des opérations, mais également parce qu'à cette époque, on pouvait facilement annoncer que la greffe n'avait pas pris à cause de "l'indocilité des animaux" ou de "la spécificité des individus" qui n'était autre que l'incompatibilité biologique.

## 6) Le XX<sup>ème</sup> siècle

Le XX<sup>ème</sup> siècle est véritablement le siècle de l'essor des greffes. Tout commence en 1901, lorsque K. Landsteiner décrit les groupes érythrocytaires ABO qui vont être le fondement même des transplantations. De longues recherches, notamment avec des reins, vont montrer dans le même temps que seule l'autogreffe donne des résultats : en effet, toutes les autres greffes sont des échecs. Ensuite, pendant un demi siècle rien ne se produit mis à part quelques essais qui n'aboutiront jamais. Cependant la médecine évolue, l'immunologie naît, les connaissances en matière de chirurgie progressent ainsi que les conditions d'hygiène : la transplantation redevient envisageable.

- En 1945 et 1949, des essais non concluants de greffe rénale ont été réalisés, soit au niveau de l'avant bras, soit en lieu et place de l'ancien rein (position orthotopique). Enfin certaines greffes réussissent à tenir quelques semaines, voire quelques mois, et l'espoir renaît. (22)

- En 1952, à l'hôpital Necker, à Paris, un adolescent a vécu 21 jours avec un rein de sa mère après une transplantation réalisée le soir de Noël dans le service de Jean Hamburger et Jean Vaysse. Pendant le reste des années 50, les chercheurs prennent des positions différentes sur la réalisation de greffes; on interprète mal les réactions du greffon contre l'hôte lors des greffes de moelle osseuse, et en 1952, déjà, on constate l'apport bénéfique des corticoïdes, mais qui restent insuffisants seuls, et les irradiations pratiquées sont trop lourdes de conséquences. (31)

Toutefois, en 1959, R. Schwartz et W. Dameshek découvrent lors d'une greffe de peau chez un animal les effets de la 6-mercaptopurine. Des études sont alors lancées avec un analogue synthétique de la 6-mercaptopurine : l'azathioprine.

On l'utilise avec une irradiation corporelle allégée, et René Küss devient le premier greffé qui vécut plus d'un an grâce à une allogreffe : 18 mois en tout.

- En 1963 se tient la conférence de Bethesda à laquelle sont conviés tous les pionniers de la transplantation, autour des trois grandes écoles : Boston, Paris et Richmond avec René Küss et Jean Hamburger notamment. Le bilan est simple : seul le cas René Küss a été une vraie réussite et les résultats favorables ne sont que d'une dizaine pour le monde entier. Une autre personne intervient dans cette conférence : c'est Thomas Starzl, de l'université de Denver, qui présente ses résultats : il compte vingt-deux patients qui vivent greffés sans aucune irradiation, grâce à une bithérapie. Certains étaient encore en vie en 2003. L'association des corticoïdes et de l'azathioprine réussit parfaitement et on a même pu éviter un rejet aigu grâce à l'administration de fortes doses de corticoïdes (200 mg/jour). Enfin, T. Starzl présente aussi son protocole d'induction par un agent biologique parfaitement inconnu des autres membres : T. Starzl travaille avec des équipes qui sensibilisent pour lui des animaux aux lymphocytes humains, dans différents endroits du monde pour recueillir ensuite ce sérum antilymphocytaire. Ce produit n'est pas d'une efficacité constante, suivant les lots, et peut provoquer de terribles réactions allergiques, mais évite les déplétions lymphocytaires chirurgicales à lourde morbidité. Ce jour fit de Denver la référence mondiale pour les greffes grâce à la bithérapie et au sérum antilymphocytaire. (31)

Dès lors que le traitement marche, on se concentre sur la recherche des donneurs en fonction des systèmes HLA et sur la concentration des données, mais le système qui semble le plus prometteur est celui de la recherche des incompatibilités : on fait une sélection négative. Le but est de déterminer toutes les incompatibilités possibles, sachant que le système ABO est le premier temps. Une fois toutes ces incompatibilités écartées, on va considérer que la greffe est possible. Cette mise en évidence se traduit par un rejet hyperaigu, bien différencié du rejet aigu :

le *cross-match* : on regarde l'interaction entre un échantillon de sérum du receveur et des lymphocytes extraits chez le donneur.

Dans les années 1960, on s'interroge sur l'éthique de la greffe, et on définit l'état de mort cérébrale : on peut à présent prélever un organe dès lors qu'il est encore vascularisé : d'autres greffes que le rein sont alors possibles. Après de multiples échecs, on finit par y parvenir à Denver en 1967 pour trois greffes de foies chez des fillettes.

Mais c'est la greffe cardiaque de Barnard réalisée au Cap en 1967 que le monde retiendra, 19 mois de vie grâce à un nouveau cœur sur le second opéré. La greffe cardiaque semble excessivement complexe malgré une réalisation facilement envisageable du fait des critères électriques de rejet et les cent centres à la pratiquer vont quasiment tous abandonner pour qu'il n'en reste que trois dans les années 1970.

La première greffe de pancréas a lieu en 1966 et celle de l'intestin en 1967. Elles ont lieu dans le plus grand secret. Les transplantations de poumon débutent en 1963 sans succès mais réussissent en 1969 avec une survie de plus de neuf mois, sachant que le greffé est mort accidentellement.

- Dans les années 1970, les greffes de pancréas et d'intestins restent quasiment secrètes car ces organes sont considérés comme étant moins vitaux que les autres, et ces expériences sont ainsi remises en cause. La greffe du bloc cœur-poumon s'avère être désastreuse, celle du foie ne réussit qu'à 30 %. Seule la greffe du rein semble être maîtrisée. Le doute s'installe dans les équipes de transplantations jusqu'à la découverte de la ciclosporine qui va permettre de gagner 15 à 20 % de survie et de faire passer le taux de réussite de 40 % à 75 % en cinq années seulement. La greffe cœur-poumon est envisagée de nouveau.

- Dans les années 1980, J.F. Borel étudie un médiocre antibiotique pour ses qualités immunosuppressives. L'effet est incontestable mais les lymphomes produits sont décourageants. C'est Starzl qui répète l'histoire en trouvant le bon dosage grâce encore à une judicieuse association avec les corticoïdes.

Dans le même temps, on fabrique aussi l'UW, solution qui permet une meilleure conservation des greffons et qui rallonge donc la durée de vie d'un organe prélevé, ce qui permet de rallonger le temps dont on dispose pour le greffer.

Le FK506 autre inhibiteur de la calcineurine issu d'un champignon fait une apparition marquée en 1984 et permet de sauver des greffes en rejet aigu. Cette molécule sera ensuite commercialisée sous le nom de PROGRAF et permettra à une greffe d'intestin de dépasser la première année de survie.

- Dans les années 1990, on voit apparaître un nouveau type de greffe : les re-greffes : elles ont lieu chez des personnes greffées pour cause de rejet tardif irréversible du greffon une dizaine d'années après son implantation.

Au XXI<sup>ème</sup> siècle, la principale difficulté est de trouver des donneurs d'organes et l'éthique de la transplantation est une question encore et toujours posée.

## **II] L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE**



## 1) Les activités de l'Agence de la Biomédecine

L'Agence de la Biomédecine est un établissement public national créé le 10 mai 2005, d'après la loi de la bioéthique révisée le 6 août 2004 et qui intervient dans quatre domaines : "l'assistance médicale à la procréation, le diagnostic prénatal et génétique, la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires ainsi que le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules, confiés depuis 1994 à l'Etablissement Français des Greffes". Cette loi donne à chaque établissement de santé la mission de participer au prélèvement des organes.

En 2004, 11000 malades ont eu besoin d'une greffe et seulement 3945 ont pu être opérés : 2421 greffes de rein, 931 greffes de foie, 317 greffes de cœur, 145 greffes de poumons et 102 greffes de pancréas ; ainsi que plus de 4000 greffes de cornées et 900 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

En 2005, on transfère les missions de l'Etablissement Français des Greffes à l'Agence de la Biomédecine, pour la première fois le nombre de greffes dépasse les 4000, on procède à la première greffe partielle de visage, on déploie le programme "REIN" (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) dans 13 régions de France.

L'agence de la biomédecine a différents rôles et propose chaque année un bilan complet de ses différents résultats. Ainsi elle détaille toutes les activités de greffes en France : cardiaques, pulmonaires et cardio-pulmonaires, hépatiques, rénales, pancréatiques, intestinales, ainsi que les greffes pédiatriques. A côté de ces données, elle montre aussi des résultats en matière de traitements avec des cellules souches hématopoïétiques et le bilan des activités de procréation et de génétique humaine en France : assistance médicale à la procréation et diagnostics sur l'embryon et le fœtus.

(4)

## **2) Les missions de l'agence**

L'Agence de la Biomédecine a son siège à Saint-Denis en région parisienne et se compose d'un conseil d'administration comprenant des représentants de différents ministères et établissements publics ainsi que des personnes qualifiées dans le domaine de compétence de l'agence, mais aussi d'un conseil d'orientation, où siègent des experts qui veillent à la cohérence entre la politique médicale et le respect de l'éthique.

L'agence a pour rôles :

- de gérer la liste nationale des malades en attente de greffe
- de gérer le registre des refus
- de développer le fichier des volontaires au don de cellules souches
- d'élaborer les règles de répartition des organes
- de coordonner les prélèvements et les attributions des greffons
- d'évaluer les activités de prélèvement et de greffe
- d'organiser des comités d'experts autorisant le prélèvement sur donneur vivant
- de développer l'information sur le don d'organes et de le promouvoir

## **3) L'agence en quelques chiffres**

En 2005, le nombre de personnes ayant pu être greffées est de 4238 sur les 11942 patients en attente soit 35,5 % des patients en attente.

Ce pourcentage est une moyenne faite grâce au pourcentage de malades qui ont eu accès à la greffe de l'organe désiré :

- 60,5 % de greffés en attente de foie,
- 57,8 % de greffés en attente de poumons,
- 47,2 % de greffés en attente de cœur,
- 31,6 % de greffés en attente d'intestin,

- 29,6 % de greffés en attente de pancréas,
- 29,5 % de greffés en attente de cœur-poumon,
- 29,2 % de greffés en attente de rein.

Le nombre de décès survenant pendant l'attente d'une greffe semble limité et ne cesse de diminuer depuis plus de sept ans et seulement 3,5 % des patients sur la liste d'attente en sortent.

Le tableau suivant répertorie en fonction de l'organe à greffer les différentes personnes qui ont participé à l'ensemble des greffes, qu'elles soient donneuses ou receveuses.

<b>LES PRINCIPAUX CHIFFRES DE LA GREFFE EN 2005</b>				
	Nombre de malades en attente en 2005	Nombre de greffés	Nombre de malades décédés en attente de greffe	Nombre de malades sortis de la liste d'attente
Cœur	718	339	67	50
Cœur - Poumon	71	21	19	3
Poumons	318	184	23	20
Foie	1691	1024	63	120
Rein	8814	2572	NS	190
Pancréas	311	92	NS	37
Intestin	19	6	NS	0
<b>TOTAL</b>	<b>11942</b>	<b>4238</b>	<b>NS</b>	<b>420</b>

La greffe de rein reste encore aujourd'hui la plus réalisée, devant celle du foie, la greffe du bloc cœur-poumon est très rare et la greffe d'intestin reste elle plutôt marginale. Le nombre de réalisation de greffes ne cesse d'augmenter mais le rapport entre ces organes n'a varié que très peu depuis le début de cette aventure. (4)

#### 4) Le prélèvement

On a prévu aussi en 2004 d'élargir le cercle des donneurs vivants d'organes : les parents, le conjoint, les frères et sœurs, fils et filles, grands-parents, oncles et tantes, cousins germains ou cousines germaines, conjoint du père ou de la mère ainsi que toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur. Le donneur doit être majeur.

L'équipe de greffe effectue les examens médicaux nécessaires et explique au donneur les modalités de l'intervention et ses conséquences. Ensuite, le donneur est reçu par le comité d'experts qui répond à toutes les questions et s'assure que toutes les conséquences ont bien été mesurées. Enfin, un magistrat du Tribunal de Grande Instance s'assure du consentement libre et éclairé du donneur. Le comité d'experts peut alors prendre sa décision et délivrer ou non l'autorisation de prélèvement. L'objectif de ce dispositif est de protéger les donneurs et, de ce fait, d'augmenter en France le nombre de donneurs vivants qui reste très faible à côté de certains pays nordiques ou anglo-saxons : pour le rein par exemple : 8 contre 30 à 50 %.

Durant les sept derniers mois de l'année 2005, 140 auditions sur donneurs vivants potentiels ont été effectuées. Il y avait 41 parents, 30 époux, 54 frères et sœurs, 12 enfants, et 3 personnes vivant ensemble depuis plus de deux ans.

Sur ces 140 auditions, 4 ont fait l'objet d'une décision négative.

Sur ces 140 auditions, 115 concernaient le rein et 25 concernaient un lobe de foie.

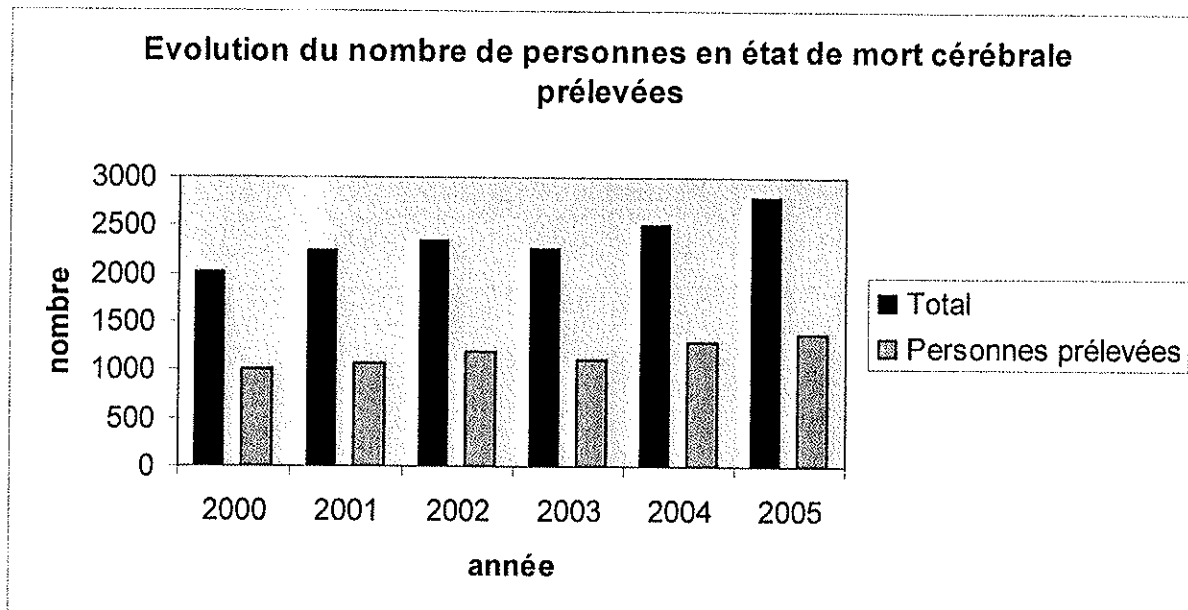
Voici le tableau montrant les dons de donneurs vivants au cours de ces deux dernières années :

	2004			2005		
	Nombre total de greffes	Don de donneurs vivants	%	Nombre total de greffes	Don de donneurs vivants	%
Poumon	145	1	0,70%	184	0	0%
Foie	931	48	5%	1024	49	5%
Rein	2423	164	7%	2572	197	8%

En ce qui concerne les donneurs "à cœur arrêté", les prélèvements sont autorisés en France depuis juin 2004 et le décret de 2005 autorise les équipes à prélever et à conserver les organes en attendant l'entretien avec les proches. (31)

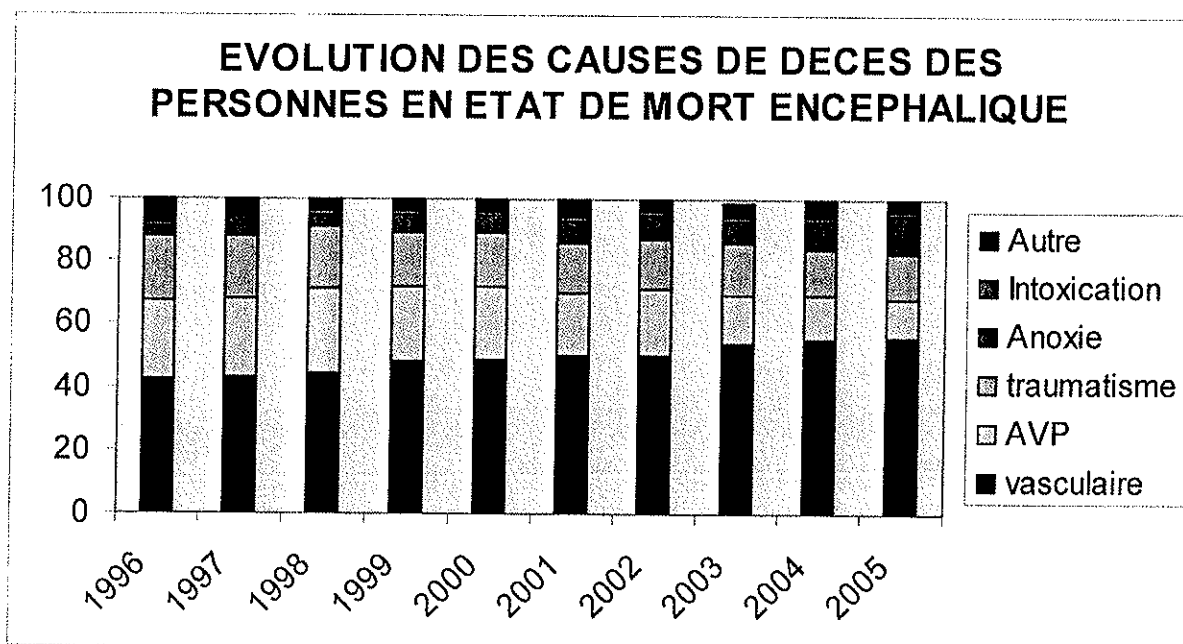
L'agence a pour rôle d'augmenter dans les établissements de santé le recensement et le prélèvement d'organes, de tissus et de cellules. Le nombre de greffons est en pénurie alors on favorise le prélèvement sur les patients en état de mort encéphalique. Ce procédé nécessite des équipes plus importantes au sein des structures hospitalières, ce qui a été effectué de 2000 à 2003 grâce au "plan greffe", ainsi qu'à une meilleure coordination entre ces groupes de travail. (4)

Le graphique suivant montre la croissance de ces prélèvements au cours des six dernières années :



L'Agence de la Biomédecine doit diversifier les différents donneurs : vivants, en état de mort encéphalique, ou morts, pour pallier à la difficulté de trouver des organes, à laquelle se rajoute la diminution du nombre de donneurs potentiels à la suite d'un accident de la voie publique, qui représentait 25 % des donneurs en 1996, et ne représente plus que 12 % en 2005.

Le graphique suivant montre l'évolution des causes de décès des donneurs prélevés en état de mort encéphalique :



A la vue de ces résultats, on peut émettre l'hypothèse que dans l'avenir, il risque de s'installer un tarissement de la source cadavérique des organes utilisés en transplantation puisque ceux-ci résultent majoritairement de trois grandes causes de décès: les traumatismes survenus lors d'accidents de la voie publique, les hémorragies cérébro-méningées et les anoxies survenant principalement lors de suicides. Or la société considère ces morts comme défaillances du système puisque évitables. La médecine préventive et toutes les autres formes de prévention des accidents que l'on développe de nos jours tendent à diminuer ces causes de mortalité, ce qui est évidemment un immense progrès pour les Hommes mais qui obligera dans un futur plus ou moins proche à trouver des solutions alternatives pour trouver des organes à greffer.

C'est dans ce contexte que doit s'inscrire l'éthique de la transplantation.

### **III] ETHIQUE DE LA TRANSPLANTATION**



## **1) Les principes fondamentaux**

Le plus grand principe à respecter dans le cadre de transplantations humaines est bien évidemment que la greffe ne doit être envisagée que lorsqu'elle apporte un bénéfice pour le patient.

Le greffeur se doit de respecter quatre principes médicaux essentiels l'obligeant à avoir : une compétence dans ses actes, une intention thérapeutique dans l'intérêt du patient, un principe d'équité envers ses patients et un respect de la personne.

De nombreux problèmes se posent aujourd'hui lors de greffes car il arrive que ces règles fondamentales soient parfois "oubliées", de façon légale ou non.

## **2) La pénurie des greffons**

Les questions éthiques sont posées parfois après la greffe puisque la pénurie des greffons entraîne un phénomène de précipitation pour les obtenir.

En Chine, on propose systématiquement le don d'organes aux condamnés à mort. Ce principe fut appliqué dans les années 1950 en France mais ne plaît pas aux occidentaux de nos jours qui estiment que la rédemption ne peut passer par de tels procédés. En Inde, on rémunère le donneur de rein dans des centres spéciaux qui se développent à travers le monde dans des pays comme la Turquie, la Jordanie, l'Irak et quelques autres. (31)

Trois phénomènes sont à l'origine de la marchandisation des organes : la pauvreté des uns, la rareté des greffons chez les autres et l'appât du gain pour ceux qui en profitent.

En France, ces procédés ne se développent pas puisque l'on a accès à d'autres traitements possibles pour contrer temporairement l'insuffisance d'un organe.

Dans tous les pays, les mentalités changent vite en matière de greffe :

En France, lors d'un prélèvement sur donneur vivant, de nombreuses précautions sont prises mais malgré cela, un climat de peur peut facilement s'installer notamment chez le donneur car le prélèvement d'une partie de foie par exemple est une opération qui est potentiellement très dangereuse. L'Agence de la Biomédecine a pour mission de modifier cet état d'esprit au plus vite pour contrer la pénurie des greffons.

A l'autre bout du monde, on évolue vite aussi : au Japon on trouvait il y a quelques années que le prélèvement sur cadavre équivalait à une profanation alors qu'aujourd'hui on pratique couramment des prélèvements sur donneurs vivants du fait de cette pénurie de greffons.

### **3) L'obtention des greffons**

On prélève des organes sur les donneurs vivants, sur les cadavres mais aussi sur les personnes en état de mort encéphalique.

Le donneur vivant ne peut évidemment pas donner un organe unique tel que le cœur. Mais il peut tout de même donner des organes qui peuvent se régénérer tels que le foie et la moelle osseuse, ainsi que d'autres qui n'ont pas cette propriété comme un poumon, une partie d'intestin et bien évidemment un rein.

Le prélèvement sur cadavre permet lui de greffer tous les organes et tissus du corps humain.

## a) Le prélèvement sur cadavre

La mission qui consiste à réglementer et à assurer les prélèvements sur les cadavres a été confiée à une agence gouvernementale : l'Etablissement Français des Greffes puis aujourd'hui à l'Agence de la Biomédecine.

Le nombre de refus est toujours important, il était de 30 % à la fin 2004 malgré une prise de conscience de l'enjeu du don d'organes. Le registre national des refus ne suffit pas, on utilise le consentement exprès des proches mais qui pose un problème puisque les personnes qui doivent prendre cette décision ont peur de trahir les volontés du défunt. (4)

Le taux de don est extrêmement variable selon les différentes équipes, la région et l'hôpital où ils ont lieu. Le rôle des équipes est de positiver un événement tragique pour les familles ce qui n'est pas évident. Lorsque la mort arrive de façon inattendue, on a plutôt un réflexe de rébellion qui n'autorise pas le prélèvement d'organes chez un proche. Ainsi de nombreuses équipes ont fait l'expérience de recevoir, le lendemain du décès, un membre de la famille qui s'excuse d'avoir interdit ce don pour offrir désormais le corps mais malheureusement trop tard pour l'intervention.

Devant ces refus, l'Agence essaye d'étendre les différents donneurs possibles ce qui autorise désormais à prélever des organes sur des personnes ayant jusqu'à 60 ans, et à prélever quasiment sans limite d'âge le foie et le rein qui vieillissent moins. Ceci est possible car les avancées scientifiques font que l'on vieillit mieux. Les prélèvements sur les sujets en état de mort cérébrale et à cœur arrêté augmentent eux aussi. On prélève également des greffons sur des sujets possédant des organes ayant des pathologies : le cœur peut être pris même s'il nécessite un pontage *ex-vivo* afin d'être greffé à une personne normalement trop âgée pour être prioritaire sur la liste. On peut aussi greffer les deux reins si la fonction rénale est devenue faible ou si le prélevé est un enfant en bas âge. Un patient ayant une hépatite virale peut se faire greffer un organe atteint de la même infection.

Le problème du consentement présumé est que la seule personne réellement habilitée à autoriser le prélèvement d'organes ne peut plus l'exprimer. Pour résoudre cette difficulté, il vaut mieux demander aux gens avant leur mort de réfléchir à un possible don d'organe. Aux USA, plusieurs états posent ces questions lors de la délivrance de la *driver's licence* par exemple. Le principe n'est pas d'obliger les gens à répondre oui mais de recueillir leurs volontés, ce qui permet une amélioration des procédures.

### **b) Le prélèvement sur donneur vivant**

Le prélèvement sur donneur vivant fut longtemps le plus employé avant l'adoption du concept de mort cérébrale. Depuis, la situation a évolué mais ce type de prélèvement s'étend de nouveau du fait de la pénurie de donneurs morts. (31)

L'Europe pratique statistiquement beaucoup moins ce type d'opération que le reste du monde où son accomplissement est passé à égalité avec le prélèvement sur cadavres.

Le principal obstacle opposable à cette pratique est le double risque : celui de perdre le donneur et le receveur en même temps. Ce risque est modéré, seulement 0,35 % des donneurs de lobe droit de foie et 0,03 % des donneurs de rein trouveront la mort au cours de l'opération, mais il existe.

On peut donner un organe pour un membre de sa famille (que la loi de la bioéthique a élargie) et dans d'autres pays, on peut donner un organe pour quelqu'un que l'on ne connaît pas du tout. Il existe aussi le système du don semi dirigé : un donneur du couple 1 va donner au receveur du couple 2 et le donneur du couple 2 au receveur du couple 1 ce qui peut augmenter les compatibilités HLA.

#### 4) Le choix du receveur

Le choix du receveur est fait par l'ancien Etablissement Français des Greffes sur des critères géographiques et en fonction du caractère prioritaire de la situation et de l'urgence qui peut survenir, comme une hépatite fulminante ou un cardiaque mis sous assistance circulatoire. On ne greffe pas les étrangers non résidents en Europe, ce qui est contraire à l'éthique même, mais qui s'est avéré nécessaire pour contrer certaines dérives : on a vu des listes d'attente avec plus de 50 % d'étrangers y figurant ce qui avait pour effet d'attirer tous les greffons vers ces équipes.

Plusieurs paramètres sont pris en compte lors de l'attribution d'un greffon : (31)

- La compatibilité tissulaire :
  - La compatibilité ABO
  - La compatibilité antigénique HLA
  - L'absence d'anticorps anti-HLA préformés
- La qualité du greffon :
  - La durée d'ischémie
  - L'état du donneur
- Le temps d'attente sur liste
- La nature de la maladie :
  - Auto infligée
  - Récidive prévisible sur le greffon
- La santé publique :
  - Prise en charge des frais de soins
  - Disponibilité médicale et économique de suivi du greffé
  - Priorités sanitaires
- Facteurs culturels, paramètres législatifs :
  - "Profanation du corps"
  - Disponibilité des éléments du corps humain
  - Consentement éclairé et évaluation
  - Statut légal du receveur

## 5) Le don

En France, on ne peut pas mettre sur le marché son corps, il n'est la propriété de personne mais pourtant la loi de la bioéthique autorise le don. Lors du décès le corps n'appartient à personne alors pourquoi l'entourage doit-il décider du sort de ce corps ?

Le don permet à un corps d'être utile après sa mort, ce qui lui donne un sens : un corps mort est utile car il représente une banque d'organes. Ce qui peut poser problème c'est le paradoxe de donner la vie grâce à la mort : c'est une image hautement symbolique de la greffe : peut-on recycler un être aimé ? Cette image est amplifiée par le discours technique tenu par l'équipe de greffe qui apparaît alors comme opportuniste. Il faut rajouter que lorsque la demande est faite, le sujet qui doit prendre la décision est choqué et replié sur lui-même, ce qui ne lui permet pas de raisonner de façon objective : le besoin d'aider les autres devient secondaire face à sa propre tristesse.

Il ne faut pas oublier aussi que le don, même altruiste, est de toute manière un moyen d'aider son prochain et de se valoriser soi-même.

Il existe ainsi plusieurs sortes de dons : l'abandon, le don altruiste anonyme, le don altruiste ciblé, le don affectif ciblé, le don affectif indirect (avec échange), le don anonyme honoré, gratifié, rémunéré ou qui réhabilite, le don forcé : vol.

Chaque être humain de la Terre perçoit la greffe d'une manière différente de son voisin et si la législation et l'éthique que l'on observe dans nos pays nous permettent de faire des greffes dans des conditions qui nous semblent morales, il serait déplacé de porter un regard négatif sur la politique des autres pays qui n'ont pas les mêmes capacités techniques et financières que nous. Le commerce des organes ne doit en aucun cas être encouragé et la transparence doit être faite et exigée partout mais notre vision des choses ne doit pas être exportée, ni se revendiquer comme étant la meilleure solution.

## **IV] LE REJET DES GREFFES**

## A] Différents rejets

L'allogreffe permet de transplanter des organes, des tissus ou des cellules d'un organisme donneur à un autre receveur : le donneur et l'hôte sont des êtres distincts. Cette technique est restée pendant longtemps obsolète car le rejet du greffon est rapide et brutal. Ce n'est qu'à la découverte des groupes tissulaires HLA puis à celle des traitements immunosuppresseurs que son essor a pu être possible.

On parle de CMH plus généralement qui désigne le complexe majeur d'histocompatibilité. Mais lorsque l'on parle des humains on appelle ce système HLA ou *antigènes des leucocytes humains*. Ce terme désigne les protéines sur la partie extérieure des cellules qui sont unique à l'individu. Le système immunitaire utilise ce système pour identifier les cellules du soi et les cellules du non-soi.

Les cellules sanguines portent un marqueur à leur surface pour être reconnu comme appartenant au corps : c'est le CMHI. Certains globules blancs comme les macrophages possèdent en plus une molécule de présentation d'éléments extérieur au corps : c'est le CMHII. Ces cellules sont les CPA (cellules présentatrices d'antigènes) et présentent les débris des pathogènes aux lymphocytes T via ces molécules de classe 2 du CMH.

D'un point de vue théorique il semble quasiment impossible de réussir des allogreffes du fait des barrières de l'histocompatibilité et de la multitude de lymphocytes présents dans un organisme. Cependant, cette technique ne cesse d'évoluer et de conforter sa place comme thérapeutique majeure pour les années à venir. Les pourcentages de réussite ne cessent de croître tout comme la durée de vie du greffon au sein de l'hôte.

Au cours de la greffe allogénique, on peut observer plusieurs types de rejets. Voici la classification schématique de ces rejets : (31)



## 1) Le rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu survient dans les 24 heures après la greffe. L'organe est mal vascularisé et la cyanose apparaît vite. Cette réaction est due à la présence d'anticorps préformés, c'est-à-dire déjà présents avant la greffe. Ces anticorps se fixent sur les cellules endothéliales et activent le complément ce qui aboutit à la formation d'un complexe d'attaque membranaire responsable de cette nécrose, d'une activation de la coagulation locale et de thromboses vasculaires.

Ces anticorps se trouvent lorsque le greffon provient d'un animal : c'est une xéno greffe. L'Homme réagit violemment au contact d'un épitope de protéine glycosylée présent à la surface des cellules animales, ce qui limite très fortement la réalisation des xéno greffes.

On retrouve aussi ce type de rejet lorsqu'il y a incompatibilité ABO : il s'agit d'anticorps dirigés contre les antigènes des groupes sanguins : les anticorps antihistocompatibilité. Leur existence explique le fait que la compatibilité ABO doit être respectée pour les greffes pour éviter ces rejets.

Enfin lorsque l'organisme possède des anticorps préformés provenant d'une exposition antérieure à ces mêmes antigènes du groupe HLA que ceux du donneur. Ce phénomène a pu être induit par une précédente greffe, une transfusion sanguine, une grossesse. La présence de ces anticorps antihistocompatibilité est systématiquement recherchée avant la transplantation. Un *cross match* négatif permet de réduire quasiment tout risque de survenue d'un rejet hyperaigu. (45)

Il n'existe pas au long cours de traitement efficace contre ce type de rejet.

## **2) Le rejet aigu**

Le rejet aigu peut survenir dès les cinquième et sixième jours suivant la greffe mais aura lieu dans les trois premiers mois. Il dépend majoritairement de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes T4 réagissent contre le complexe majeur d'histocompatibilité exprimé à la surface de toutes les cellules du greffon (antigène de surface). Il se produit une infiltration cellulaire inflammatoire du greffon qui aboutit, sans traitement à sa destruction. Ce phénomène est donc responsable d'une dysfonction de l'organe greffé.

## **3) Le rejet aigu accéléré**

Dans le cadre d'un rejet aigu accéléré, les réactions liées aux immunités cellulaire et humorale sont impliquées ensemble. Ce type de rejet est lié à une préimmunisation et ressemble à un rejet hyperaigu : c'est un rejet secondaire qui entraîne une nécrose typique du greffon dans les minutes ou les heures qui suivent la transplantation.

## **4) Le rejet chronique**

Le rejet chronique se traduit par une perte progressive des fonctions du greffon, d'origine inconnue, et qui peut apparaître dans les mois ou les années qui suivent la transplantation. Ce rejet évolue doucement vers une dysfonction définitive du greffon du fait de lésions de type vasculaire qui entraînent une fibrose tissulaire.

## **5) Cas particuliers**

Lorsque le greffon est implanté dans un site peu accessible aux lymphocytes, comme la chambre antérieure de l'œil ou le testicule, il semble qu'une protéine (FAS-ligand) soit synthétisée et entraîne la mort par apoptose des lymphocytes activés en se liant à leur protéine FAS de surface. (22)

Les tissus peu vascularisés résistent aussi au rejet : c'est le cas du cartilage.

## **B] La réponse allo-immune**

### **1) Reconnaissance de l'antigène**

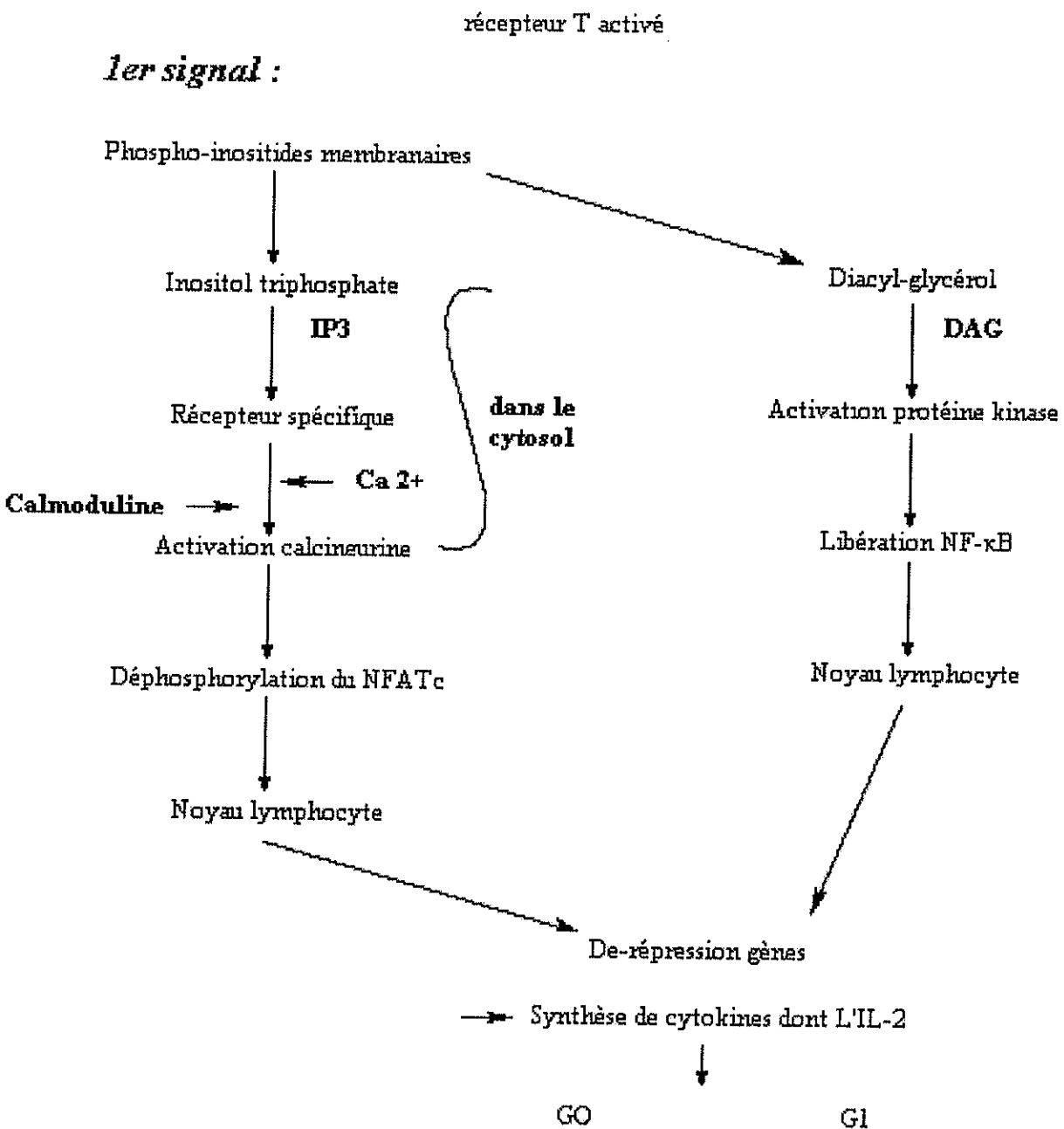
La phase de reconnaissance est celle de la présentation de l'antigène étranger aux lymphocytes T. Ces antigènes HLA sont présentés aux lymphocytes T, par l'intermédiaire de leurs récepteurs T, soit directement : le lymphocyte T reconnaît ce complexe majeur d'histocompatibilité sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA), soit indirectement car les antigènes sont dégradés : ce ne sont alors que des fragments de molécule qui sont présentés par les CPA du receveur. (45)

### **2) Activation et prolifération des lymphocytes T**

La phase de reconnaissance a pour effet d'activer le lymphocyte T. Un lymphocyte T ainsi activé déclenche un signal calcium dépendant : il se produit alors une déphosphorylation puis une mobilisation du calcium intracellulaire, une activation d'une phosphatase cytoplasmique : la calcineurine, puis une déphosphorylation d'un facteur de transcription cytoplasmique : le NFATc (*nuclear factor of activated cells*)

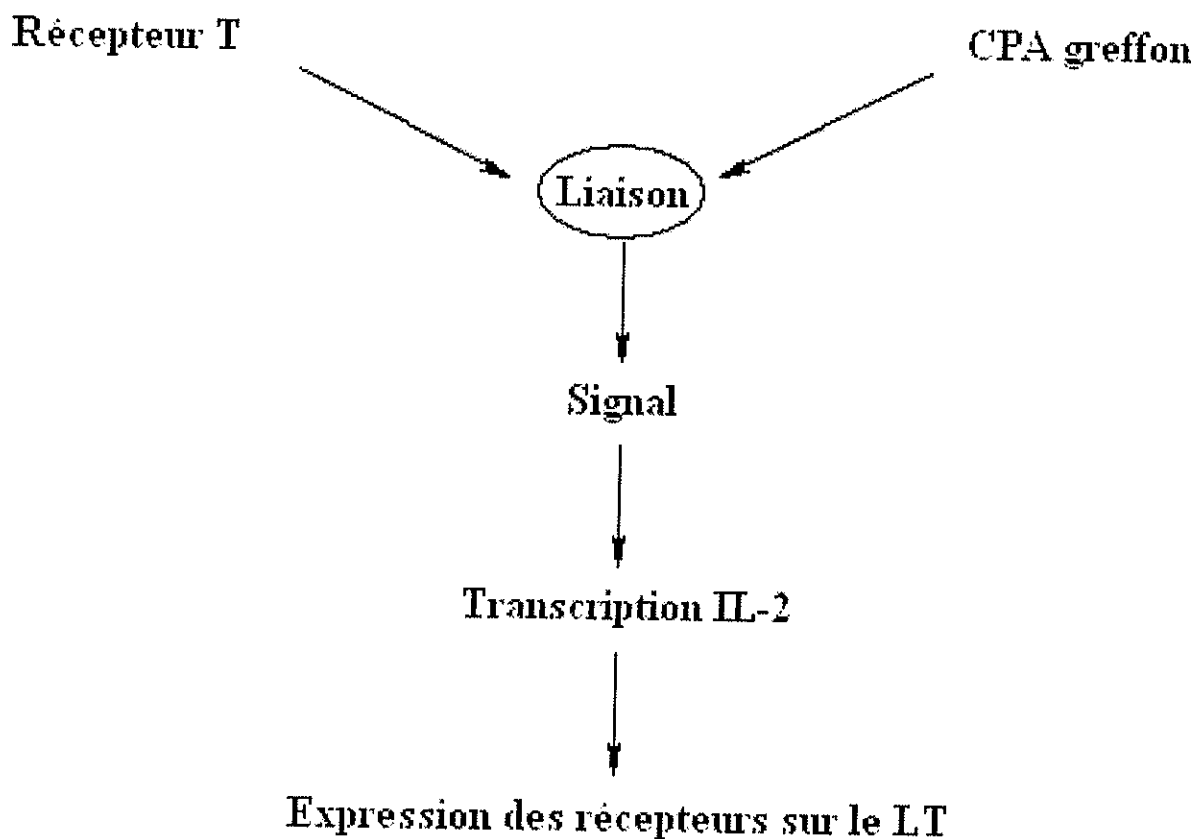
ce qui va permettre sa translocation puis sa fixation en position 5' sur une séquence cis régulatrice du gène de l'interleukine 2 : IL-2.

Le schéma suivant montre les réactions qui se produisent lors de l'activation du récepteur T. La partie gauche du schéma reprend le détail de l'activation calcium dépendante vue précédemment tandis que la partie de droite montre l'activation d'autres facteurs non dépendants du calcium intracellulaire décrits en dessous. Le second schéma résume les effets du second signal de co-stimulation. (45)



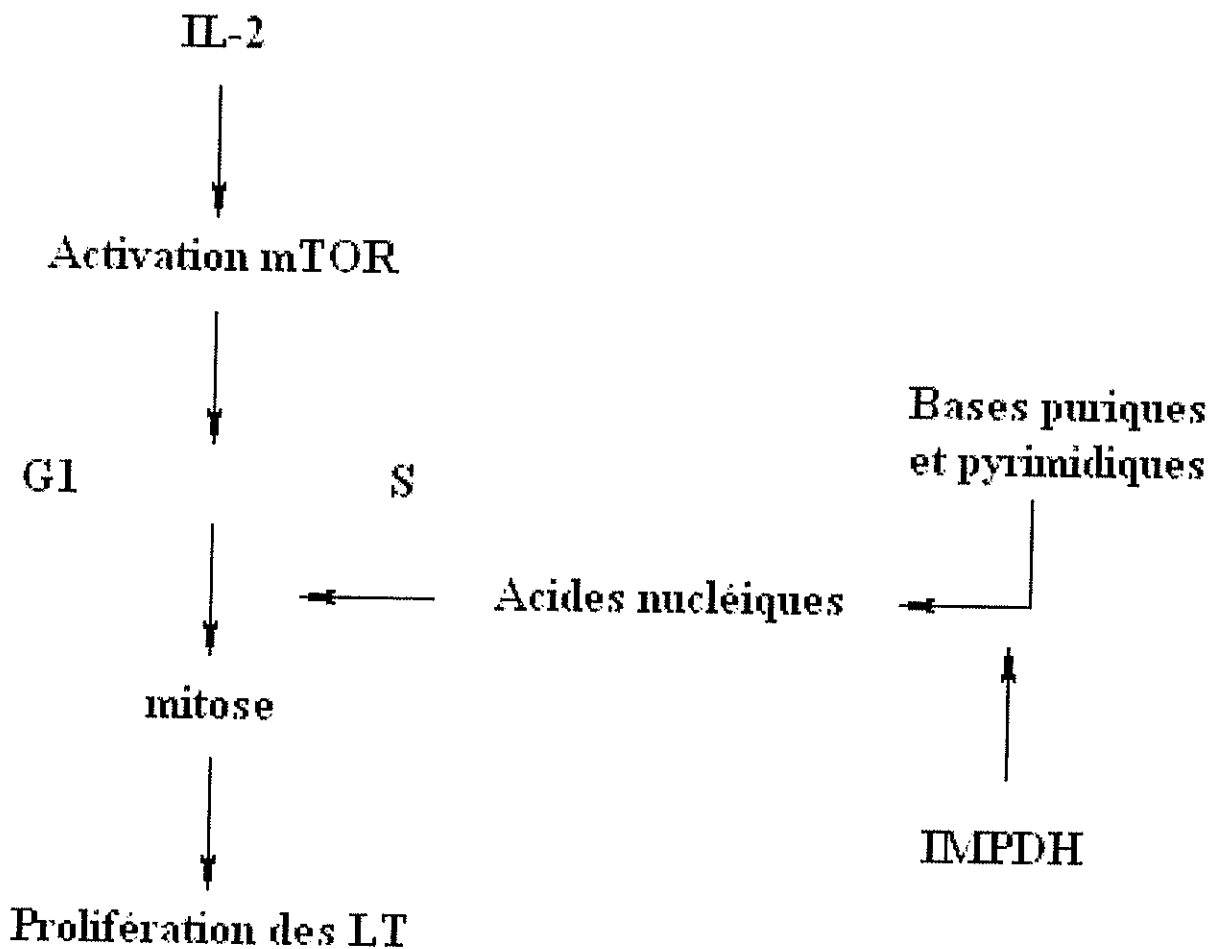
D'autres facteurs: OC-T1, AP-1, NF- $\kappa$ B, dont l'activation n'est pas calcium dépendante mais due à un second signal de costimulation, sont nécessaires pour activer la transcription du gène de l'IL-2. En effet, l'activation du récepteur T entraîne l'expression membranaire du ligand de CD40 : CD40L. Le contact CD40-CD40L augmente l'expression des molécules B7 de la CPA. C'est l'interaction entre les molécules B7 et CD28 qui déclenche le second signal indispensable à la transcription de l'IL-2 par le biais des MAP (*methylaccepting protein*) kinases qui activent les facteurs de transcription précités.

***2nd signal :***



La synthèse puis la fixation de l'IL-2 sur son récepteur entraînent une progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S par le biais d'une protéolyse d'inhibiteurs des cyclines. Une des protéines impliquées dans cette cascade est la protéine TOR (*target of rapamycin*). La prolifération clonale des lymphocytes T nécessite ensuite une synthèse de nucléotides puriques et pyrimidiques.

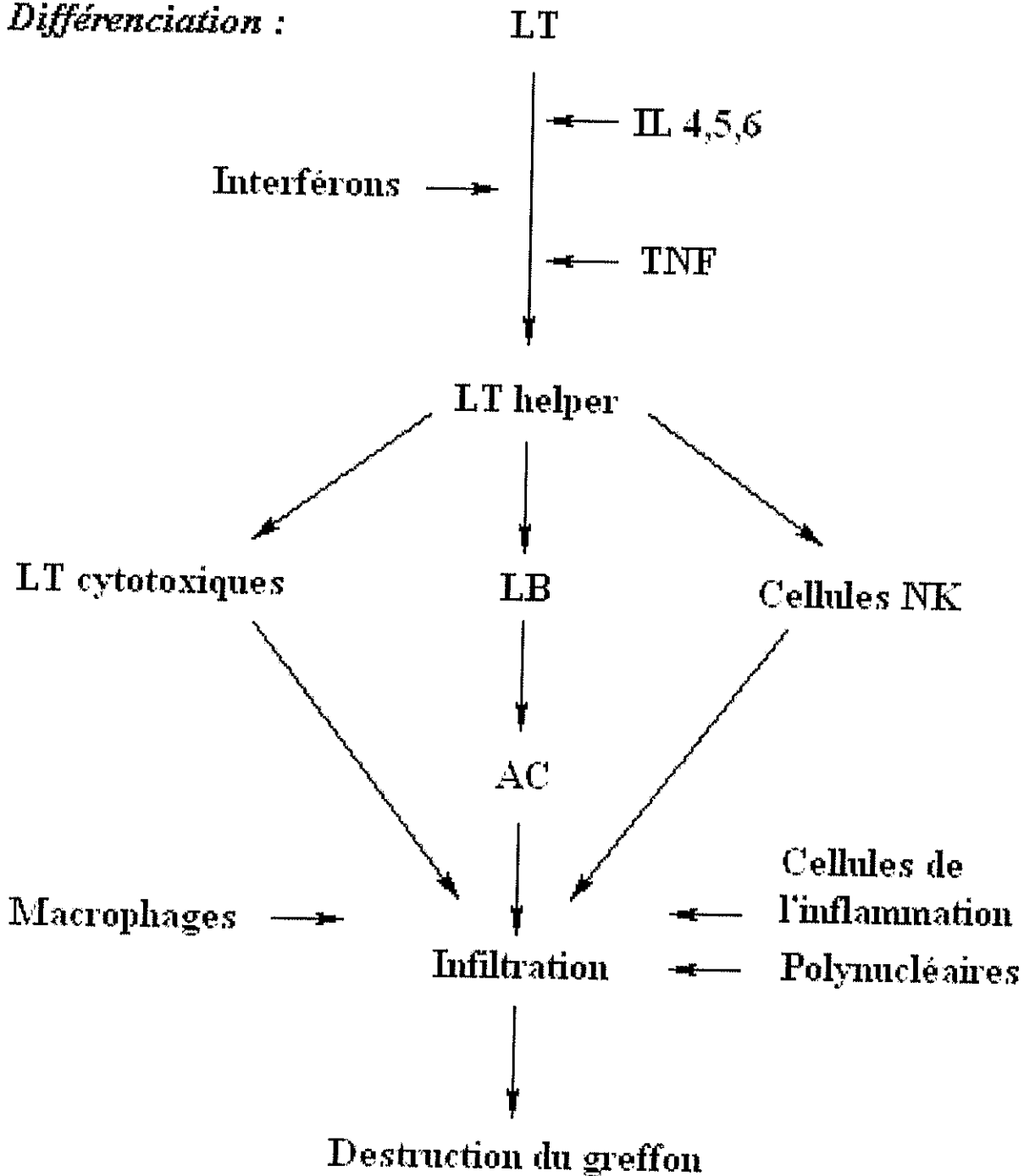
Le schéma suivant montre ce mécanisme qui aboutit à la prolifération des lymphocytes T (LT).



### 3) Destruction du greffon

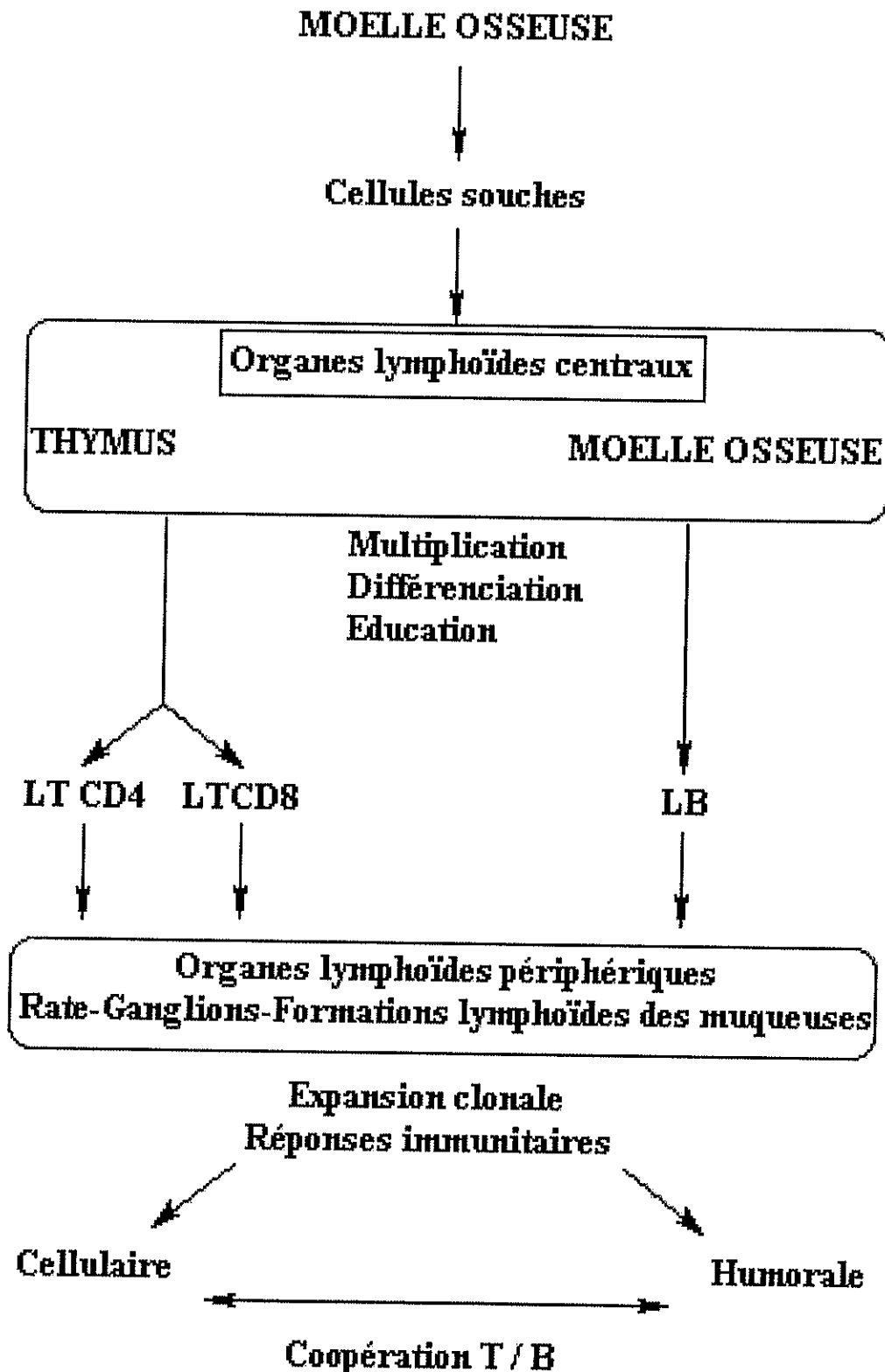
Une fois activé, le lymphocyte T (LT) va synthétiser des cytokines qui vont activer les LT auxiliaires, LT cytotoxiques, les macrophages, les cellules NK (*natural killer*), les cellules endothéliales et les lymphocytes B (LB) pour aboutir aux lésions tissulaires et à l'inflammation qui caractérise le rejet aigu d'une allogreffe.

#### *Différenciation :*



#### 4) Les lymphocytes

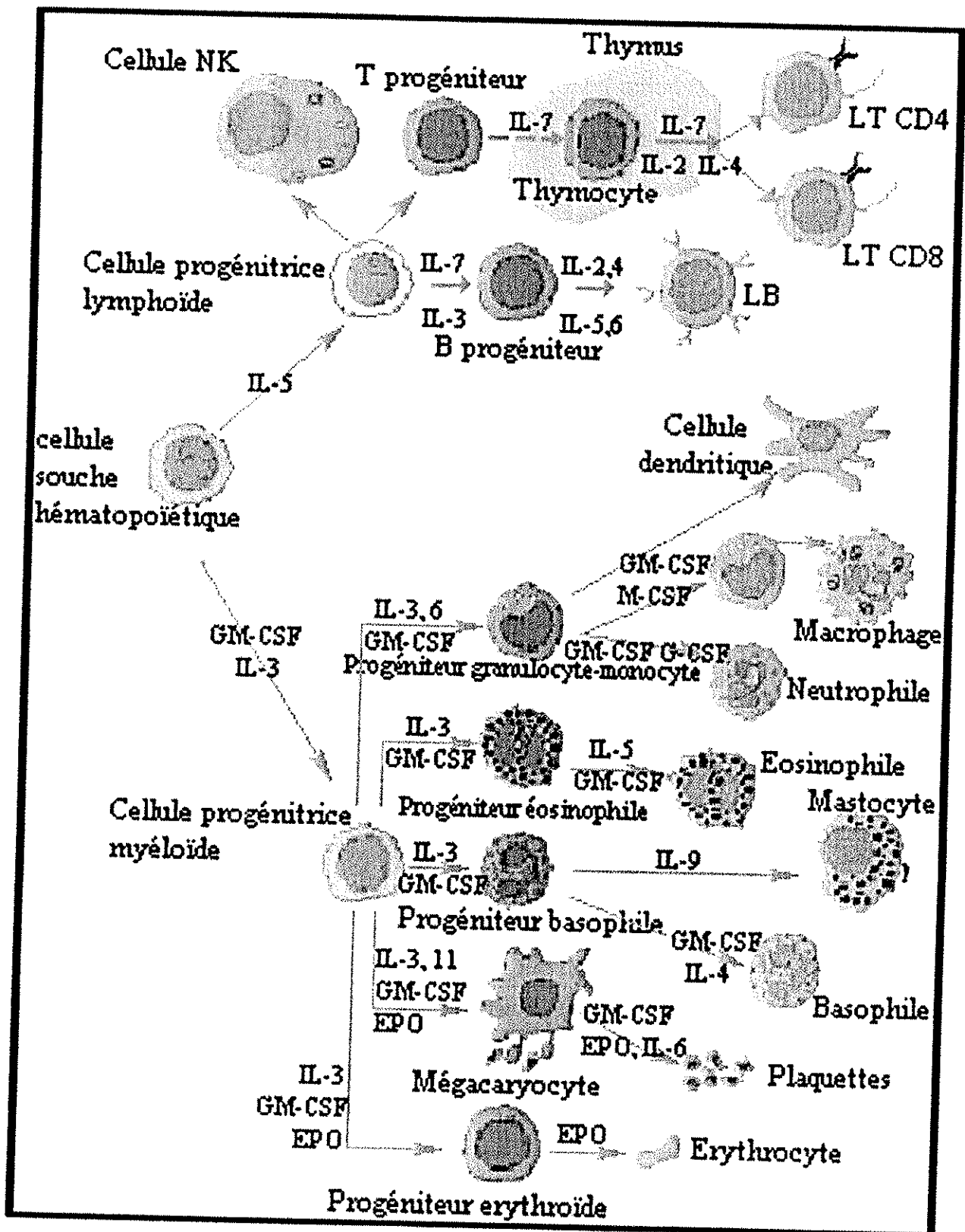
Le schéma suivant montre simplement la formation et le rôle des lymphocytes dans la réponse immunitaire : (45)





5) Les lignées des cellules souches hématopoïétiques

(8)



## **IV] L'IMMUNOSUPPRESSION**

## **A] Introduction**

Le traitement immunosuppresseur mis en place lors d'une greffe vise à annuler le rejet du greffon. A l'heure actuelle, l'immunosuppression est non sélective, c'est-à-dire qu'elle diminue toutes les défenses de l'organisme : celles qui feraient éliminer la greffe mais aussi celles qui sont à l'origine des réactions de défense contre les infections et contre le développement de cellules cancéreuses. Bien évidemment une immunosuppression sélective contre les "anticorps anti-greffon" est à espérer pour l'avenir. Elle fait l'objet de recherches et serait en mesure de prolonger la survie des greffes grâce à une meilleure individualisation du traitement, tout en diminuant les nombreux effets secondaires encore redoutés. (31)

Depuis les vingt dernières années, le nombre de molécules utilisées lors des différentes transplantations d'organes, et dont le rôle est d'éviter un rejet, ne cesse d'augmenter. Ces molécules ont considérablement rallongé la vie des greffons et ont permis d'améliorer notre connaissance des réactions allo immunes.

Ces molécules sont dotées d'efficacité, de tolérance et d'effets secondaires différents grâce à des mécanismes d'action variés. Ainsi plusieurs classifications sont possibles afin de les étudier. (54)

## **B] Classement des immunosuppresseurs du dictionnaire Vidal**

(66)

CLASSIFICATION DU VIDAL	ANNEE		
	1991-1992-1993-1994	1995-1996	1997-1998
CICLOSPORINE	Sandimmun®	Sandimmun®	Sandimmun®
ALKYLANTS	Endoxan Asta® Chloraminophène®	Endoxan Asta®	Néoral® Endoxan Asta®
ANTIMETABOLIQUES	Imurel®	Imurel®	Imurel® Cellcept®
GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES	Lymphoglobuline® Thymoglobuline®	Lymphoglobuline® Thymoglobuline®	Lymphoglobuline® Thymoglobuline®
ANTICORPS MONOCLONAUX TACROLIMUS	Orthoclone OKT3®	Orthoclone OKT3®	Orthoclone OKT3® Prograf®

CLASSIFICATION DU VIDAL	ANNEE		
	1999		2000
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE CYTOKINES	CICLOSPORINE	Sandimmun® Néoral®	Sandimmun® Néoral®
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ADN	TACROLIMUS	Prograf®	Prograf®
	AZATHIOPRINE MYCOPHENOLATE MOFÉTIL	Imurel® Cellcept®	Imurel® Cellcept®
ANTICORPS ANTILYMPHOCYTAIRES	ANTICORPS POLYCLONAUX	Lymphoglobuline® Thymoglobuline® Globulines antilymphocytaires®	Lymphoglobuline® Thymoglobuline® Globulines antilymphocytaires®
	ANTICORPS MONOCLONAUX	Orthoclone OKT3®	Orthoclone OKT3® Simulect® Zenepax®
ALKYLANTS		Endoxan Asta®	Endoxan Asta®

CLASSIFICATION DU VIDAL		ANNEE
		2001-2002-2003-2004
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE CYTOKINES	CYCLOSPORINE	Sandimmun® Néoral®
	TACROLIMUS	Prograf®
	SIROLIMUS	Rapamune®
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ADN	AZATHIOPRINE	Imurel®
	MYCOPHENOLATE MOFÉTIL	Cellcept®
ANTICORPS ANTILYMPHOCYTAIRES	ANTICORPS POLYCLONAUX	Lymphoglobuline® Thymoglobuline®
	ANTICORPS MONOCLONAUX	Globulines antilymphocytaires® Orthoclone OKT3® Simulect® Zenepax®
	ALKYLANTS	Endoxan Asta®

CLASSIFICATION DU VIDAL		ANNEE
		2005
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE CYTOKINES	CYCLOSPORINE	Sandimmun® Néoral®
	TACROLIMUS	Prograf®
	SIROLIMUS	Rapamune®
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ADN	MYCOPHENOLATE MOFÉTIL	Cellcept®
	ANTICORPS POLYCLONAUX	Lymphoglobuline® Thymoglobuline®
ANTICORPS ANTILYMPHOCYTAIRES	ANTICORPS MONOCLONAUX	Globulines antilymphocytaires® Orthoclone OKT3® Simulect® Zenepax®
	ALKYLANTS	Endoxan Asta® Busivex® - Myleran®
	ANTIMÉTABOLITES	Imurel®
	AUTRES	

CLASSIFICATION DU VIDAL		ANNEE 2006-2007	
IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS	INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE CYTOKINES	CICLOSPORINE	Sandimmun® Néoral®
		TACROLIMUS	Prograf®
		SIROLIMUS	Rapamune®
		EVEROLIMUS	Certican®
	INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ADN	MYCOPHENOLATE MOFETIL	Myfortic® Cellcept®
		ANTICORPS ANTILYMPHOCYTAIRES	ANTICORPS POLYCLONAUX
	ANTICORPS MONOCLONAUX		Orthoclone OKT3® Simulect® Zenapax®
	CYCLOPHOSPHAMIDE		Endoxan Asta®
	AUTRES	ALKYLANTS	Myleran® Busilvex®
		ANTIMETABOLITES	AZATHIOPRINE

## **C] Classement des immunosuppresseurs selon leurs mécanismes d'action**

Il existe trois grands types d'immunosuppresseurs :  
les agents pharmacologiques, les agents biologiques et les agents physiques.

### **1) Agents physiques**

Les irradiations X et UV sont des procédés qui ne sont plus utilisés aujourd'hui hormis dans certains cas très particuliers.

On voit aussi parfois des techniques d'échanges plasmatiques et des techniques d'immunoabsorption. (31)

### **2) Agents pharmacologiques**

#### **a) Les antimétabolites : inhibiteurs des nucléotides**

Les antimétabolites sont des immunosuppresseurs chimiques qui vont agir en inhibant la synthèse des acides nucléiques : leur rôle est d'empêcher la mitose et la prolifération monoclonale des lymphocytes T. (54,55)

On trouve dans cette catégorie d'agents l'azathioprine : IMUREL, le mycophénolate mofétil : CELLCEPT et l'acide mycophénolique : MYFORTIC.

## • L'AZATHIOPRINE

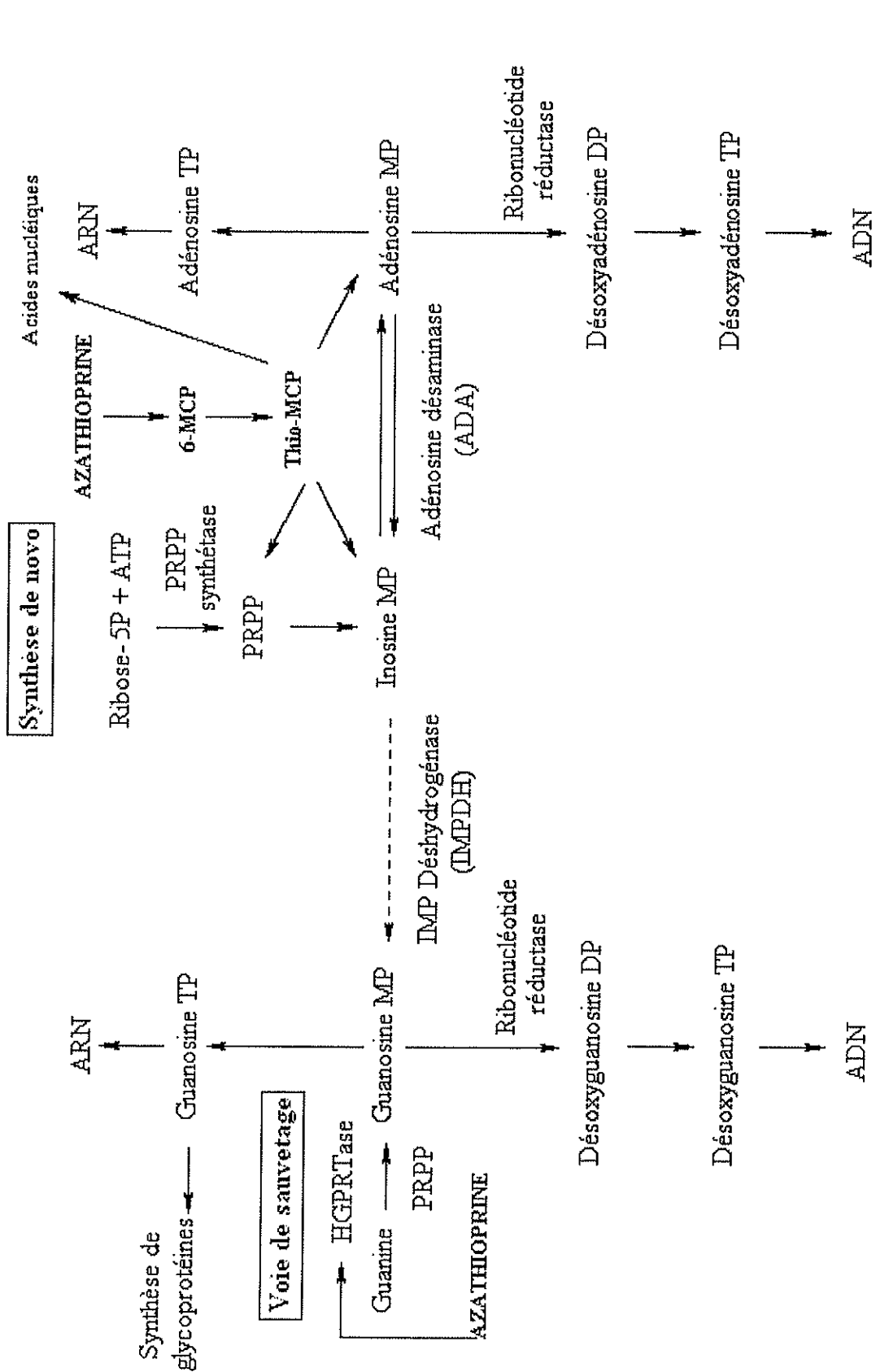
On découvre en 1959 l'activité immunosuppressive de la 6-mercaptopurine, avant de synthétiser en 1961 l'azathioprine, premier médicament immunosuppresseur, qui est l'analogue d'une base purique, l'hypoxanthine. (26, 29)

L'azathioprine est un dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine dont l'action porte davantage sur les cellules T que sur les cellules B. Le mécanisme d'action est complexe, par inhibition de la synthèse *de novo* des purines et perturbation de l'interconversion de ces bases bloquant la synthèse d'ADN et le passage en phase S : l'azathioprine est converti *in vivo*, en 6 mercaptopurine dans le foie puis est métabolisée, notamment en un ribonucléotide : l'acide thioinosique qui va entrer en compétition avec l'inosine monophosphate pour la synthèse des bases puriques (AMP et GMP). Ce sont donc les métabolites de l'azathioprine : acide thioinosique, dérivés de la 6-thioguanine, qui vont être actifs. Les synthèses d'ADN et d'ARN sont bloquées et diminuent ainsi la formation des cellules de l'immunité : cellules hématopoïétiques et lymphocytes en division cellulaire. L'acide thioinosique inhibe la phosphoribosyl-pyrophosphatase amidotransférase (PRPP) et d'autres enzymes de l'interconversion des bases puriques et la 6-thioguanine et ses dérivés sont des pseudo nucléotides intégrés à l'ADN qui sont cytotoxiques et qui entraînent des cassures chromosomiques ainsi que des anomalies des acides nucléiques. (31, 54, 55, 66)

Le mécanisme d'action précis de l'azathioprine n'a pas encore été découvert à l'heure actuelle. Son statut au Vidal est passé d'inhibiteur de la synthèse d'ADN à celui d'antimétabolite depuis 2005 car on pense que son action se trouve surtout au niveau enzymatique du métabolisme des purines. (29)

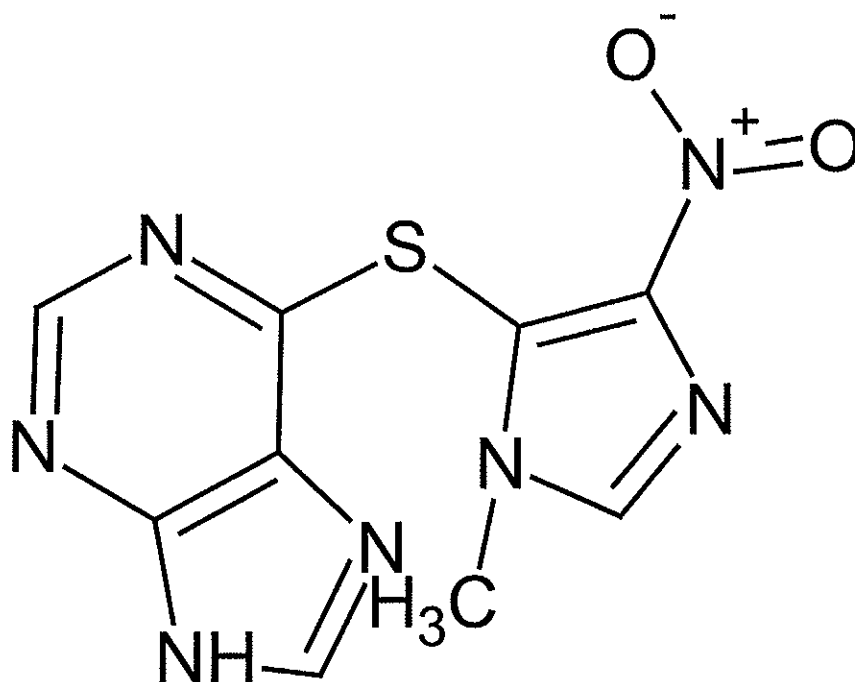
Le schéma suivant montre les sites d'action de l'azathioprine sur la biosynthèse des purines :





PRPP : 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate ; MCP : mercaptopurine ; IMP : inosine monophosphate ;  
 MP : monophosphate ; DP : diphosphate ; TP : triphosphate ; HGPRTase : hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase.

-- Formule chimique de l'azathioprine : (27)



-- Formes galéniques disponibles de l'azathioprine :

IMUREL 25 mg comprimé pelliculé (50 cp)

IMUREL 50 mg comprimé pelliculé (100 cp)

IMUREL 50 mg poudre pour solution injectable IV

IMUREL injectable est réservé à l'usage hospitalier.

-- Indication de l'azathioprine :

**Prévention du rejet des organes transplantés**, en association avec des corticoïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs.

-- Posologie de l'azathioprine :

Elle est de 5 mg/kg/jour en dose d'attaque puis de 1 à 4 mg/kg/jour en dose d'entretien.

-- Contre-indications de l'azathioprine :

Allaitement et hypersensibilité.

Les comprimés contiennent du lactose.

-- Précautions d'emploi de l'azathioprine :

Son utilisation nécessite la surveillance hebdomadaire de l'hémogramme au cours des huit premières semaines de traitement, puis tous les trois mois pendant tout le traitement.

Un traitement contraceptif doit être utilisé pendant tout le traitement.

-- Interactions de l'azathioprine :

L'association de l'azathioprine avec l'allopurinol peut créer une insuffisance médullaire réversible potentiellement grave du fait de la diminution du catabolisme de l'antimétabolite : il convient de diminuer les doses d'azathioprine lors de cette association.

-- Effets secondaires de l'azathioprine : (62, 66)

Ils sont principalement hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie, macrocytose, mégalo-blastose et hypoplasie médullaire : effets dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

On peut voir aussi une toxicité hépatique réversible, une cholestase et une altération de la fonction hépatique, mais également une maladie veino-occlusive fatale lors d'un traitement chronique.

Une alopecie est aussi possible mais réversible à l'arrêt du traitement.

Des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées sévères sont à envisager.

Une hypersensibilité peut survenir et se traduire par de la fièvre, des vertiges, des arthralgies, des vomissements, des frissons, des myalgies, des éruptions cutanées, une pancréatite, une hépatite, des troubles du rythme, une pneumopathie, de l'hypotension et, ou une altération de la fonction rénale.

Enfin, une diminution de la résistance aux infections notamment en cas d'association est à prendre en compte comme dans tous les cas d'immunosuppression.

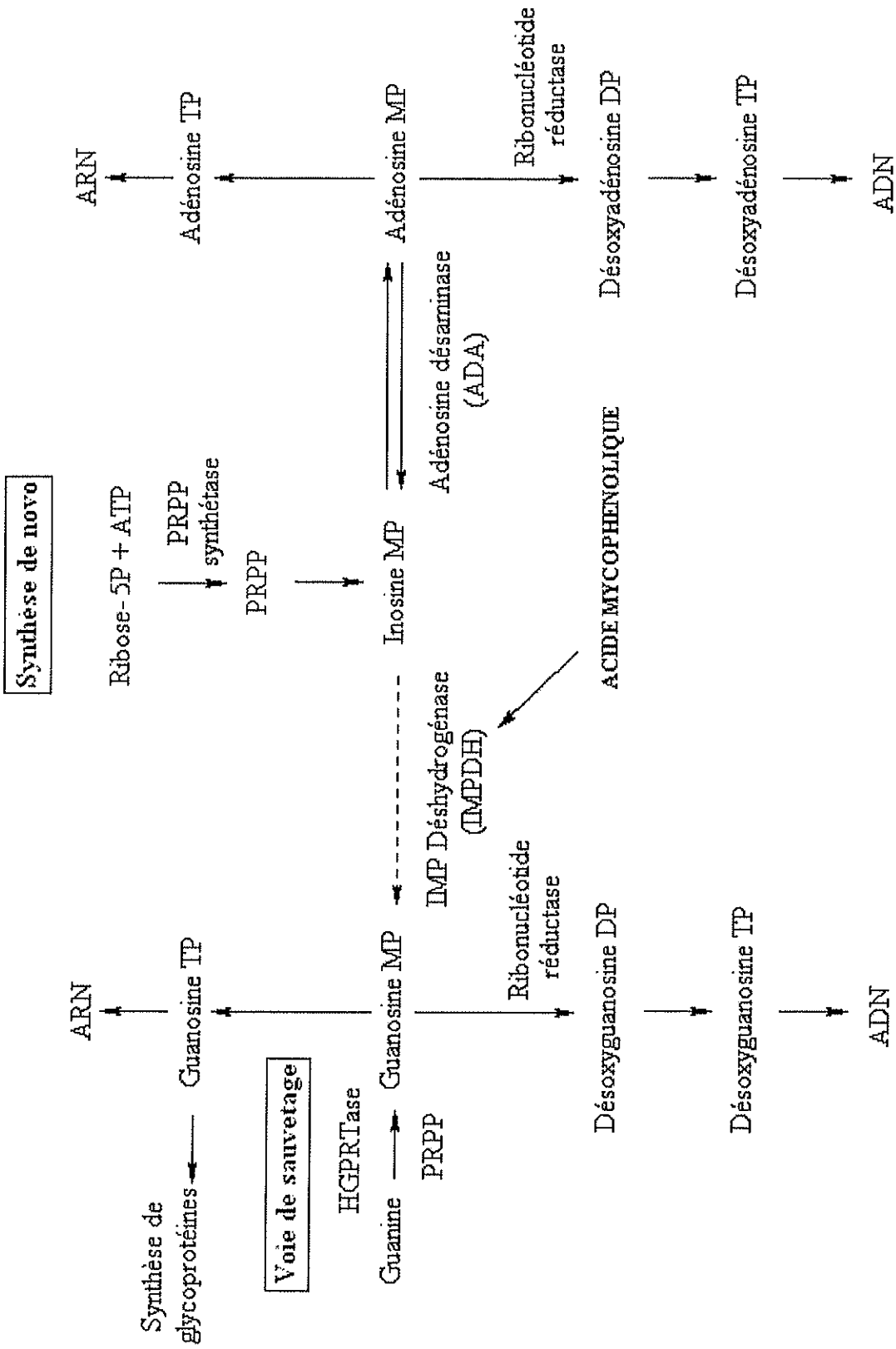
## • LE MYCOPHENOLATE MOFÉTIL ET L'ACIDE MYCOPHENOLIQUE

Le mycophénolate mofétile est issu de la fermentation de différentes souches de *Penicillium*.

Il est l'ester 2-morphinoéthyle du MPA qui est un inhibiteur réversible, sélectif et non compétitif de l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui intervient dans la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine (l'enzyme convertit l'inosine en xanthosine qui deviendra ensuite guanosine). Or la synthèse des lymphocytes passe par cette voie : le MPA a donc un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. (31, 54, 55, 66)

Mais cette molécule n'est bien évidemment pas sélective à 100 %, elle possède aussi, en plus de son action antiproliférative sur les lymphocytes T et B, des propriétés comme l'inhibition de la sécrétion d'anticorps, l'inhibition de la glycosylation des molécules d'adhésion et l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. (43)

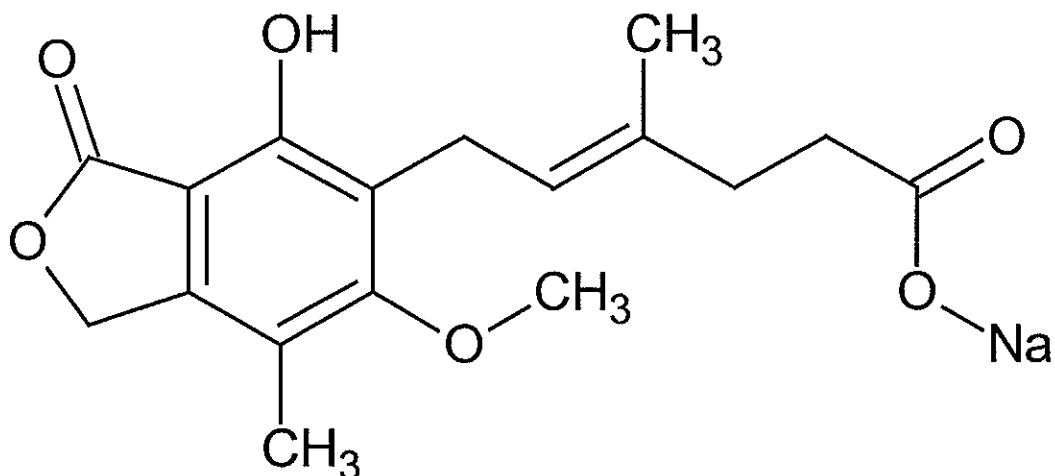
Le schéma suivant montre son action sur la synthèse des purines :



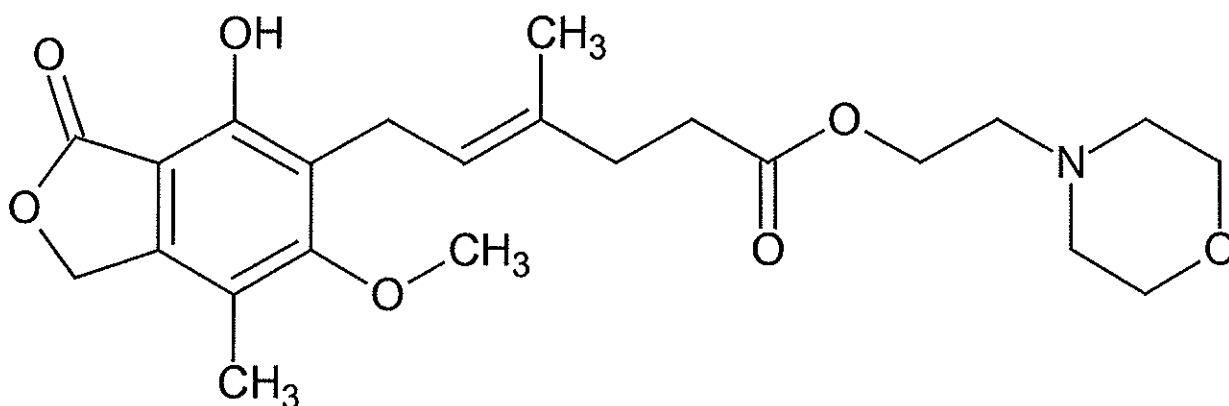
PRPP : 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphatase ; MCP : mercaptopurine ; IMP : inosine monophosphate ;  
 MP : monophosphate ; DP : diphosphate ; TP : triphosphate ; HGPRTase : hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase.

L'acide mycophénolique est dans cette classification noté comme un inhibiteur des nucléotides donc de la synthèse d'ADN. Le Vidal conserve aussi cette molécule dans cette catégorie d'inhibiteur de la synthèse d'ADN.

-- Formule chimique du mycophénolate de sodium :



-- Formule chimique du mycophénolate mofétil ou MMF :



Le mycophénolate mofétil est hydrolysé dans l'organisme pour donner l'acide mycophénolique qui est son métabolite actif.

-- Formes galéniques disponibles de l'acide mycophénolique :

CELLCEPT 250 mg gélule (100 gél)

CELLCEPT 500 mg comprimé (50 cp)

CELLCEPT 1g/5 ml poudre pour suspension buvable (flacon de 110g)

CELLCEPT 500 mg poudre à diluer pour perfusion (flacon de 20ml x 4)

MYFORTIC 180 mg comprimé pelliculé gastrorésistant (120 cp)

MYFORTIC 360 mg comprimé pelliculé gastrorésistant (120 cp)

Le CELLCEPT comporte du mycophénolate mofétil et le MYFORTIC lui, de l'acide mycophénolique. Mais, en raison de leurs profils pharmacocinétiques différents ils ne sont pas interchangeables.

CELLCEPT injectable est réservé à l'usage hospitalier.

-- Indication du mycophénolate mofétil :

**Prévention des rejets aigus d'organe**, chez les patients ayant bénéficiés d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes.

L'indication de l'acide mycophénolique ne concerne pour l'instant que les allogreffes rénales.

-- Posologie du mycophénolate mofétil :

Pour une transplantation rénale :

Début dans les 72heures suivant la greffe par voie orale,

1 g deux fois par jour soit 2g/24H.



Pour une transplantation cardiaque :

Début dans les 120 heures suivant la greffe par voie orale,  
1,5 g deux fois par jour soit 3g/24H.

Pour une transplantation hépatique :

Début dans les 96 heures suivant la greffe,  
1,5 g deux fois par jour soit 3g/24H.

La forme injectable n'est qu'une forme alternative et ne peut être administrée plus de 14 jours. Son utilisation doit débuter dans les 24 heures suivant la greffe.

-- Contre-indications du mycophénolate mofétil :

Allaitement et hypersensibilité.

-- Précautions d'emploi du mycophénolate mofétil :

Une numération globulaire doit être effectuée chaque semaine pendant le premier mois, puis deux fois par mois au cours des deux mois suivants et une fois par mois pour le restant de la première année de traitement.

L'acide mycophénolique et le mycophénolate mofétil sont des inhibiteurs de l'IMPDH. Ainsi ce traitement doit être évité chez les patients atteints de déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT), tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

La suspension buvable contient de l'aspartam : il convient donc de faire attention lors de son administration à des sujets atteints de phénylcétonurie.

Enfin, l'immunosuppression créée ainsi augmente les risques d'infections et nécessite l'arrêt des vaccins vivants, tandis que les autres sont moins efficaces.

-- Interactions du mycophénolate mofétil :

Aciclovir, valaciclovir et ganciclovir : ces produits entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire avec le glucuronide de l'acide mycophénolique et leurs taux sanguins sont par conséquent un peu augmentés.

Les antiacides avec hydroxyde de magnésium ou hydroxyde d'aluminium diminuent son absorption.

La cholestyramine diminue l'efficacité du CELLCEPT.

Il faut être prudent avec tous les médicaments agissant sur le cycle entérohépatique et aussi avec ceux qui sont soumis à la sécrétion tubulaire.

-- Effets secondaires du mycophénolate mofétil :

Les effets secondaires sont très nombreux et fréquents. Les plus fréquents sont : diarrhée, leucopénie, infections généralisées et vomissements. Ces effets secondaires sont différents ou ont une fréquence qui varie en fonction de l'organe greffé.

L'immunosuppression expose bien évidemment à un risque accru de tumeurs malignes, de cancers cutanés non mélanomateux, d'infections opportunistes...

Certains effets arrivent chez plus de 10 % des patients traités : c'est le cas des infections généralisées, des leucopénies, des thrombopénies, des anémies, des infections urinaires, des candidoses buccales, des vomissements, des diarrhées, des nausées, des douleurs abdominales, de la toux, de l'herpès et du zona.

De nombreux autres effets surviennent chez 1 à 10 % des patients et touchent :

- l'ensemble de l'organisme (infection, perte de poids, ...),
- le métabolisme (hyperkaliémie, acidose, hypercholestérolémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, goutte, ...),
- l'appareil digestif (hémorragie, ulcère, infection, anorexie, flatulences, ...),
- la fonction hépatique (hépatite, ictère, augmentation des enzymes hépatiques, bilirubinémie),
- l'appareil respiratoire (pneumonie, infection, rhinite, épanchement pleural, ...),
- la peau et ses annexes (carcinome, candidose, dermatite fongique, acné, rash, alopecie, hypertrophie cutanée, tumeur bénigne),
- le système nerveux (convulsions, dépression, confusion, agitation, anxiété, insomnie, somnolence, tremblements, pensées anormales, ...),
- l'appareil génito-urinaire (candidose vaginale, fonction rénale anormale, créatinine augmentée, acide urique augmenté).

- **LE BRÉQUINAR DE SODIUM**

Le bréquinar de sodium est un composé inhibiteur des bases pyrimidiques mais ne possède pas de spécialités pour la transplantation. (31)

## **b) Les corticoïdes**

Les corticoïdes sont utilisés dans les greffes depuis une trentaine d'années maintenant, et les plus usités sont : la PREDNISONNE : CORTANCYL<sup>®</sup>, la PREDNISOLONE : SOLUPRED<sup>®</sup>, et la METHYLPREDNISOLONE : SOLUMEDROL<sup>®</sup>. (66)

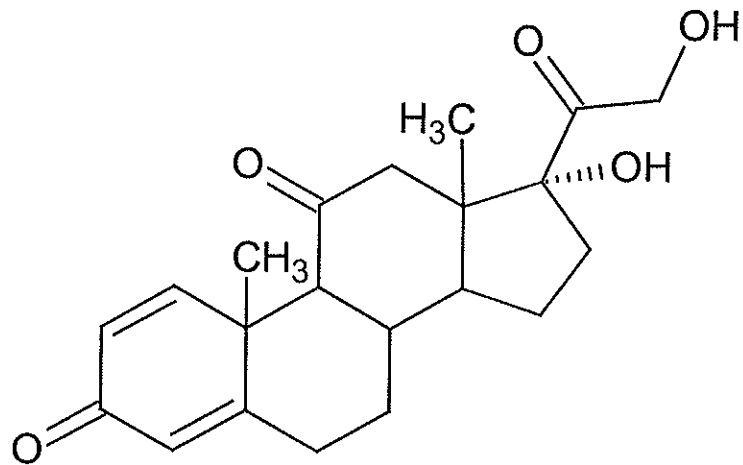
La prednisonne est rapidement métabolisée en prednisolone par l'organisme, ces deux molécules sont prescrites aux mêmes doses.

Les glucocorticoïdes sont principalement utilisés pour leur effet anti-inflammatoire mais aussi à plus forte dose pour leur action immunosuppressive : diminution de la production des interleukines 1 et 6 et diminution de l'expression des antigènes d'histocompatibilité du greffon. (58, 26)

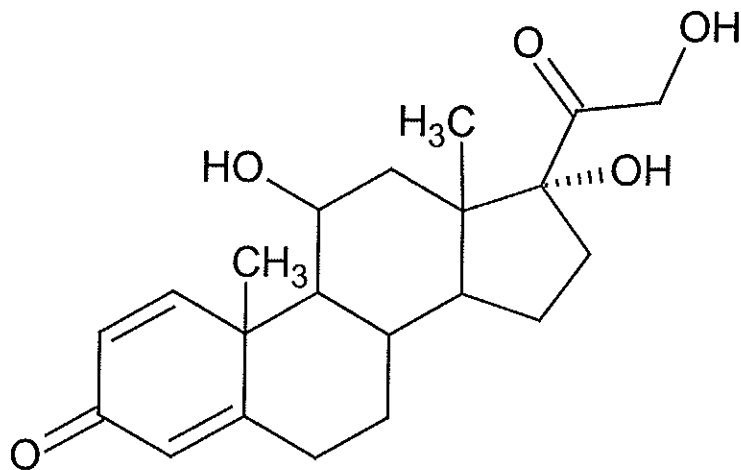
Le mécanisme d'action est multiple et imparfaitement élucidé. Ce que l'on pense à l'heure actuelle est que les glucocorticoïdes agissent en inhibant la production de l'IL-2 et de l'IL-6 par les macrophages. Il en découle une diminution de la présentation des antigènes du greffon aux lymphocytes du receveur. Il y a aussi une inhibition de la translocation nucléaire de NFκB qui se traduit par une diminution de la transcription des cytokines. Parallèlement, les corticoïdes diminuent la production des lymphocytes T helper (LT4). De plus, à forte dose, ils inhibent l'action des lymphocytes B et donc la production d'anticorps. L'action anti-inflammatoire est aussi recherchée au cours d'un traitement médicamenteux pour éviter le rejet du greffon. (31, 54, 55, 66)

-- Formules chimiques :

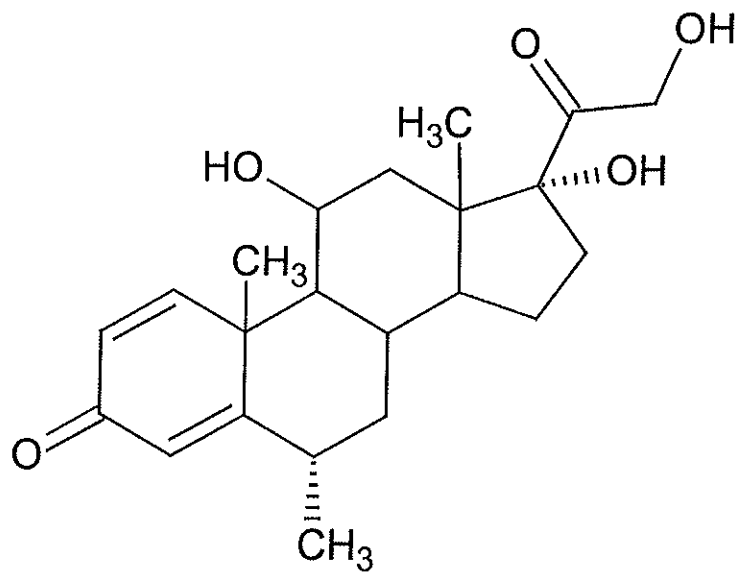
Prednisone :



Prednisolone :



Méthylprednisolone :



-- Formes galéniques disponibles de corticoïdes :

CORTANCYL	1 mg	comprimé (30 cp)
CORTANCYL	5 mg	comprimé sécable (30 cp)
CORTANCYL	20 mg	comprimé sécable (20 cp)
SOLUPRED	5 mg	comprimé effervescent (30 cp)
SOLUPRED	5 mg	comprimé orodispersible (30 cp)
SOLUPRED	20 mg	comprimé effervescent (20 cp)
SOLUPRED	20 mg	comprimé orodispersible (20 cp)
SOLUPRED	1 mg/ml	solution buvable 50ml (1 flacon)
SOLUMEDROL	500 mg	poudre pour solution injectable (10 flacons)
SOLUMEDROL	1 g	poudre et solvant pour solution injectable (1 flacon)

D'autres formes galéniques de ces spécialités sont disponibles mais n'ont pas l'AMM pour les traitements au cours des greffes.

-- Indication des corticoïdes :

**Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe,**

**Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte,**  
dans le cadre d'une transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

-- Posologie des corticoïdes :

Dans un protocole classique les doses initiales sont de 1 à 2 mg/kg/jour. On procède ensuite à une réduction par paliers d'environ 2,5 mg toutes les 2 à 4 semaines. Ensuite l'arrêt semble préconisé mais on constate que les équipes maintiennent souvent une dose journalière constante de 5 mg.

Dans le cadre d'un traitement de rejet aigu on fait appel à de fortes doses : on injecte 500 ou 1000 mg trois jours de suite et on augmente les doses par voie orale à 2 mg/kg/jour pour quelques jours avant de réduire selon le même principe de paliers.

S'il n'y a pas de réponse à ce traitement dans la même semaine le rejet est qualifié de cortico-résistant.

-- Contre-indications des corticoïdes :

Hypersensibilité,

Tout état infectieux sauf péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital, ainsi que les pneumopathies à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère,

Certaines viroses en évolution (hépatites, varicelle, zona, herpès),

Vaccins vivants.

Cependant il n'existe aucune contre-indication lorsque l'indication est vitale.

L'association avec le sultopride est déconseillée.

L'allaitement est déconseillé.

Lors de l'utilisation au cours de la grossesse, il faut une période de surveillance clinique et biologique du nouveau-né.

-- Précautions d'emploi des corticoïdes :

La corticothérapie peut favoriser la survenue des complications infectieuses.

Il convient d'éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle et de rougeole.

Lors d'un emploi au long cours, il faut adopter un régime spécifique : pauvre en sucres d'absorption rapide, pauvre en apport sodé, hyperprotidique, riche en calcium, riche en vitamine D, riche en potassium.

Il faut aussi réévaluer le diabète et l'hypertension artérielle.

-- Interactions des corticoïdes :

Associé au sultopride, les corticoïdes augmentent le risque de survenue des troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointe. L'association est donc déconseillée.

Des précautions d'emploi sont nécessaires lors de l'administration concomitante d'anticoagulants oraux, d'aspirine, d'hypokaliémiants, de digitaliques, d'héparines, d'inducteurs enzymatiques, de l'isoniazide, des torsadogènes, et des topiques gastro-intestinaux.

-- Effets secondaires des corticoïdes :

Ils sont surtout à craindre si l'administration est prolongée dans le temps et si les doses sont importantes. Ils sont très nombreux. Les plus fréquemment rencontrés sont :



Des désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.

Des troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.

Des troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.

Des troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives, pancréatites aiguës surtout chez l'enfant.

Des troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.

Des troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation et plus rarement accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions. Un état dépressif peut survenir à l'arrêt du traitement.

Des troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte

On risque aussi des réactions anaphylactiques, des arythmies cardiaques, des tachycardies et bradycardies liées à l'administration par voie parentérale.

## c) Les ligands des immunophilines

### c-1) Les anticalcineurines

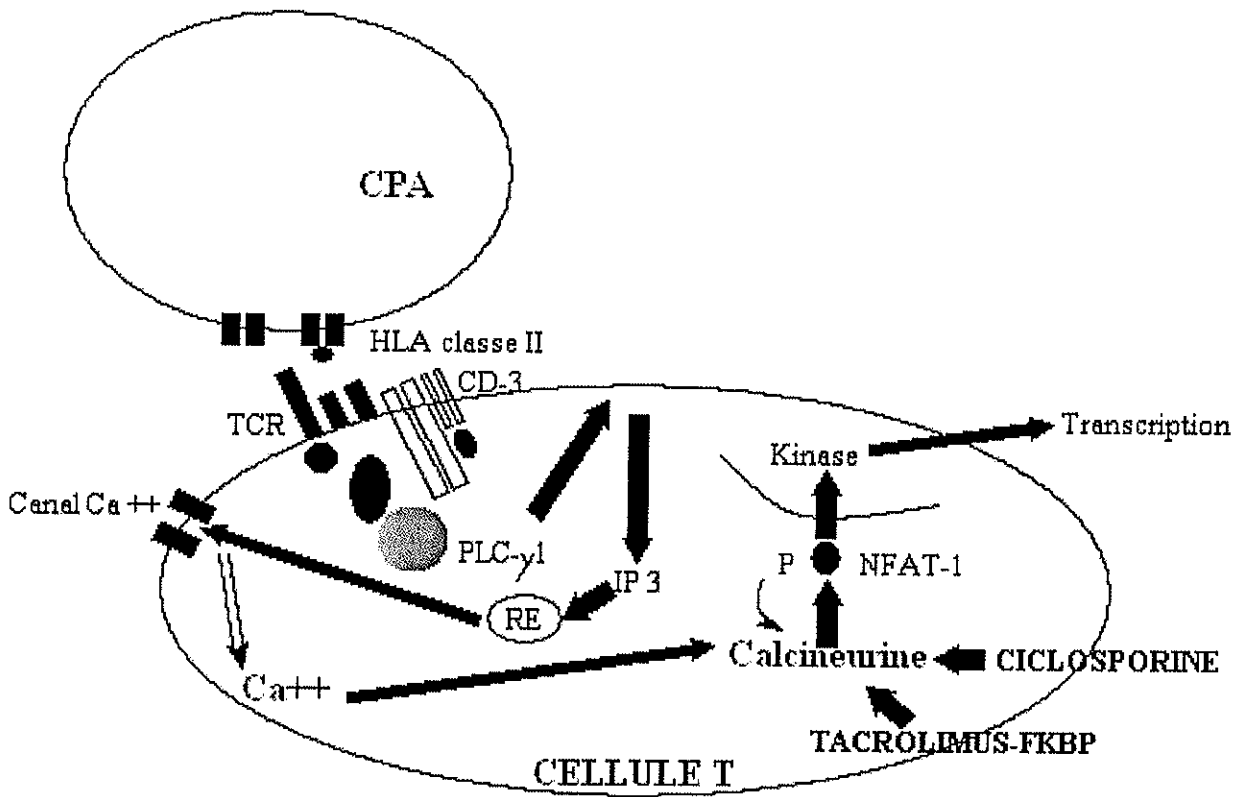
Les anticalcineurines sont représentés par la ciclosporine : SANDIMMUN, NEORAL, et le tacrolimus : PROGRAF.

La stimulation des lymphocytes T entraîne une cascade de réactions intracytoplasmiques qui aboutissent à l'augmentation intracellulaire de calcium. Cela induit l'activation, par la calmoduline, d'une protéine intracellulaire : la calcineurine. Cette sérine/thréonine phosphatase a pour substrat le composant cytoplasmique d'un facteur de transcription : le NF-AT. La déphosphorylation de celui-ci va faciliter sa transduction dans le noyau où, en s'associant avec le composant nucléaire, il va induire la synthèse de cytokines. (46)

L'action de la ciclosporine et du tacrolimus passe par leur fixation sur leurs cibles protéiques spécifiques de la famille des immunophilines, respectivement la cyclophiline (*CyP*) et la *FK binding protein 12 (FKBP12)*. Ces protéines sont des enzymes qui sont impliquées dans l'assemblage des protéines mais cette propriété ne semble pas impliquée directement dans le mécanisme d'action. Les complexes ainsi formés se lient à la calcineurine et bloquent son action par interaction allostérique. La synthèse d'IL-2 et de produits d'activation précoce (IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , ...) est inhibée. (31, 54, 55, 66)

Il en découle une inhibition de la transcription et de la synthèse des cytokines. Puis, la cellule est bloquée et le passage de la phase G<sub>0</sub>, de repos, à la phase G<sub>1</sub>, de préparation à la mitose, ne peut pas se faire.

Le schéma suivant reprend les mécanismes d'action de ces deux molécules :



## • LA CICLOSPORINE

Les propriétés immunosuppressives de la ciclosporine furent découvertes en 1972 par Borel dans les laboratoires Sandoz. Son utilisation en transplantation remonte elle à 1978. Au cours du temps, cette molécule est devenue, malgré ses effets secondaires, la référence en matière d'immunosuppresseur. (40, 59)

La ciclosporine (ciclosporine A) est un polypeptide cyclique à onze acides aminés dérivé d'un champignon : le *Tolypocladium inflatum* et son activité immunomodulatrice permet d'allonger la survie des allogreffes d'organes et de moelle osseuse.

Son activité passe par l'inhibition des réactions immunitaires à médiation cellulaire car la molécule pénètre dans le cytoplasme et se lie à la ciclophiline pour former un complexe qui va bloquer la calcineurine et inhiber la transcription des gènes codant pour les cytokines IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . La ciclosporine bloque les lymphocytes quiescents en phase G<sub>0</sub> et G<sub>1</sub> du cycle cellulaire. Son action est spécifique et réversible au niveau de l'expansion clonale des lymphocytes T. (54, 55)

La ciclosporine ne déprime pas l'hématopoïèse et ne modifie pas la fonction phagocytaire. (24)



-- Formes galéniques disponibles de la ciclosporine :

NEORAL	10 mg	capsule molle (60 caps)
NEORAL	25 mg	capsule molle (60 caps)
NEORAL	50 mg	capsule molle (60 caps)
NEORAL	100 mg	capsule molle (60 caps)
NEORAL	100 mg/ml	solution buvable de 50 ml (1 flacon)
SANDIMMUN	25 mg	capsule molle (50 caps)
SANDIMMUN	50 mg	capsule molle (50 caps)
SANDIMMUN	100 mg	capsule molle (50 caps)
SANDIMMUN	100 mg/ml	solution buvable de 50 ml (1 flacon)
SANDIMMUN	50 mg/ml	solution injectable perfusion IV (10 x 1 ml)
SANDIMMUN	50 mg/ml	solution injectable perfusion IV (10 x 5 ml)

NEORAL et SANDIMMUN par voie orale :

- Prescription initiale hospitalière de six mois.

SANDIMMUN injectable :

- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.

-- Indications de la ciclosporine :

*Pour les greffes d'organes et de tissus :*

**Prévention du rejet du greffon,**

(y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique pour NEORAL),

**Traitement du rejet** chez des patients initialement traités par d'autres immunosuppresseurs pour éviter une immunodépression trop forte.

*Pour les greffes de moelle osseuse :*

**Prévention du rejet,**

**Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte.**

-- Posologie de la ciclosporine :

La ciclosporine doit être administrée en deux prises par jour. La dose initiale est comprise entre 6 et 15 mg/kg/jour et subit une décroissance progressive jusqu'aux doses d'entretien comprises entre 2 et 6 mg/kg/jour pour le NEORAL et comprises entre 2 et 8 mg/kg/jour pour le SANDIMMUN.

La première administration doit se faire 4 à 12 heures avant la greffe.

-- Contre-indications de la ciclosporine :

*Absolues* : hypersensibilité, millepertuis, stiripentol, bosentan, rosuvastatine.

*Relatives* : érythromycine, nifédipine, diurétiques épargneurs de potassium, orlistat, sels de potassium.

L'allaitement est déconseillé sous ciclosporine.

-- Précautions d'emploi de la ciclosporine :

Il faut faire attention aux cas d'hyperuricémie et d'hyperkaliémie ainsi qu'éviter tout apport en potassium dus à la nourriture ou à des diurétiques.

En cas de changement de forme galénique il faut attentivement surveiller la ciclosporinémie, la créatininémie et la tension artérielle.

Il faut éviter l'exposition de façon prolongée aux UV du fait du risque accru de survenue de cancer cutané.

-- Interactions de la ciclosporine : (13, 66)

*Contre-indications* : le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, comme le bosentan. Le stiripentol augmente cette concentration. La ciclosporine diminue le métabolisme de la rosuvastatine et majore le risque de survenue d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, ou de néphrotoxicité.

*Associations déconseillées* : l'érythromycine va augmenter les concentrations sanguines de ciclosporine. L'association avec de la nifédipine va entraîner l'addition de troubles à type de gingivopathie : il faut utiliser un autre antihypertenseur. Les diurétiques épargneurs de potassium et les sels de potassium peuvent favoriser la survenue d'une hyperkaliémie potentiellement létale. L'orlistat doit être pris au moins à trois heures de distance de la ciclosporine sous peine de diminuer son absorption intestinale.

*Associations nécessitant des précautions d'emploi* : amiodarone, antagonistes calciques, colchicine, danazol, inducteurs enzymatiques, antiprotéases, atorvastatine et simvastatine, fluconazole, itraconazole et kétoconazole, macrolides, pristinamycine, méthotrexate, clindamycine, ocréotide et lanréotide, lercanidipine, voriconazole, quinupristine-dalfopristine, ticlopidine.

*Associations à prendre en compte* : jus de pamplemousse, aminosides, amphotéricine B (voie IV), anti-inflammatoires non stéroïdiens, azathioprine, cimétidine, cytotoxiques, diurétiques thiazidiques, globulines antilymphocytaires, méthylprednisolone, prednisolone, triméthoprime, vaccins vivants atténués.



La liste des interactions médicamenteuses avec la ciclosporine est très importante. Ce qu'il faut en retenir principalement, c'est : d'éviter les apports de potassium (bananes, fruits secs et chocolat), de boire beaucoup d'eau, de déconseiller l'utilisation des vaccins vivants, d'avoir une bonne hygiène buccale. La sécurité sociale prend en charge l'épilation électrique dans ce cas précis. Il faut aussi être sensibilisé au risque de survenue d'une infection, notamment dans les six premiers mois. Des maux de tête doivent faire penser à de l'hypertension artérielle. Il faut aussi débattre lors qu'une grossesse est souhaitée.

-- Effets secondaires de la ciclosporine :

Les effets secondaires de la ciclosporine survenant fréquemment sont principalement : une insuffisance rénale aiguë réversible ou chronique avec fibrose, une hypertension artérielle, des tremblements des extrémités et des paresthésies, une hypertrichose, des signes de rétention hydrosodée, une hypertrophie gingivale, des troubles gastro-intestinaux et des augmentations de concentrations plasmatiques : de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines, des  $\gamma$ -GT, de l'uricémie et des lipides sanguins.

Des syndromes lymphoprolifératifs et des tumeurs cutanées ont été rapportés aux mêmes fréquences des autres protocoles immunosuppresseurs.

D'autres effets peuvent survenir, moins fréquemment : des algies, des algodystrophies, des crampes, de l'acné, une alopecie, une hyperkaliémie, une pancréatite, une hépatotoxicité avec ictère et cytolyse, des éruptions cutanées, des neuropathies périphériques, des troubles neurologiques centraux : crises convulsives, encéphalopathie avec syndrome confusionnel, coma, ataxie, troubles visuels rares pouvant aller jusqu'à la cécité. Des troubles hématologiques comme une anémie, une thrombocytopenie, un syndrome hémolytique et urémique d'origine microangiopathique peuvent aussi survenir.

- **LE TACROLIMUS**

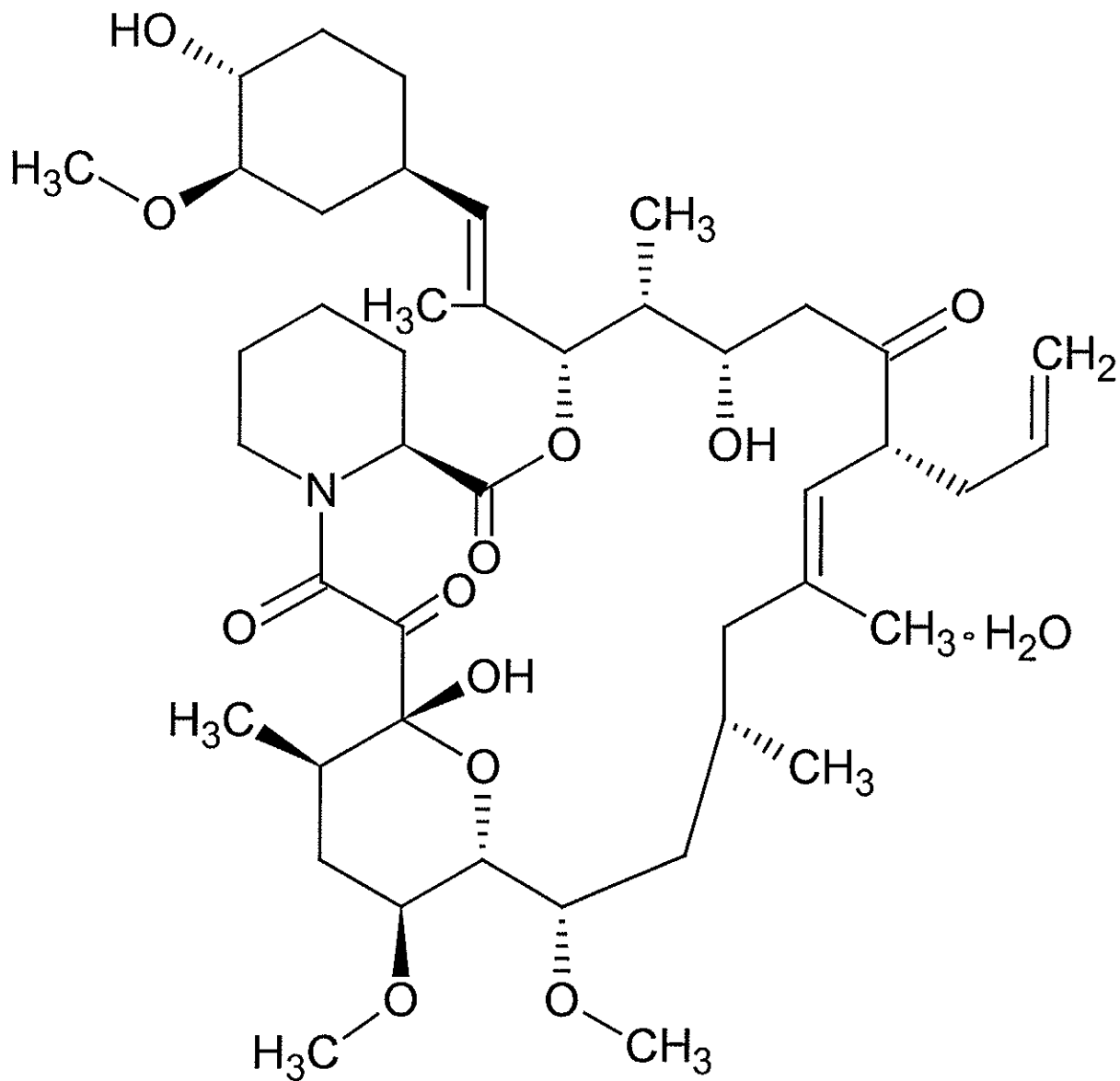
Le tacrolimus est un macrolide immunosuppresseur très puissant, qui est issu de *Streptomyces tsukubaensis*, dont l'effet a été identifié en 1983.

Il inhibe la formation des lymphocytes T principalement responsables du rejet du greffon. Le principe de son activité réside dans la diminution de l'activation des lymphocytes T et de la prolifération des lymphocytes B qui en dépendent, et dans la production des lymphokines, telles que : IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$  ainsi que dans l'expression du récepteur de l'IL-2. (54, 55)

Son mécanisme d'action est analogue à celui de la ciclosporine puisque le tacrolimus se lie aussi à une protéine cytosolique : la *FK-binding protein* (FKBP 12) pour former un complexe qui inhibe de façon spécifique et compétitive la calcineurine qui intervient dans la transcription d'une partie des gènes des cytokines. Ainsi, ce complexe inhibe de façon calcium dépendante la transduction du signal des cellules T.

La protéine cytosolique FKBP 12 est également responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. (31)

-- Formule chimique du tacrolimus :



-- Formes galéniques disponibles du tacrolimus :

PROGRAF 0,5 mg gélule (50 gél)

PROGRAF 1 mg gélule (50 gél)

PROGRAF 5 mg gélule (50 gél)

PROGRAF 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion (10 x 1 ml)

Solution injectable réservée à l'usage hospitalier

Gélules soumises à la prescription initiale hospitalière de six mois.

-- Indications du tacrolimus :

**Prévention du rejet du greffon**, au décours de la transplantation rénale et hépatique,

**Traitement du rejet rebelle cortico-résistant** après transplantation d'organe.

-- Posologie du tacrolimus :

Dans la prévention du rejet du greffon, au décours de la transplantation rénale, on administre une dose de 0,3 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes, 24 heures après la greffe. La dose est ramenée à 0,2 mg/kg/jour si le traitement a profité d'une induction par anticorps antilymphocytaires.

Dans la prévention du rejet du greffon, au décours de la transplantation hépatique, on administre une dose de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes, 12 heures après la greffe. Cette dose peut monter à 0,3 mg/kg/jour chez les enfants.

Dans le traitement du rejet rebelle cortico-résistant, en cas de substitution de la ciclosporine par le tacrolimus, la première dose doit être administrée au moins 12 à 24 heures après la dernière dose de ciclosporine. La dose comprise entre 0,1 et 0,3 mg/kg/jour sera aussi administrée en deux prises quotidiennes.

L'administration par voie injectable ne doit pas dépasser 7 jours, le relais doit être fait le plus vite possible avec la voie orale. Les perfusions sont continues sur 24 heures.

Lors de la prévention du rejet du greffon, au décours de la transplantation rénale, la dose nécessaire est comprise entre 0,05 et 0,1 mg/kg/jour pour les adultes et entre 0,075 à 0,1 mg/kg/jour, pour les enfants.

Dans la prévention du rejet du greffon, au décours de la transplantation hépatique, la dose administrée est comprise entre 0,01 et 0,05 mg/kg/jour pour les adultes, et pour les enfants, de 0,05 mg/kg/jour.

Dans le traitement du rejet rebelle cortico-résistant, on commence le traitement dans les 12 à 24 heures après avoir pris le relais de la ciclosporine aux doses de 0,01 à 0,05 mg/kg/jour pour une greffe rénale et à la dose de 0,05 mg/kg/jour pour une transplantation hépatique.

Les doses d'entretien sont définies en fonction de contrôles de la concentration sanguine résiduelle de tacrolimus qui ne doivent pas dépasser 20 ng/ml en début de traitement et ensuite 15 ng/ml.

-- Contre-indications du tacrolimus :

Grossesse et allaitement.

Kétoconazole, millepertuis, stiripentol et ciclosporine.

Une hypersensibilité connue au produit ou à un autre macrolide est une contre-indication. De plus, une hypersensibilité à l'huile de ricin polyoxyéthylénée contre indique l'utilisation de la solution pour perfusion.

-- Précautions d'emploi du tacrolimus :

La posologie du tacrolimus est à modifier le mois suivant son introduction du fait du changement de sa pharmacocinétique.

Une surveillance particulière doit être instaurée dès le début du traitement : la fonction rénale (créatininémie, kaliémie, natrémie, azotémie) et la fonction hépatique (TP, TCA, transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines et bilirubine) doivent être contrôlées régulièrement.

L'utilisation lorsque le greffon est EBV positif chez un enfant EBV négatif doit être prudente.

Chez les enfants, la surveillance doit être rigoureuse puisqu'une variation de concentration sanguine peut être à l'origine d'hypertrophies ventriculaires et d'hypertrophies septales, dans de rares cas de surdosage.

Les gélules contiennent du lactose ce qui contre indique leur utilisation en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose et de déficit en lactase. La solution injectable contient une huile pouvant provoquer une réaction anaphylactique : elle est contre-indiquée en cas d'allergie.

-- Interactions du tacrolimus :

*Contre-indications* : la ciclosporine voit sa demi-vie rallongée, ce qui majore la néphrotoxicité. Le kétoconazole et le stiripentol augmentent les concentrations du tacrolimus. Le millepertuis diminue cette concentration sanguine.

*Associations déconseillées* : sauf en cas d'hypokaliémie, les sels de potassium et les diurétiques hyperkaliémisants sont à éviter puisque l'hyperkaliémie est potentiellement létale. Les macrolides et l'itraconazole augmentent les concentrations sanguines du tacrolimus.

-- Effets secondaires du tacrolimus :

Une sensibilité accrue aux infections généralisées ou locales.

Des anomalies de la fonction rénale, des cas d'insuffisance rénale, de nécrose, de glomérulopathie,... qui sont à distinguer d'un rejet.

Des cas de diabète iatrogènes nécessitant l'emploi de l'insuline.

De nombreux problèmes au niveau du système nerveux central : tremblements, paresthésies, céphalées, agitation, anxiété, labilité affective, confusion, dépression, insomnie, diminution des réflexes, convulsions, myoclonies, amnésie, syndrome encéphalique aigu, infarctus cérébral, coma, aphasie et troubles du langage...

Des troubles électrolytiques et du métabolisme : perturbation de la calcémie, de la kaliémie, de la magnésémie, de la phosphorémie, de la natrémie, de l'uricémie, des CPK, de l'amylase ainsi que de l'équilibre acido-basique.

Des troubles au niveau du système cardiovasculaire : hypertension, angor, tachycardie, œdème périphérique, vasodilatation avec choc.

Des troubles hématologiques : anémie, modification des temps de prothrombine et de céphaline activée, thrombocytopenie, leucocytose, leucopénie, pancytopenie, éosinophilie, thrombose, hémorragie, purpura thrombotique thrombocytopenique, syndromes lymphoprolifératifs

Autres effets : nausées, ulcères, modification du poids et de l'appétit, asthme et dyspnée, cataracte, photophobie, acouphènes, prurit, éruptions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, crampes, hypertrophies musculaires, gynécomastie...

Comme la ciclosporine et le tacrolimus ont des effets similaires, le choix de l'un plutôt que de l'autre se fera en fonction des effets secondaires : le tacrolimus a une toxicité neurologique bien plus marquée ainsi qu'un effet diabétogène. Certes souvent la diminution des doses de tacrolimus est susceptible d'entraîner un retour à la normale mais cependant ces effets peuvent s'avérer définitifs dans quelques cas.

Parallèlement, le tacrolimus n'entraîne ni hypertrophie gingivale, ni hirsutisme et moins d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie.

Enfin le tacrolimus est utile dans le traitement du rejet car une augmentation de sa dose peut permettre d'éviter un "recyclage" des corticoïdes.



### c-2) Les non inhibiteurs de la calcineurine

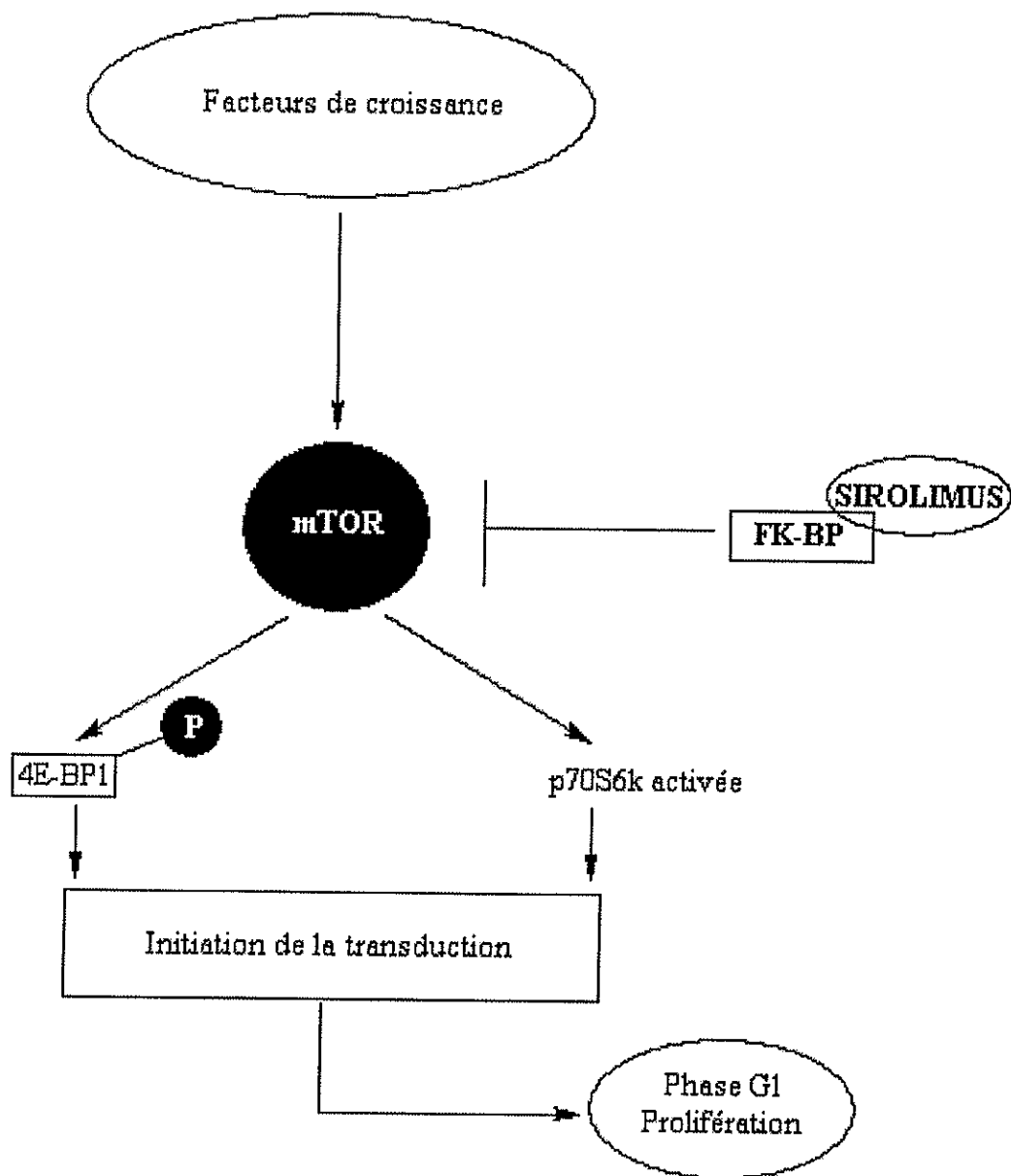
Les ligands des immunophilines qui n'inhibent pas la calcineurine comprennent deux molécules, le sirolimus ou rapamycine : RAPAMUNE et l'évérolimus : CERTICAN. Ces produits appartiennent également à la famille des macrolides.

Ils se lient à la même immunophiline que le tacrolimus : la FK-BP. Cependant, ils n'inhibent pas la calcineurine mais une autre molécule : la protéine kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin* : soit la cible de la rapamycine chez les mammifères) qui intervient dans la progression du cycle cellulaire induite par l'interleukine 2.

Ces deux produits sont récents puisque le RAPAMUNE est arrivé dans l'année 2000 et le CERTICAN dans l'année 2005 pour la mise sur le marché en France.

L'évérolimus est une molécule identique au sirolimus mais une légère modification de sa structure a permis de réduire la longue demi-vie du sirolimus. (34)

Le schéma suivant montre l'action générale de ces molécules :



- **LE SIROLIMUS**

Le sirolimus est un macrolide extrait de *Streptomyces hygroscopicus*, qui est proche structurellement du tacrolimus mais dont le mécanisme d'action est différent. Son AMM date de 2000.

Le sirolimus inhibe l'activation des cellules T induite par la plupart des stimuli en bloquant la transduction des signaux intracellulaires, tant dépendante qu'indépendante du calcium. Comme ce dernier, le sirolimus se fixe à la FK-BP 12 pour former un complexe qui va inhiber une protéine cible de la rapamycine : la mTOR qui est une kinase essentielle dans une voie de signalisation mitogénique commune à une grande variété de types cellulaires. (48)

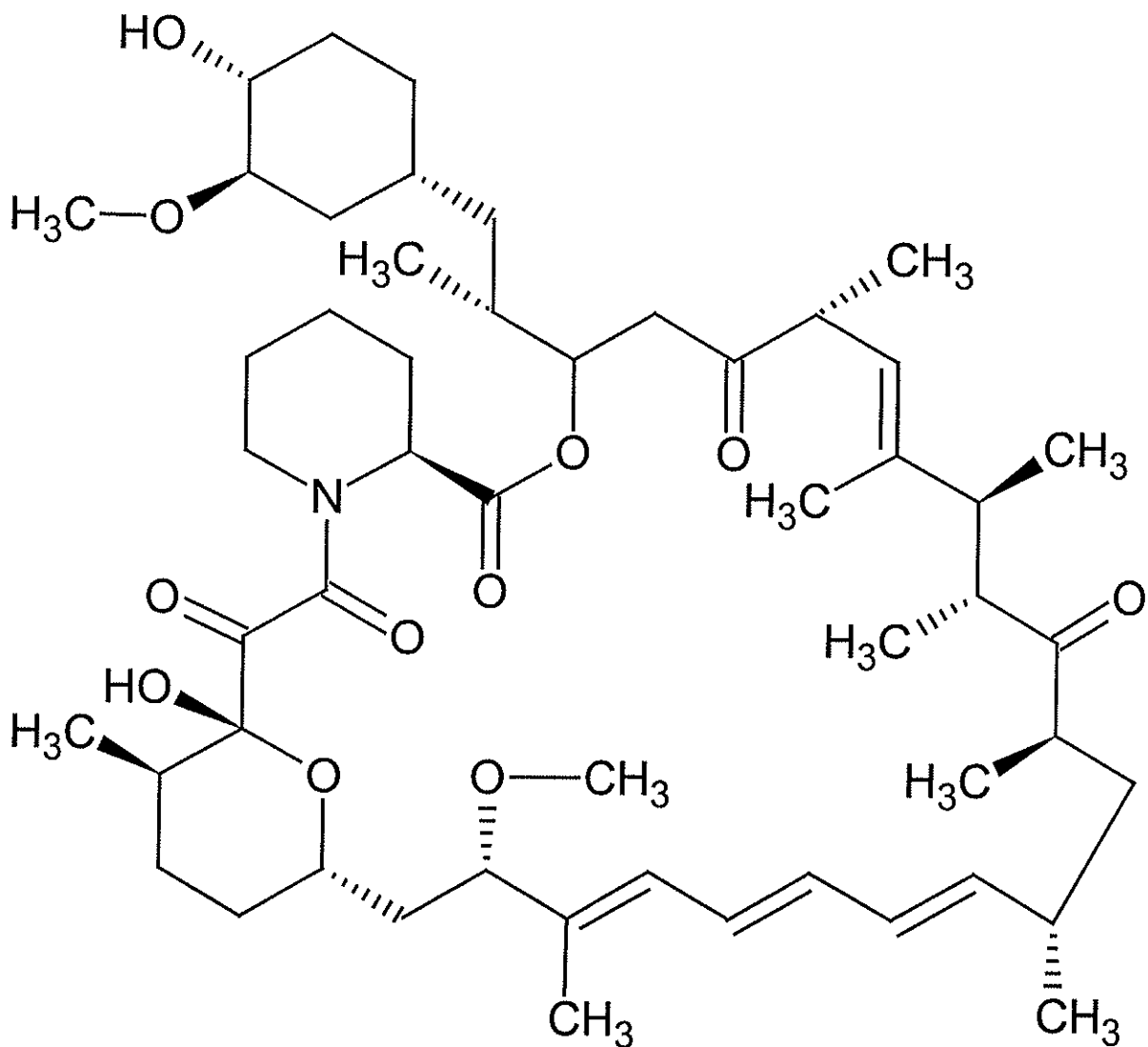
L'inhibition de la mTOR entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux :

Le sirolimus inhibe l'induction de la phosphorylation de 4E-BP1 induite par des facteurs de croissance. Cette molécule, lorsqu'elle est déphosphorylée va empêcher la traduction des ARN messagers. (54, 55)

De plus, le sirolimus inhibe la phosphorylation et l'activation de la protéine kinase p70S6k impliquée aussi dans cette étape de déclenchement. (36)

Le résultat de ces mécanismes est l'inhibition de l'activation lymphocytaire, puisque le cycle cellulaire est bloqué entre les phases G1 et S, à l'origine d'une puissante immunosuppression. (64)

-- Formule chimique du sirolimus ou rapamycine :



-- Formes galéniques disponibles du sirolimus :

RAPAMUNE	1 mg	comprimé	(30 cp)
RAPAMUNE	2 mg	comprimé	(30 cp)
RAPAMUNE	1 mg/ml	solution buvable	(60ml)

Prescription initiale hospitalière de six mois.

-- Indication du sirolimus :

**Prévention du rejet d'organe**, chez des patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

L'introduction du traitement se fait en association avec des corticoïdes et de la ciclosporine pendant 2 à 3 mois.

La poursuite du traitement par RAPAMUNE et corticoïdes ne peut se faire que si la ciclosporine peut être arrêtée.

-- Posologie du sirolimus : (50, 51, 52, 53, 66)

Pour initier un traitement par sirolimus, on administre une dose de charge de 6 mg qui sera suivie par des doses de 2 mg par jour.

On adopte ensuite la posologie de façon à conserver des concentrations résiduelles dans le sang comprises entre 4 et 12 ng/ml pendant 2 à 3 mois sachant que le sirolimus est caractérisé par une grande variabilité interindividuelle et intra individuelle.

Enfin on réduit la posologie des corticoïdes et de la ciclosporine, sur une période de 4 à 8 semaines, avant de supprimer totalement la ciclosporine et de conserver un taux sanguin de sirolimus compris entre 12 et 20 ng/ml. L'association de la ciclosporine et du sirolimus ne doit pas se faire sur une période supérieure à 3 mois.

Si l'arrêt de la ciclosporine est impossible, il faut arrêter le protocole avec le sirolimus.

-- Contre-indications du sirolimus :

Hypersensibilité.

-- Précautions d'emploi du sirolimus :

Il faut éviter l'emploi des vaccins vivants atténués.

La prise concomitante d'inducteurs (rifampicine, rifabutine, ...) ou d'inhibiteurs (kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine, clarithromycine, ...) du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Comme tout traitement immunosuppresseur, l'apparition d'infections opportunistes et le développement de lymphomes est à craindre. L'exposition au soleil est à limiter.

Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être administrée pendant les douze premiers mois suivant la transplantation.

La prophylaxie à cytomégalovirus (CMV) est recommandée pendant les trois premiers mois après la greffe.

Les comprimés contiennent du saccharose et du lactose. Il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour sa prescription en cas d'insuffisance en saccharase, en lactase Lapp ou en isomaltase, ainsi qu'en cas d'intolérance au fructose et au galactose ou encore lors de cas de malabsorption du glucose ou du galactose.

-- Interactions du sirolimus :

Le sirolimus est largement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et dans le foie. Il est aussi le substrat de la glycoprotéine P (PgP), pompe servant à l'excrétion de plusieurs médicaments, localisée dans l'intestin grêle. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination du sirolimus peuvent être influencées par les substances qui agissent sur ces protéines.

Le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, le diltiazem, le vérapamil, l'érythromycine, la télithromycine et la clarithromycine sont des inhibiteurs du CYP3A4 et vont diminuer le métabolisme du sirolimus, ce qui contribue à augmenter ses concentrations sanguines.

Les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine et la rifabutine vont eux augmenter la métabolisation du sirolimus et par conséquent diminuer sa concentration sanguine.

La ciclosporine modifie le taux et le degré d'absorption du sirolimus. Ainsi, il faut respecter un délai de 4 heures après l'administration de la ciclosporine avant de prendre le sirolimus. De plus, il augmente la toxicité rénale de la ciclosporine par un mécanisme non clairement défini.

Le jus de pamplemousse modifie aussi le métabolisme impliquant le CYP3A4 et doit donc aussi être évité.

-- Effets secondaires du sirolimus :

Des effets secondaires très fréquents sont apparus lors des essais comme : un lymphocèle, un œdème périphérique, des douleurs abdominales, une diarrhée, une anémie, une thrombocytopenie, une hypercholestérolémie, une hypertriglycémie,

une hypokaliémie, une élévation de la lacticodehydrogénase (LDH), des arthralgies, de l'acné, des infections urinaires.

Des effets secondaires fréquents apparaissent aussi, comme une cicatrisation anormale, des infections, des troubles hémolytiques, des nécroses osseuses, des accidents thromboemboliques veineux.

D'une manière générale, le traitement immunosuppresseur expose au risque de développement de lymphomes et autres néoplasies, en particulier cutanées.

Des cas de pathologies interstitielles pulmonaires dont certaines fatales, sans étiologie infectieuse identifiée, sont survenus au cours de protocoles comportant RAPAMUNE, mais réversibles à l'arrêt du produit.

Le sirolimus peut provoquer une hépatotoxicité. Ce risque augmente avec les concentrations de sirolimus.

Les études montrent que l'incidence d'événements indésirables graves est plus élevée chez les personnes traitées par sirolimus que chez ceux traités par des inhibiteurs de la calcineurine.

Le sirolimus est donc utilisé dans les protocoles dans le but de supprimer les anticalcineurines. Son avantage essentiel est l'absence de néphrotoxicité et d'hypertension artérielle.

Le sirolimus pourrait protéger l'endothélium vasculaire en inhibant son activation induite par les différents facteurs de croissance. Cette propriété, utilisée en cardiologie (stents coronaires enduits de sirolimus), pourrait contrebalancer l'effet hyperlipémiant de la molécule.



- **L'EVEROLIMUS**

L'évérolimus : CERTICAN est un nouvel immunosuppresseur dérivé du sirolimus qui a obtenu son AMM européenne en 2004. C'est un dérivé hydroxyéthylé de la rapamycine, il appartient donc aussi à la famille des macrolides. (31, 34)

L'avantage de cette molécule semble être la moindre variabilité interindividuelle et intra individuelle. De plus, la différence biochimique entre ces deux molécules confère à l'évérolimus une demi-vie plus courte que celle du sirolimus. (54, 55)

Il possède le même mécanisme d'action aux niveaux cellulaire et moléculaire que le sirolimus. Son mécanisme d'action est complémentaire de la ciclosporine. Il inhibe le signal de prolifération des lymphocytes T induit par des facteurs de croissance mais aussi des cellules musculaires lisses vasculaires impliquées dans la physiopathologie du rejet chronique.

Son effet immunosuppresseur est exercé en inhibant l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène, médiée par des interleukines spécifiques de la cellule T telles que IL-2 et IL-15. L'évérolimus va bloquer les cellules au stade G1 du cycle cellulaire.

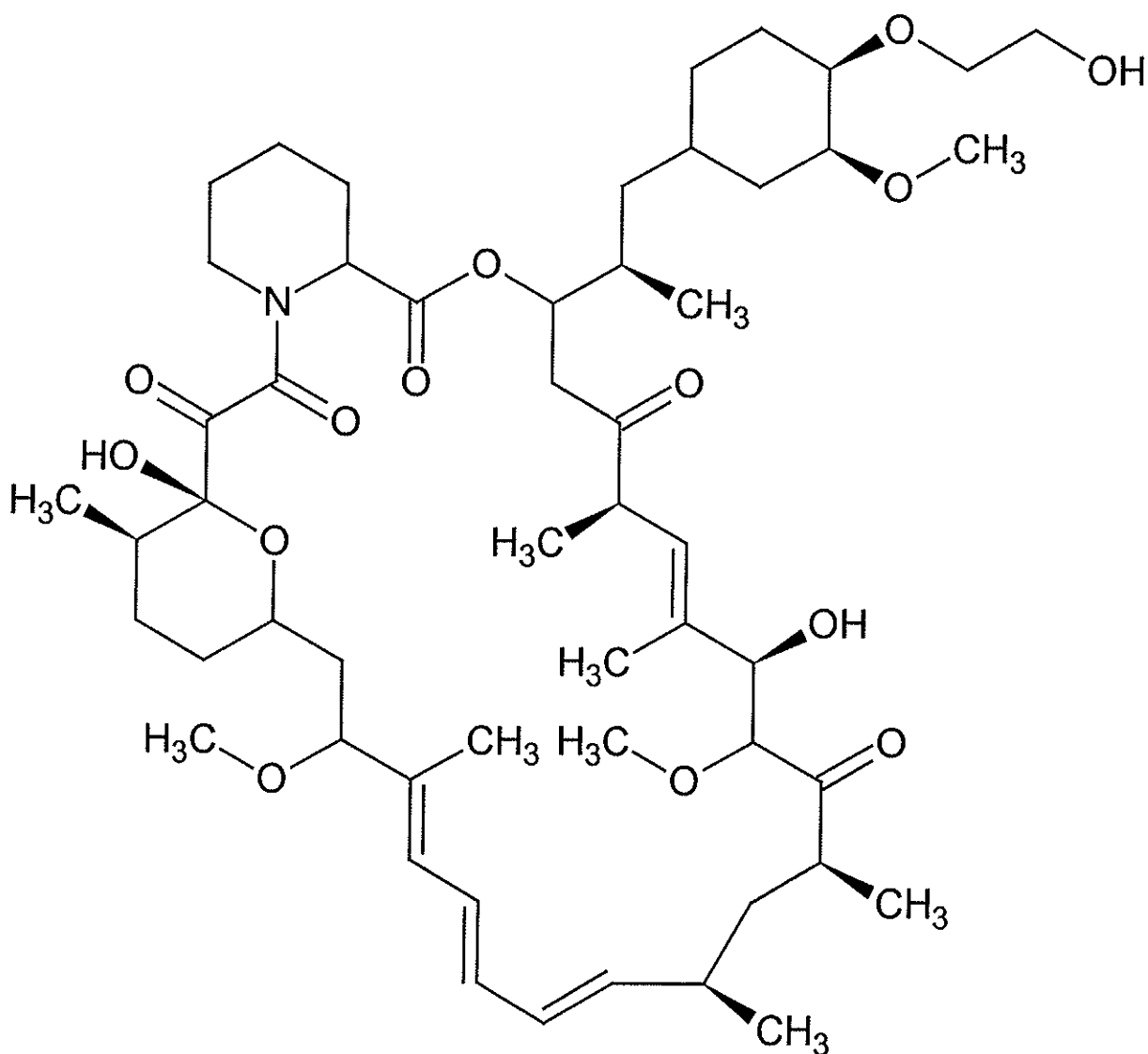
Au niveau moléculaire, l'évérolimus forme un complexe avec la FK-BP12 qui va inhiber la phosphorylation d'une kinase : la p70S6 qui est elle-même contrôlée par la mTOR. Les données actuelles suggèrent que le complexe évérolimus-FK-BP12 se lie au mTOR (aussi appelé FRAP) et par conséquent interfère avec sa fonction. Comme la FRAP est une protéine qui contrôle le métabolisme, la croissance et la prolifération cellulaire. (26, 37, 54)

L'inhibition de la fonction de la FRAP explique par conséquent l'arrêt du cycle cellulaire provoqué par l'évérolimus.

L'effet de l'évérolimus ne se limite pas aux cellules T, de manière générale, la prolifération stimulée par facteur de croissance des cellules tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques, telles les cellules musculaires lisses, est inhibée.

La prolifération stimulée par facteur de croissance de cellules musculaires lisses vasculaires, déclenchée par une atteinte des cellules endothéliales et conduisant à la formation d'une *néo-intima*, joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du rejet chronique. L'évérolimus inhibe la formation de cette *néo-intima*. (28, 57)

-- Formule chimique de l'évérolimus :



-- Formes galéniques disponibles de l'évérolimus :

CERTICAN 0,25 mg comprimé (60 cp)

CERTICAN 0,50 mg comprimé (60 cp)

CERTICAN 0,75 mg comprimé (60 cp)

CERTICAN 0,10 mg comprimé dispersible (60 cp)

CERTICAN 0,25 mg comprimé dispersible (60 cp)

Prescription initiale hospitalière de six mois.

-- Indication de l'évérolimus :

**Prévention du rejet d'organes**, chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque.

Il est utilisé en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes.

-- Posologie de l'évérolimus :

La posologie initiale est de 0,75 mg deux fois par jour à débiter dès que possible après la transplantation. La réduction de la posologie se la ciclosporine doit se faire après le premier mois suivant la transplantation, si les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang sont comprises entre 3 et 8 ng/ml.

Des ajustements de posologie sont envisageables en fonction des concentrations sanguines atteintes, de la tolérance, de la réponse individuelle ou d'une modification du traitement annexe et de la situation clinique. Les ajustements peuvent être réalisée à 4-5 jours d'intervalle.

La prise doit se faire soit toujours pendant les repas soit toujours en dehors.

-- Contre-indications :

Hypersensibilité à l'évérolimus, au sirolimus, aux excipients.

-- Précautions d'emploi :

Les inhibiteurs du CYP3A4 comme : le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la télithromycine, la clarithromycine et le ritonavir vont diminuer le métabolisme de l'évérolimus, ce qui contribue à augmenter ses concentrations sanguines.

Les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine et la rifabutine vont eux augmenter la métabolisation de l'évérolimus et par conséquent diminuer sa concentration sanguine.

Ces deux types d'associations sont à éviter mais si tel est le cas, il est recommandé de contrôler les concentrations sanguines résiduelles d'évérolimus.

Comme pour tout protocole immunosuppresseur, le risque de développer des cancers est accru, notamment cutanés : l'exposition aux UV est par conséquent à limiter.

L'immunosuppression excessive risque d'entraîner le développement d'infections opportunistes pouvant être fatales.

Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (carinii) doit être administrée pendant les douze premiers mois suivant la transplantation.

La prophylaxie à cytomégalovirus (CMV) est recommandée pendant les trois premiers mois après la greffe.

L'association de CERTICAN avec la ciclosporine peut provoquer des élévations de concentrations de cholestérol et de triglycérides sériques pouvant nécessiter un traitement ou une modification d'un traitement préexistant.

La surveillance de la fonction rénale est préconisée chez tous les patients.

L'évérolimus doit être évité dans le cas de maladies héréditaires rares telles que l'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

-- Interactions de l'évérolimus :

L'évérolimus est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 dans le foie et en partie au niveau de la paroi intestinale. Il est aussi le substrat de la glycoprotéine P (PgP), pompe servant à l'excrétion de plusieurs médicaments, localisée dans l'intestin grêle. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les substances qui agissent sur ces protéines. De plus, l'évérolimus inhibe *in vitro* les CYP3A4 et CYP2D6 pouvant potentiellement augmenter les concentrations des médicaments éliminés par ces enzymes.

La ciclosporine augmente significativement la biodisponibilité de l'évérolimus. Une adaptation de la dose d'évérolimus est nécessaire.

La rifampicine agit comme un inducteur du CYP3A4. Il va augmenter la clairance de l'évérolimus. Leur association est déconseillée.

Les inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP comme le fluconazole, les macrolides, le vérapamil, la nicardipine, le diltiazem, le nelfinavir, l'indinavir et l'amprénavir vont augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus. Tandis que les inducteurs du

CYP3A4 comme le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne l'efavirenz et le névirapine vont diminuer ses concentrations sanguines.

Le pamplemousse et son jus modifient l'activité du CYP450 et de la Pgp et doivent par conséquent être évités.

La vaccination peut s'avérer moins efficace et les vaccins vivants sont à éviter.

-- Effets secondaires de l'everolimus :

Une potentialisation de la néphrotoxicité de la ciclosporine pour les greffes rénales et cardiaques mais aussi une diminution de la fonction du greffon accompagnée d'une élévation de la créatininémie pour les greffes rénales ont été observées.

De nombreux effets secondaires ont été rapportés sous everolimus : les plus fréquents sont la leucopénie, l'hypercholestérolémie et l'hyperlipidémie.

Des effets gastro-intestinaux, hépatobiliaires, des accidents thromboemboliques veineux et des troubles de la cicatrisation sont aussi fréquents.

De plus, des thrombopénies sévères, des hémorragies, des hématomes, de l'anémie, des troubles visuels surviennent plus fréquemment que chez les patients traités par CELLCEPT ou IMUREL.

Les effets indésirables infectieux sont aussi significativement plus importants

Le risque de tumeurs est lui aussi accru sous protocole immunosuppresseur mais cet effet semble lié au traitement en lui-même et non à un médicament en particulier.

#### **d) Autres**

D'autres molécules, en cours d'étude ou non, telles que la désoxyspergualine, le FTY720, le léflunomide ont ces propriétés d'immunosuppresseurs chimiques mais ne possèdent pas de spécialités disponibles.

### **3) Agents biologiques**

Les agents immunosuppresseurs biologiques sont utilisés par voie parentérale. Ils sont réservés au traitement d'induction, c'est-à-dire à la prévention initiale des épisodes de rejet grave, résistant au traitement corticoïde initial. Il s'agit soit d'anticorps polyclonaux antilymphocytaires (sérum antilymphocytaire : SAL) soit d'anticorps monoclonaux (AcMo) natifs, chimériques ou humanisés.

Le SAL est produit en immunisant un animal, lapin ou cheval, avec des thymocytes, des lymphocytes du canal thoracique ou des lymphoblastes humains. Après immunisation, les anticorps produits sont purifiés et la fraction IgG est en règle générale utilisée. C'est un mélange d'anticorps (Ac) dont les cibles antigéniques ne sont pas bien définies.

Les AcMo reconnaissent, eux, un seul épitope. Ils sont produits en immunisant un animal, souvent une souris, avec un antigène spécifique. Les lymphocytes B sont ensuite fusionnés *in vitro* avec des cellules myélomateuses afin d'obtenir une lignée stable, ou hybridome. Chaque hybridome produira ainsi un seul type d'anticorps de spécificité et d'affinité connues. Afin de pallier au risque d'immunisation contre les fractions "animales" des anticorps, la modification génétique des anticorps est effectuée en incluant des fractions d'origine humaine. Pour les anticorps chimériques, les régions constantes d'origine humaine sont associées aux régions variables d'origine animale. Pour les anticorps humanisés, seules les régions hypervariables impliquées directement dans la reconnaissance de l'antigène sont d'origine animale

### **a) Sérum antilymphocytaire polyclonal**

Il est mis au point dans les années 1960. La grande différence de pureté et d'efficacité des sérums alors utilisés n'a pas pu permettre de standardisation des études portant sur ces sérums, ce qui explique les effets très différents qui ont pu être observés et donc par conséquent les divergences d'opinions des greffeurs observées quant à leurs utilisations. (7, 31)

Actuellement, ces globulines sont surtout utilisées pendant la période d'induction d'une greffe rénale, permettant de retarder l'introduction de la ciclosporine au moment où la fonction rénale est stabilisée.

On dispose actuellement de trois spécialités : LYMPHOGLOBULINE, THYMOGLOBULINE et GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES.

Les produits comportent un "mélange" d'anticorps intervenant à différentes étapes de la réponse immunitaire, principalement la reconnaissance et l'activation du lymphocyte T, mais aussi dans la transduction du message prolifératif.

Le SAL entraîne une lymphopénie portant essentiellement sur les cellules T. Le mécanisme principal d'élimination est l'opsonisation des lymphocytes T et leur phagocytose par le système réticulo-endothélial. Une inactivation cellulaire par recouvrement et/ou modulation antigénique (disparition des récepteurs de la surface cellulaire) peuvent également intervenir. Par ailleurs, une inhibition des phénomènes d'adhésion et de transduction du signal participe à l'action immunosuppressive. (18, 19, 21)



- **IMMUNOGLOBULINE EQUINE  
ANTI-THYMOCYTES HUMAINS**

Cette solution injectable : LYMPHOGLOBULINE, contient des immunoglobulines (Ig) de cheval antilymphocytes humains obtenues par hyperimmunisation du cheval avec des lymphocytes de thymus. Lymphoglobuline fut utilisé pour la première fois en 1969 et en 1971 dans le cadre de transplantation rénale.

L'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains est un immunosuppresseur sélectif agissant essentiellement sur les lymphocytes T. Ces Ig se fixent sur les lymphocytes et possèdent une activité lymphocytotoxique en présence du complément, ainsi qu'une activité lymphoagglutinante et transformante en culture de lymphocytes. Elles inhibent la formation des rosettes E et les réponses des lymphocytes en culture mixte lymphocytaire en présence de différents mitogènes. (31, 54, 55)

L'essentiel de cet effet repose donc sur le mécanisme de lyse massive de lymphocytes T dépendants du complément, intéressant les cellules circulantes et ganglionnaires. Cependant, il y a aussi une composante qui inhibe la prolifération des lymphocytes B qui peut contribuer à limiter le risque de développement des syndromes lymphoprolifératifs à cellule B de l'immunodéprimé. (16)

De plus, on constate une régulation négative de l'expression de nombreux antigènes de surface (CD2, CD3, CD5, CD8, ...) qui peut expliquer l'hyporéactivité des cellules T observée après administration.

Lymphoglobuline est un puissant immunosuppresseur : car il supprime les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée, il retarde les crises de rejet d'organes et diminue leur nombre et leur intensité, il permet aussi de traiter les crises de rejet tardives irréversibles sous corticoïdes. (33, 55)

-- Formes galéniques disponibles :

LYMPHOGLOBULINE 20 mg/ml 1 flacon pour perfusion de 5 ml.

Réservé à l'usage hospitalier.

-- Indication :

**Prévention et traitement du rejet de greffe.**

-- Posologie : (23, 66)

Lors de prévention du rejet de greffe : 10 mg/kg/jour pendant 10 jours. De façon exceptionnelle moins de 10 jours ou jusqu'à 21 jours.

Il est recommandé de débiter le traitement le jour de la transplantation. Celui-ci peut être interrompu sans diminution préalable de la dose et dans ce cas, on poursuit le traitement par les corticoïdes et autres immunosuppresseurs prescrits en association.

Pour traiter un rejet de greffe : 10 à 20 mg/kg/jour jusqu'à disparition des signes cliniques et biologiques.

-- Contre-indications :

Allergie connue aux protéines équine.

Infection sévère non contrôlée contre-indiquant l'induction d'un traitement immunosuppresseur.

Grossesse et allaitement, par précaution.

-- Précautions d'emploi :

Ce produit doit être utilisé en milieu médical avec un matériel de réanimation spécialisé à proximité en cas de choc anaphylactique.

Une prophylaxie contre le CMV et le *pneumocystis carinii* doit être envisagée.

Une prémédication par corticoïdes est obligatoire, notamment pour diminuer le risque et l'intensité du "syndrome de la première dose". Cet effet est lié à l'activation des lymphocytes T, lors de la première injection, avec sécrétion de cytokines inflammatoires.

Le risque de survenue d'une maladie sérique oblige un traitement par corticoïdes de dix jours suivi de dix jours de réduction de la posologie. Si celle-ci se déclare, LYMPHOGLOBULINE doit être arrêté et si possible remplacé par des immunoglobulines de lapin.

Des NFS (numération de la formule sanguine) doivent être réalisées pendant le traitement et deux semaines suivant l'arrêt du traitement du fait du risque de survenue de neutropénie et de thrombopénie.

-- Interactions :

Une immunosuppression excessive, en cas d'association à d'autres médicaments, peut provoquer l'apparition d'infections opportunistes ou de syndromes lymphoprolifératifs.

Les vaccins vivants atténués peuvent provoquer une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Il y a un risque d'interférence si l'on pratique un test ELISA utilisant des immunoglobulines équine.

-- Effets secondaires :

La première ou la seconde injection peuvent induire une activation transitoire des lymphocytes avec libération des cytokines. Ce "syndrome de la première dose" entraîne fièvre, frissons, prurit et érythème, hyper- ou hypotension. Ce phénomène est atténué par une prémédication en corticostéroïdes et en antihistaminiques. (32, 66)

Lymphoglobuline peut induire une maladie sérique qui correspond à l'immunisation du patient contre les immunoglobulines équine, ce qui entraîne notamment fièvre, urticaire et arthrite.

Une thrombopénie ou une neutropénie peuvent aussi survenir mais restent transitoires et rarement sévères.

Un choc anaphylactique peut apparaître.

Enfin, l'immunosuppression induite peut favoriser l'apparition d'infections opportunistes et le développement de syndromes lymphoprolifératifs.

- **IMMUNOGLOBULINE DE LAPIN  
ANTI-THYMOCYTES HUMAINS**

Cette solution pour perfusion contient des immunoglobulines de lapin antithymocytes humains. THYMOGLOBULINE est un immunosuppresseur sélectif des lymphocytes T dont plusieurs mécanismes d'action sont aujourd'hui décrits :

La déplétion lymphocytaire constitue probablement le mécanisme principal de l'immunosuppression induite par cette Ig. Thymoglobuline reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, telles que les CD-2; CD-3, CD-4, CD-8, CD-11a, CD-18, CD-25, HLA-DR et HLA de classe 1. (6, 12, 31, 35)

Les lymphocytes T sont éliminés de la circulation par une lyse dépendant du complément et, plus encore, par un mécanisme d'opsonisation Fc-dépendant mettant en jeu le système des cellules monocyto-phagocytaires.

L'Ig de lapin déclenche en plus de cette déplétion en lymphocytes T d'autres réponses fonctionnelles lymphocytaires liées à son activité immunosuppressive. (17, 38)

Il semble que parallèlement, ces Ig aient un faible pouvoir d'inactivation et d'activité anti-proliférative des lymphocytes B qui permet d'expliquer le risque de développement de lymphomes à cellules B. (31, 66)

-- Formes galéniques disponibles :

THYMOGLOBULINE 5 mg/ml 1 flacon pour perfusion de 5 ml.

Réservé à l'usage hospitalier.

-- Indications :

**Prévention et traitement du rejet de la greffe.**

**Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte.**

**Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante.**

-- Posologie :

Prévention de rejet aigu de greffe : 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 à 9 jours après transplantation rénale, pancréatique et hépatique et pendant 2 à 5 jours après transplantation cardiaque..

Traitement de rejet aigu de greffe : 1,5 mg/kg/jour pendant 3 à 14 jours

Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique : il est recommandé une administration préventive de J -4 à J -2 ou J -1 de 2,5 mg/kg/jour.

Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante, la posologie est définie en fonction de chaque cas et varie de 2 à 5 mg/kg/jour, pendant 5 jours.

-- Contre-indications :

Allergie connue aux protéines de lapin.

Infections qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire.

Grossesse et allaitement, par précaution.

-- Précautions d'emploi :

Ce produit doit être utilisé en milieu médical avec un matériel de réanimation spécialisé à proximité en cas de choc anaphylactique.

Le risque de survenue d'une maladie sérique oblige à être prudent si le patient a déjà reçu des immunoglobulines de lapin.

Des NFS (numération de la formule sanguine) doivent être réalisées pendant le traitement et deux semaines suivant l'arrêt du traitement du fait du risque de survenue de leucopénie et de thrombopénie.

Le risque de survenue de syndromes lymphoprolifératifs est à prendre en compte. (15, 66)

-- Interactions :

En association avec d'autres immunosuppresseurs, il existe un risque de lymphoprolifération.

Les vaccins vivants atténués peuvent provoquer une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ces Ig peuvent interagir dans les tests ELISA faisant intervenir des anticorps de lapin.

L'immunoglobuline de lapin antithymocytes humains peut induire la formation d'anticorps qui réagissent avec d'autres Ig de lapin. (39, 66)

-- Effets secondaires : (11, 49, 66)

On a observé des réactions systémiques à type de frissons, fièvre, hypotension, tachycardie, vomissements et dyspnée. D'autres réactions mais locales sont aussi observées, comme une douleur au site d'injection, une thrombophlébite périphérique.

Une maladie sérique se manifestant par de la fièvre, des éruptions cutanées et des myalgies, peut survenir 7 à 15 jours après le début du traitement ce qui explique la prémédication par corticoïdes et antihistaminiques.

Une neutropénie et une thrombopénie sont aussi à craindre en début de traitement mais aussi après son arrêt.

L'excès d'immunosuppression peut aussi induire des complications infectieuses et des phénomènes néoplasiques malins. D'une manière générale, il existe un risque accru de désordres lymphoprolifératifs sous protocole immunosuppresseur.



- **IMMUNOGLOBULINES DE LAPIN**

Les immunoglobulines de lapin antithymocytes T humains : GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS sont aussi administrées par voie veineuse. Elles sont isolées à partir de sérum de lapins immunisés contre les lymphocytes T humains provenant d'une certaine lignée cellulaire. Ces anticorps polyclonaux ont pour effet une déplétion en lymphocytes T. (41, 42)

-- Formes galéniques disponibles :

GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS

20 mg/ml 10 flacons pour perfusion de 5 ml.

Réservé à l'usage hospitalier.

-- Indications :

**Traitement prophylactique et thérapeutique du rejet**, en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs.

-- Posologie :

Traitement prophylactique du rejet : 3 à 4 mg/kg/jour pendant 5 à 21 jours à compter du jour même de la transplantation.

Traitement de rejet aigu cortico-résistant : 3 à 4 mg/kg/jour pendant 5 à 14 jours  
En fonction de l'état du greffon et du protocole immunosuppresseur.

-- Contre-indications :

Allergie aux protéines de lapin.

Thrombocytopénie sévère, puisque cette immunoglobuline peut aggraver ce phénomène et donc augmenter le risque hémorragique.

Infection non contrôlée, quelle soit bactérienne, virale ou fongique.

Lors d'une grossesse ou d'un allaitement, il n'est à utiliser qu'en cas de nécessité.

-- Précautions d'emploi :

Ces Ig ne doivent être administrées que sous surveillance médicale stricte avec un matériel de réanimation à proximité. Une surveillance encore plus rigoureuse doit être adoptée lorsque le patient a déjà reçu des Ig de lapin. Avant le traitement il faut vérifier avec un test cutané si le patient n'est pas allergique aux protéines de lapin.

Des NFS doivent être réalisées pendant le traitement et poursuivies deux semaines après, à la recherche d'une neutropénie, d'une leucopénie ou d'une thrombopénie.

En raison du traitement immunosuppresseur, des mesures prophylactiques doivent être adoptées afin de traiter immédiatement les infections : médicaments antibiotiques, antiviraux, antifongiques.

-- Interactions :

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués et les autres peuvent être moins efficaces.

L'association à d'autres immunosuppresseurs doit être contrôlée pour éviter de trop augmenter le risque de développement d'infections opportunistes.

-- Effets secondaires : (9, 66)

Les effets les plus fréquents sont des nausées, de la fièvre et des vertiges.

Une maladie sérique peut apparaître après 8 à 14 jours de traitement mais se contrôle par des corticoïdes à plus forte dose.

Une réaction anaphylactique est possible, notamment durant les trois premiers jours de traitement.

Une thrombocytopénie ou une granulocytopénie pouvant provoquer l'arrêt du traitement est possible.

## **b) Anticorps monoclonaux**

Les anticorps monoclonaux (AcMo) sont issus de techniques d'hybridation cellulaire mises au point en 1975.

On a fait fusionner des cellules myélomateuses avec des plasmocytes de souris préalablement immunisées, ce qui aboutit à la formation d'hybridomes immortels qui sécrètent une Immunoglobuline (Ig).

La technique de production la plus courante fait appel à l'injection de ces hybridomes dans la cavité péritonéale de souris, puis au recueil de l'ascite qui en résulte, contenant les AcMo.

Il existe aujourd'hui trois AcMo mis sur le marché français. Ils sont représentés par les spécialités : ORTHOCLONE OKT3, le plus connu car le plus ancien, ainsi que SIMULECT et ZENAPAX qui sont apparus juste avant l'an 2000.

Le principal obstacle à l'utilisation prolongée de ces anticorps est la xénosensibilisation : les AcMo de souris entraînent chez l'Homme une immunisation intense et rapide, qui survient le dixième jour du traitement en l'absence d'immunosuppression associée, et qui rend ces AcMo inefficaces. (31, 54, 55, 56)

- **LE MUROMONAB-CD3**

Cet AcMo a obtenu son AMM en 1986 et a longtemps été le seul utilisé en clinique humaine. C'est un anticorps murin injectable, spécifique du marqueur CD3 (ou complexe T3) présent à la surface de tous les lymphocytes T humains matures.

Ce complexe T3 est intimement associé au récepteur de l'antigène TCR à la surface du lymphocyte T. Après couplage de l'antigène et de son récepteur, la transmission du signal d'activation à l'intérieur de la cellule est assurée par ce complexe.

L'ORTHOCLONE OKT3 bloque la transduction de ce signal : le lymphocyte T ne peut plus s'activer. Après injection de 5 mg d'OKT3 on observe une chute brutale du nombre de lymphocytes CD3+ dans le sang périphérique qui revient à la normale une semaine après arrêt du traitement. Il est possible de voir le taux de CD3+ remonter avant la fin du traitement ce qui traduit le développement d'anticorps neutralisants anti-ORTHOCLONE OKT3.

Lorsque l'on ne détecte plus de CD3+, les CD4+ et CD8+ augmentent mais n'influencent pas l'inhibition du rejet.

Un des mécanismes d'action est, à l'instar des sérums antilymphocytaires, une opsonisation des lymphocytes T après fixation de l'anticorps puis leur élimination par le système réticulo-endothélial.

Un autre mécanisme est celui de la modulation antigénique, définie comme la perte transitoire de l'expression de l'antigène cible de l'anticorps par la cellule exposée à cet anticorps. Le complexe T3-OKT3 microprécipite et est internalisé puis relargué dans le milieu environnant. Ce phénomène participe à l'activité de l'OKT3 puisque le lymphocyte T qui ne peut exprimer le complexe T3 perd son immunocompétence.

(17, 30)

-- Formes galéniques disponibles du muromonab-CD3 :

ORTHOCLONE OKT3 1 mg/ml 1 ampoule de 5 ml.

Réservé à l'usage hospitalier.

-- Indication du muromonab-CD3:

**Traitement du rejet aigu d'allogreffes rénales, hépatiques et cardiaques résistant aux corticoïdes.**

-- Posologie du muromonab-CD3 : (3, 66)

La dose recommandée est un bolus de 5mg par jour pendant 10 à 14 jours. Le traitement débute dès que le rejet aigu cortico-résistant est diagnostiqué.

-- Contre-indications du muromonab-CD3 :

Hypersensibilité.

Patients présentant des anticorps anti-OKT3 murin.

Patients ayant une insuffisance cardiaque, une hypertension non contrôlée, ou une surcharge liquidienne visible à la radiographie ou se manifestant par un gain de poids supérieur à 3 % au cours de la semaine précédant l'administration prévue d'ORTHOCLONE OKT3, ainsi que les patients prédisposés aux convulsions.

Grossesse et allaitement.

-- Précautions d'emploi du muromonab-CD3 :

Le produit ne doit être injecté que sous surveillance médicale avec un matériel de réanimation à proximité, à cause de réactions sévères, occasionnellement létales, qui ont été décrites.

Lors de l'administration des premières doses on a pu voir apparaître un syndrome de libération de cytokines qui est minimisé par un prétraitement à la méthylprednisolone de 8 mg/kg quelques heures avant.

En plus de ce risque, il est possible de voir apparaître des réactions anaphylactiques parfois fatales. On considère que si la réaction a lieu dans les dix minutes, il s'agit plutôt d'un cas d'hypersensibilité alors que si les effets ne se produisent que trente à soixante minutes après injection, le syndrome de libération des cytokines est plus probable.

L'immunosuppression expose le patient au risque d'infections, de maladies lymphoprolifératives et de néoplasies.

Avant de commencer le traitement, il faut effectuer un bilan liquidien, pour ne pas injecter ce produit en cas de surcharge volémique.

Il faut faire tomber la température du patient en dessous de 37,8° (s'il y en a besoin).

Il faut vérifier qu'il n'y ait pas d'anticorps anti-ORTHOCLONE OKT3.

Il faut aussi vérifier les paramètres rénaux, hépatiques, hématopoïétiques et faire une radiographie du thorax.

-- Interactions du muromonab-CD3 :

Encore peu de données, les autres molécules immunosuppressives associées peuvent être à l'origine d'effets secondaires imputés par précaution aussi à cet anticorps.

Aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est à envisager.

-- Effets secondaires du muromonab-CD3 :

Il existe un risque de syndrome de libération de cytokines, lors des premières administrations, secondaire à une activation lymphocytaire transitoire. Il se comporte dans la majorité des cas comme un syndrome de type grippal. Ce phénomène diminue au cours du traitement. Cependant il ne faut pas administrer ce traitement à une personne en état de surcharge hydrique.

Des phénomènes neuropsychiatriques peuvent apparaître comme des convulsions, des oedèmes cérébraux, des encéphalopathies, des méningites aseptiques et des céphalées. Le dictionnaire Vidal comporte un nombre impressionnant d'effets secondaires de ce type, allant de la confusion au coma, en passant par la paranoïa et des séquelles irréversibles comme la cécité, la surdité et la paralysie.

Comme pour tout traitement immunosuppresseur, le risque de développer des infections opportunistes et des tumeurs est accru. Dans ce cas le patient est plus sensible aux virus de type herpès HSV (herpes simplex virus), CMV (cytomégalovirus), EBV (Epstein-Barr virus) par exemple.

Enfin le patient peut fabriquer au bout de quelques jours des anticorps humains anti-murins qui empêchent l'activité du muromonab-CD3. (1, 65, 66)



- **LE BASILIXIMAB**

Cette molécule est représentée par la spécialité SIMULECT qui a obtenu son AMM en 1999.

Le récepteur de l'IL-2 est composé de trois chaînes associées à la surface pour former un récepteur de haute affinité.

Le basiliximab est 'un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé spécifiquement contre la chaîne alpha de ce récepteur de l'IL-2 (antigène CD25), exprimé à la surface des Lymphocytes T (LT) à la suite d'une stimulation antigénique.

Comme cet anticorps se fixe sur ce récepteur CD25 avec une forte affinité, l'IL-2 ne peut pas s'y lier et, de ce fait, ne peut pas déclencher la prolifération des LT.

Tant que le taux sérique du basiliximab dépasse les 0,2 µg/ml, un blocage complet et constant de ces récepteurs est assuré.

Après arrêt du traitement, l'expression de l'antigène CD25 retrouve ses valeurs normales en moins de quinze jours.

Le SIMULECT n'entraîne pas de myélosuppression.

Cette molécule est donc un anticorps chimérique qui diminue significativement l'incidence des rejets sans pour autant augmenter les événements indésirables. C'est la première fois que l'on s'approche d'aussi près d'une immunosuppression spécifique.  
(54, 55, 60)

-- Formes galéniques disponibles du basiliximab :

SIMULECT 10 mg 1 flacon de 5 ml pour solution injectable.

SIMULECT 20 mg 1 flacon de 5 ml pour solution injectable.

Réservé à l'usage hospitalier.

-- Indication du basiliximab :

**Prévention du rejet aigu** après transplantation rénale allogénique *de novo*, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes ou à la trithérapie immunosuppressive d'entretien.

-- Posologie du basiliximab :

On administre une première dose de 20 mg dans les deux heures qui précèdent la greffe et une seconde dose, de 20 mg aussi, quatre jours après la transplantation.

Chez les enfants de moins de 35 kg, on n'administrera que 10 mg deux fois, en suivant le même intervalle de temps que pour les adultes.

-- Contre-indications du basiliximab :

Hypersensibilité.

Grossesse et allaitement.

-- Précautions d'emploi du basiliximab:

L'administration de ce produit doit se faire dans une structure possédant le matériel et le personnel capable de réagir rapidement en cas de réaction anaphylactique.

Le SIMULECT n'augmente pas le risque de survenue de syndromes lymphoprolifératifs.

-- Interactions du basiliximab :

Aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est à prévoir.

L'association avec l'azathioprine et le mycophénolate mofétil réduit la clairance du SIMULECT mais sans influencer l'incidence des effets secondaires.

-- Effets secondaires du basiliximab :

Les études ne montrent pas de différence dans l'incidence des effets secondaires entre le groupe sous SIMULECT et le groupe sous placebo.

Le traitement immunosuppresseur augmente toujours le risque de développement d'un syndrome lymphoprolifératif et d'épisodes infectieux.

Le principal effet secondaire est la réaction d'hypersensibilité : éruption cutanée, urticaire, étourdissement, insuffisance cardiaque et respiratoire.

Il existe aussi un risque de survenue d'un syndrome de libération de cytokines comme pour tous les anticorps.

## • LE DACLIZUMAB

Cette molécule est représentée par la spécialité ZENAPAX qui a obtenu son AMM en 1999.

Le daclizumab est un anticorps anti-Tac recombinant humanisé (HAT) de type IgG1 et agit comme un antagoniste du récepteur de l'IL-2. Il se fixe de manière hautement spécifique à la sous unité alpha, ou Tac du complexe récepteur à haute affinité pour l'IL-2, exprimé sur les cellules T activées. Sa fixation inhibe la fixation et donc l'activité biologique de l'IL-2.

Le ZENAPAX inhibe donc l'activation IL-2 dépendante des lymphocytes qui est à l'origine des rejets d'allogreffes.

Le schéma thérapeutique recommandé sature les récepteurs Tac pendant 90 jours.

Les effets de ce médicament semblent se restreindre à la seule diminution transitoire des cellules Tac<sup>+</sup> et dans quelques cas à l'apparition d'anticorps anti-daclizumab.

ZENAPAX augmente le taux de survie des greffons significativement pendant un an.

La différence avec le basiliximab est que ce dernier est un anticorps chimérique alors que le ZENAPAX est humanisé, c'est-à-dire qu'il ne comporte plus que la partie ultra variable de sa structure venant des souris, tandis que le SIMULECT comporte toute la partie variable provenant des souris. (31, 54, 55)

-- Forme galénique disponible du daclizumab :

ZENAPAX 5 mg/ml 1 flacon de 5 ml pour perfusion.

Réservé à l'usage hospitalier.

-- Indication du daclizumab :

**Prophylaxie du rejet aigu** après transplantation rénale allogénique *de novo*, en association avec les protocoles incluant la ciclosporine et les corticoïdes chez les patients non hyperimmunisés.

-- Posologie du daclizumab :

Les doses sont de 1 mg/kg.

La dose initiale doit être administrée dans les 24 heures qui précèdent la transplantation. On administre ensuite une dose tous les 14 jours avec un total de 5 doses.

-- Contre-indications du daclizumab :

Hypersensibilité.

Grossesse et allaitement. Une méthode contraceptive efficace doit être mise en place et continuer quatre mois après l'arrêt du ZENAPAX.

-- Précautions d'emploi du daclizumab :

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir

Tout traitement immunosuppresseur expose au risque de développement de syndromes lymphoprolifératifs et d'infections opportunistes.

L'utilisation du ZENAPAX ne doit se faire que si elle n'entraîne pas de trop forte immunodépression, sous peine de risque pour la vie du patient

-- Interactions du daclizumab :

Aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est à prévoir.

-- Effets secondaires du daclizumab :

D'une manière générale le ZENAPAX n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables liés au reste du protocole immunosuppresseur.

Les effets véritablement imputables à l'utilisation du ZENAPAX sont les réactions d'hypersensibilité.

Au cours des études, deux singes ont présenté des anticorps anti-daclizumab. Une telle défense immunitaire est aussi à envisager chez l'Homme comme lors de toute introduction d'anticorps dans l'organisme.

## • LES MOLECULES EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

De nombreux anticorps dirigés contre différents déterminants de la réponse immunitaire sont en cours d'évaluation.

Certains sont dirigés contre la molécule CD4 ou contre le CD-52, ou contre les molécules d'adhésion : anti-ICAM1, anti-LFA-1, tandis que d'autres bloquent la costimulation.

### 4) Agents alkylants

Cette classification comporte deux molécules qui sont classées à part puisqu'elles sont différentes des autres rencontrées jusqu'à présent, car ce ne sont pas des immunosuppresseurs en premier lieu. Ce sont des agents cytotoxiques qui ont en plus pour effet de déprimer l'immunité du patient qui les reçoit. Cette immunomodulation permet le conditionnement dans les greffes de moelle.

On les utilise à forte dose et aussi dans certains protocoles en association entre elles.

Les agents alkylants sont des substances qui possèdent un ou plusieurs groupements "alkyle" très réactifs, avides d'électrons. Une partie de l'agent alkylant va se fixer sur le site nucléophile de la molécule réceptrice. L'ADN est la principale cible de l'alkylation et dans ce cas, l'agent alkylant réagit le plus souvent sur un acide nucléique. (2, 14, 31)

Le busulfan est commercialisé sous le nom de BUSILVEX et de MYLERAN et le cyclophosphamide est lui l'ENDOXAN.

- **LE BUSULFAN**

Le busulfan est représenté par deux spécialités BUSILVEX et MYLERAN. Le mécanisme d'action de cette molécule repose sur son activité d'agent alkylant. Sa cible est la réplication de l'ADN, ce qui va conduire les cellules à l'apoptose.

Le busulfan pénètre dans les cellules par diffusion passive. Il agit préférentiellement sur les polynucléaires.

Le busulfan s'hydrolyse en milieu aqueux pour libérer les groupements méthyl-sulfomates situés aux extrémités de la structure alkyle à quatre carbones. Ceci produit des ions carbonium capables d'alkyler l'ADN. Les lésions de l'ADN ainsi créées sur des cellules en division rapide sont considérées comme responsables principales de l'effet cytotoxique du busulfan. Le busulfan interagit avec les groupes guanines de l'ADN, il en résulte des pontages interbrins ou intrabrins d'ADN 4-carbones/di-guanine causant des erreurs de lecture du code ADN et des cassures intrabrins. (44, 47)

Le degré de liaison et l'effet cytotoxique sont dose-dépendants.

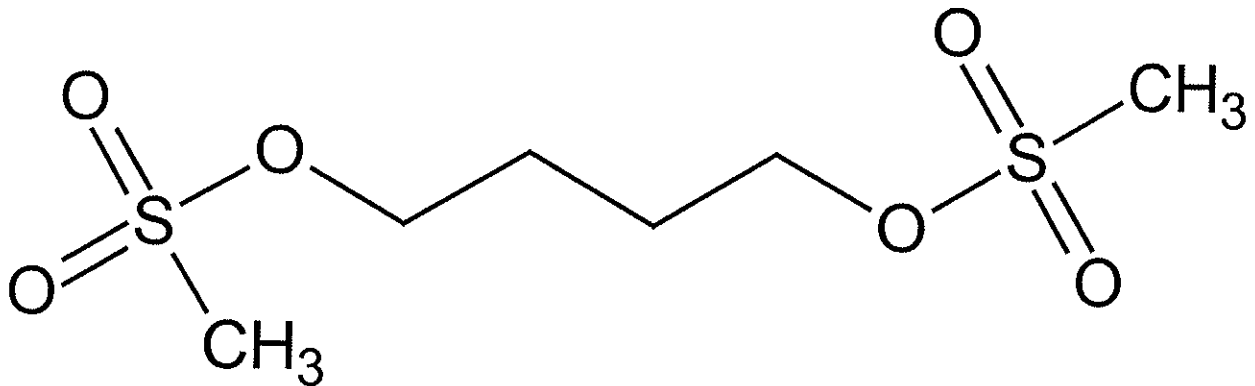
Les cellules les plus sensibles au busulfan sont en phase G1. Les cellules en stade S ne sont pas atteintes car, en phase de synthèse, elles ont leur système de réparation de l'ADN qui est actif.

Le busulfan est la drogue majeure dans le conditionnement préparatoire de la greffe de moelle chez l'adulte et l'enfant.

Sa synthèse chimique a eu lieu en 1952 et a été utilisé dans les leucémies myéloïdes chroniques avant d'obtenir son AMM en 2003 puis en 2005 pour les enfants. (47, 61)



-- Formule chimique du busulfan :



-- Formes galéniques disponibles du busulfan :

BUSILVEX 6 mg/ml 8 ampoules de 10 ml pour perfusion

MYLERAN 2 mg comprimé pelliculé (25 cp)

Réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement.

-- Indications du busulfan :

**Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.**

La forme injectable sert de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches et sera suivi par du cyclophosphamide.

-- Posologie du busulfan :

Pour les adultes on donne 1 mg/kg, par voie orale, ou 0,8 mg/kg, par voie injectable, toutes les 6 heures pendant 4 jours. Soit un total de 16 doses.

Pour les enfants, on donne de la même manière 16 prises de 30 mg/m<sup>2</sup> par voie orale.

Dans le cadre d'un protocole avec la forme injectable, on administrera 24 heures après la dernière dose de busulfan, deux fois 60 mg/kg de cyclophosphamide.

-- Contre-indications du busulfan :

Hypersensibilité.

Grossesse et allaitement.

-- Précautions d'emploi du busulfan :

Pendant tout le traitement, une surveillance rigoureuse de l'hémogramme avec NFS et numération plaquettaire. Peuvent se produire : une neutropénie sévère, une thrombocytopénie, une anémie.

Le paracétamol diminue le métabolisme du busulfan.

Par précaution, on surveille attentivement les fonctions cardiaques, pulmonaires et rénales pendant le traitement.

Des convulsions peuvent apparaître, une attention particulière doit être portée chez les patients épileptiques.

Le patient doit être informé de la possibilité de développer une tumeur suite à ce traitement, ainsi que des effets sur la sphère sexuelle possible : inhibition de la puberté, impuissance, stérilité, azoospermie, atrophie testiculaire. (25, 66)

-- Interactions du busulfan :

*Contre-indications* : la phénytoïne est contre-indiquée puisqu'elle risque majorer la neurotoxicité du busulfan. Le vaccin de la fièvre jaune est contre-indiqué car il y a un risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

*Associations déconseillées* : les vaccins vivants atténués doivent être évités du fait du risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

*Associations nécessitant des précautions d'emploi* : le traitement par busulfan doit être accompagné de la prise momentanée d'une benzodiazépine anticonvulsivante.

-- Effets secondaires du busulfan :

Les effets toxiques sont les plus fréquents dans le domaine de l'hématologie. L'insuffisance médullaire dose dépendante se manifeste notamment par une thrombopénie, une leucopénie, une anémie, voire par une agranulocytose.

La reproduction est aussi touchée, il y a un risque d'insuffisance ovarienne sévère et persistante pouvant empêcher l'apparition de la puberté. Des gynécomasties peuvent se développer aussi. Des stérilités, azoospermies, atrophies testiculaires ont été observées.

D'autres toxicité sont à envisager : des cas de fibroses pulmonaires interstitielles sont apparus, avec de fortes doses on voit apparaître une toxicité hépatique et des altérations du cristallin ainsi que des cataractes.

L'hyperpigmentation cutanée est un effet fréquent et pourra faire penser à la maladie d'Addison. (20, 66)

- **LE CYCLOPHOSPHAMIDE**

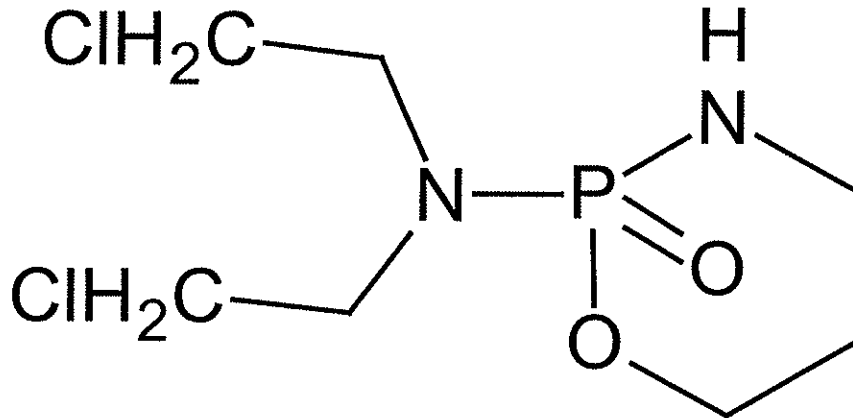
Le cyclophosphamide est commercialisé sous le nom d'ENDOXAN depuis 1994. Comme le busulfan, c'est un agent alkylant antinéoplasique et immunomodulateur.

Il est classé parmi les moutardes azotées et agit après transformation dans l'organisme. Il est d'abord transformé en 4-hydroxy-cyclophosphamide puis en aldophosphamide avant de donner différents composés : certains ont gagné soit une fonction alcool, soit une fonction carboxyle et d'autres sont des dérivés de moutardes azotées.

Il agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrins ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. (10, 31, 66)

Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en GO.

-- Formule chimique du cyclophosphamide :



-- Formes galéniques disponibles du cyclophosphamide :

ENDOXAN 500 mg 1 flacon pour injection

ENDOXAN 1000 mg 1 flacon pour injection

Le flacon de 1000 mg est soumis à :

- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement.
- Inscrit sur la liste de rétrocession.

-- Indication du cyclophosphamide :

**Conditionnement des allogreffes et autogreffes à forte dose.**

-- Posologie du cyclophosphamide :

La posologie du cyclophosphamide est variable mais comprise habituellement entre 150 et 1200 mg/m<sup>2</sup> chez l'enfant et entre 500 à 4000 mg/m<sup>2</sup> chez l'adulte.

-- Contre-indications du cyclophosphamide :

*Contre-indications absolues* : vaccin contre la fièvre jaune, insuffisance médullaire sévère, infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante, allergie connue au cyclophosphamide, grossesse, allaitement et femmes ne prenant pas de contraception efficace.

*Contre-indications relatives* : vaccins vivants atténués et phénytoïne.

-- Précautions d'emploi du cyclophosphamide:

Une contraception efficace chez les deux sexes doit être mise en place.

Les patients doivent être prévenus du risque d'aménorrhée ou d'azoospermie parfois définitive.

Une surveillance régulière de l'hémogramme toute les semaines au minimum est nécessaire.

Des adaptations de posologie peuvent être envisagées suivant les cas.

-- Interactions du cyclophosphamide :

Le vaccin de la fièvre jaune peut entraîner une maladie vaccinale généralisée mortelle.

Les vaccins vivants atténués sont à éviter.

La phénytoïne peut voir son absorption digestive diminuée, ce qui peut entraîner des convulsions.

-- Effets secondaires du cyclophosphamide :

Différents effets comme des modifications de la pigmentation, une augmentation des transaminases, des ictères et des hépatites ont été signalés.

Une maladie veino-occlusive du foie est très souvent observée lors de protocoles de conditionnement des greffes où l'administration de fortes doses est associée au busulfan.

Comme pour tout traitement cytotoxique, un risque de développement de tumeurs est envisageable.

Une neutropénie et rarement une thrombopénie voire une anémie peuvent survenir. De plus des toxicités pulmonaires, cardiaques, intestinales et sexuelles peuvent se manifester.

Une réaction d'hypersensibilité est toujours possible.

De rares cas d'intoxication aiguë par l'eau ont été rapportés du fait de pseudo sécrétions anormales d'hormone antidiurétique.

## **CONCLUSION**



Ces dernières années, le nombre d'immunosuppresseurs disponibles a augmenté. Ceci a permis des améliorations, qui ont contribué à diminuer la fréquence des rejets à court terme. Parallèlement à cette avancée, notre connaissance des mécanismes immunologiques s'est développée et permet de proposer des traitements spécifiques de chaque étape de la réponse immunitaire. (5, 8)

Les équipes utilisatrices des immunosuppresseurs se servent de protocoles. Il s'agit là d'associations médicamenteuses destinées à permettre aux médicaments d'agir à plusieurs endroits de la cascade de réactions ayant lieu au cours de la réponse immunitaire. Ces associations médicamenteuses favorisent la possibilité pour chaque médicament de développer un effet synergique ou additif des effets, permettant de diminuer les toxicités induites lors de l'utilisation d'un seul produit.

Les protocoles les plus couramment utilisés comportent trois médicaments : il s'agit donc d'une trithérapie comprenant de la ciclosporine, des corticoïdes et de l'azathioprine.

Cependant, depuis son apparition, le mycophénolate mofétil a remplacé l'azathioprine.

Actuellement le tacrolimus est en compétition avec la ciclosporine, et tout permet de penser que le sirolimus se substituera à eux, du fait de son absence de néphrotoxicité.

Les corticoïdes sont toujours utilisés mais la diminution de leurs posologies est un objectif important pour les prescripteurs.

Enfin, les anticorps monoclonaux sont des médicaments très prometteurs puisqu'ils sont spécifiques et qu'ils occasionnent peu d'effets secondaires. Leur utilisation permet une introduction séquentielle des autres molécules pendant les premiers jours jusqu'à la normalisation de la fonction rénale.

A ce jour, les greffes font appel à des protocoles établis depuis environ une cinquantaine d'année. Ces protocoles sont de plus en plus modulables, en fonction de chaque patient, du type de greffon et de l'équipe médicale. Ceci préfigure une grande avancée dans la prise en charge du traitement médicamenteux, car de la diversité naîtra une meilleure tolérance de ces protocoles.

Les recherches en cours portent sur des immunosuppresseurs très spécifiques dont l'objectif est d'éviter tous les effets hématologiques connus à l'heure actuelle qui entraînent de trop fortes immunodépressions.

Les recherches de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments pour chaque patient en ce domaine sont porteuses d'espoir, puisqu'elles devraient permettre un meilleur suivi, une augmentation de la durée de vie des greffons et donc une amélioration de la qualité de vie des malades.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. ACAR C., AMEREIN C., CHEVALIER P., et al. Le muromonab CD3 en prophylaxie de rejet d'allogreffe cardiaque. *Anesthésie et réanimation*, 1995, 14, p. 331-335.
2. ACKERSTEIN A., AKER M., AMAR A., et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*, 1998, 91, 3, p. 756-763.
3. ADAMS P. C., GHENT C. N., GRANT D. R. Use of OKT3 monoclonal antibody as induction therapy for control of rejection in liver transplantation. *Digestive diseases and sciences*, 1995, 40, 1, p. 52-57.
4. AGENCE DE LA BIOMEDECINE. Rapport annuel : bilan des activités 2005. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/index.asp>. (page consultée le 20 janvier 2007)
5. AKER M., BRAUTBAR C., NAGLER A., et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Experimental haematology*, 2001, 29, p. 362-370.
6. ALBERICI G., CAUDRELIER P., GUTTMANN R. D., et al. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. *Transplantation proceedings*, 1997, 29, p. 24-26.
7. ALEXANDER J. W., MASROOR S., MICHLER R. E., et al. Monoclonal antibodies in organ transplantation : an overview. *Transplant immunology*, 1994, 2, p. 176-189.

8. ARISTEI C., AVERSA F., CUNNINGHAM I., et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *The new England journal of medicine*, 1998, 339, p. 1186-1193.
9. ASCARI E., DI FRANCE L., GRAFFIGNA A., et al. Prophylactic use of rabbit ATG vs horse ALG in heart-transplanted patients under Sandimmun therapy : clinical and immunological effects. *Clinical transplantation*, 1989, 3, p. 204-208.
10. ASTA MEDICA. Cyclophosphamide in autoimmune diseases. Frankfurt : ASTA Medica AG, 1994, 100 p.
11. BACIGALUPO A., BRUNO B., DE ROSSI V., et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. *British journal of haematology*, 1999, 107, p. 330-334.
12. BEAUCHARD S., DAVELU P., FLACHER M., et al. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation*, 2001, 71, 3, p. 460-468.
13. BEAUNE P. Les cytochromes P450 humains : applications en toxicologie. *Médecine thérapeutique*, 1998, 4, p. 493-499.
14. BEIJNEN J. H., DESIREE VAN DEN BONGARD H. J. G., MATHOT R. A. A. Pharmacokinetically guided administration of chemotherapeutic agents. *Drug disposition*, 2000, 39, p. 345-367.
15. BEVANS M. F., SHALABI R. A. Management of patients receiving antithymocyte globulin for aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Clinical journal of oncology nursing*, 2004, 8, 4, p. 377-382.

16. BONNEFOY-BERARD N., FLACHER M., REVILLARD J. P. Antiproliferative effect of antilymphocyte globulins on B cells and B-cells lines. *Blood*, 1992, 79, 8, p. 2164-2170.
17. BONNEFOY-BERARD N., REVILLARD J. P. Mechanisms of immunosuppression induced by antithymocyte globulins and OKT3. *The journal of heart and lung transplantation*, 1996, 15, 5, p. 435-442.
18. BONNEFOY-BERARD N., REVILLARD J. P., VERRIER B., et al. Inhibition of CD25 (IL-2R $\alpha$ ) expression and T-cell proliferation by polyclonal anti-thymocyte globulins. *Immunology*, 1992, 77, p. 61-67.
19. BONNEFOY-BERARD N., REVILLARD J. P., VINCENT C. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and thymocyte globulins. *Transplantation*, 1991, 51, 3, p. 669-673.
20. BOOS J., EHNINGER G., GRUHN B., et al. Population pharmacokinetics of oral busulfan in children. *Cancer chemother pharmacol*, 2003, 52, p. 209-216.
21. BOURDAGE J. S., HAMLIN D. M. comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte / antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation*, 1995, 59, 8, p. 1194-1200.
22. BOURGET P., KUSS R. Une histoire illustrée de la greffe d'organes. Rueil-Malmaison : Laboratoires Sandoz, 1992, 175 p.
23. BRETTSCHEIDER L., CERILLI G. J., STARZL T. E., et al. The clinical use of antilymphocyte globulin in renal transplantation. *Transplantation*, 1967, 5, 1100 p.

24. BROYER M., GAGNADOUX M. F., GUEST G., et al. Triple therapy including cyclosporine A versus conventional regiment-a randomized prospective study in pediatric kidney transplantation. *Transplantation proceedings*, 1987, 19, 5, p. 3582-3585.
25. BUGGIA I., LOCATELLI F., REGAZZI M., et al. Busulfan. *The annals of pharmacotherapy*, 1994, 28, p. 1055-1062.
26. BUSTAMI R. T., LEICHTMAN A. B., MILFORD E. L., et al. Immunosuppression : evolution in practice and trends, 1993-2003. *American journal of transplantation*, 2005, 5, p. 874-886.
27. BUXERAUD J. *Actualités pharmaceutiques*, 2005, hors-série, p.68-69.
28. BUXERAUD J. *Actualités pharmaceutiques*, 2002, 406 bis, p. 59-60.
29. CANAFAX D. M., CHAN G. L. C., JOHNSON C. A. The therapeutic use of azathioprine in renal transplantation. *Pharmacotherapy*, 1987, 7, 5, p. 165-177.
30. CHATENOU D. L., KREIS H., LEGENDRE C. OKT3 in organ transplantation. *Transplantation reviews*, 1991, 5, 4, p. 181-199.
31. CINQUALBRE J. *Grefte d'organes*. Paris : Masson, 2004, 414 p.
32. CLARK K. R., FORSYTHE J. L. R., LENNARD T. W. J., et al. Administration of ATG according to the absolute T lymphocyte count during therapy for steroid-resistant rejection. *Transplantation international*, 1993, 6, p. 18-21.
33. COOK G., DUGUID K. M., GORDON-SMITH E. C., et al. a third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders. *British journal of haematology*, 2005, 129, p. 110-117.

34. COTTENS S., KALLEN J., SEDRANI R., et al. Chemical modification of rapamycin : the discovery of SDZ-RAZ. Transplantation proceedings, 1998, 30, p. 2192-2194.
35. CZERNY M., OFNER P., ZUCKERMANN A. O., et al. improved long-term results with thymoglobuline induction therapy after cardiac transplantation : a comparaison of two different rabbit-antithymocyte globulines. Transplantation, 2000, 69, 9, p. 1890-1898.
36. DENNY K., HOLT D. W., LEE T. D., et al. Therapeutic monitoring of sirolimus : its contribution to optimal prescription. Transplantation proceedings, 2003, 35, p. 157-161.
37. DENTON M., MAGEE C., SAYEGH M. Immunosuppressive strategies in transplantation. The lancet, 1999, 353, p. 1083-1091.
38. DJAMALI A., PORTALES P., TURC-BARON C., et al. Low dose antithymocyte globulins in renal transplantation. Transplantation, 2000, 69, 5, p. 799-805.
39. DURKEN M., ERTTMANN R., GRAFT VON FINKENSTEIN F., et al. Antithymocyte globulin as part of the preparative regimen prevents graft failure and severe graft versus host disease in allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors. Haematology, 2001, 80, p. 209-215.
40. ENGUIX M. Quels immunosupresseurs disponibles en ville?. Pharma, 2007, 22, p. 40-43.
41. FLACHER M., NICOLAS L., REVILLARD J.-P., et al. A quantitative flow cytometry assay for the preclinical testing and pharmacological monitoring of rabbit



- antilymphocyte globulins (rATG). Journal of immunological methods, 2000, 245, p. 45-54.
42. FRESENIUS BIOTECH. ATG-Fresenius S product monograph. Gräfelfing : Fresenius Biotech GmbH, 2005, 65 p.
43. FULTON B., MARKHAM A. Mycophenolate mofetil : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. Drugs, 1996, 51, p. 209-216.
44. GLUCKMAN E. Actualité dans le conditionnement de la greffe : forme injectable du busulfan. Hématologie. 2005, 11, p. 2.
45. GODEAU P., HERSON S., PIETTE J.-C. Traité de médecine. 4<sup>e</sup> éd. Tome 2. Paris : Flammarion, 2004, p. 3086-3143.
46. HALLORAN P. F., KUNG L., NOUJAIM J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. Transplantation proceedings, 1998, 30, p. 2167-2170.
47. HASSAN M. The role of busulfan in bone marrow transplantation. Medical oncology, 1999, 16, p. 166-176.
48. HRICIK D. E. Use of sirolimus to facilitate cyclosporine avoidance or steroid withdrawal in kidney transplant recipients. Transplantation proceedings, 2003, 35, p. 73-78.
49. HURAUULT DE LIGNY B., LEBRANCHU Y. The use of thymoglobuline induction in renal transplantation : a pharmacovigilance study. Transplantation proceedings, 2000, 32, p. 351-352.

50. JOHNSON R. W. G. How should sirolimus be used in clinical practice?. Transplantation proceedings, 2003, 35, p. 79-83.
51. KAHAN B. D. Two years results of multicenter phase III trials on the effect of the addition of sirolimus to cyclosporine-based immunosuppressive regimens in renal transplantation. Transplantation proceedings, 2003, 35, p. 37-51.
52. KAHAN B. D., KNIGHT R., SCHOENBERG L., et al. Ten years of sirolimus therapy for human renal transplantation : the University of Texas at Houston experience. Transplantation proceedings, 2003, 35, p. 25-34.
53. KREIS H., MORELON E. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors : Necker hospital 8-years experience. Transplantation proceedings, 2003, 35, p. 52-57.
54. LEGENDRE C., THERVET E. La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels. Immunomodulation, 1999, 5, 2, p. 101-107.
55. LEGENDRE C., THERVET E. Les traitements immunosuppresseurs dans les transplantations d'organes solides. La lettre du pharmacologue, 1998, 12, 9, p. 198-203.
56. LOERTSCHER R. The utility of monoclonal antibody therapy in renal transplantation. Transplantation proceedings, 2002, 34, p.797-800.
57. MASCARELL L., ROVIRA P., TRUFFA-BACHI P. The impact of immunosuppressive drugs on the analysis of T-cell activation. Current medicinal chemistry, 2000, 7, p. 673-689.
58. NALESNIK M. A., PORTER K. A., STARZL T. E., et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. The lancet, 1984, 1, 583 p.

59. NOVARTIS PHARMA. Néoral dossier d'information technique. Rueil-Malmaison : Novartis pharma S.A., 2000, 104 p.
60. NOVARTIS PHARMA. Simulect dossier d'information technique. Rueil-Malmaison : Novartis pharma S.A.S., 2003, 54 p.
61. PIERRE FABRE. Busilvex product monograph. Boulogne-Billancourt : Pierre Fabre médicament, 96 p.
62. RAZZAQUE AHMED A., RONALD M. Azathioprine. International journal of dermatology, 1981, 20, p.461-467.
63. RISLER L. J., SLATTERY J. T. Therapeutic monitoring of busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. Therapeutic drug monitoring, 1998, 20, p. 543-549.
64. SEHGAL S. N. Sirolimus : its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplantation proceedings, 2003, 35, p. 7-14.
65. SGRO C. Side effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3 : bibliographic review. Toxicology, 1995, 105, p. 23-29.
66. Vidal 2006 : le dictionnaire. 82<sup>e</sup> éd. Paris : Ed. Du Vidal, 2001, 2430 et 319 p.

# TABLE DES MATIERES

I] ORIGINES DE LA TRANSPLANTATION	p. 15
1) Mythes et légendes de l'Antiquité	p. 16
2) Miracles du christianisme	p. 17
3) Du végétal à l'animal	p. 18
4) Le XVIII <sup>ème</sup> siècle	p. 19
5) Le XIX <sup>ème</sup> siècle	p. 20
6) Le XX <sup>ème</sup> siècle	p. 22
II] L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE	p. 26
1) Les activités de l'agence de la Biomédecine	p. 27
2) Les missions de l'agence	p. 28
3) L'agence en quelques chiffres	p. 28
4) Le prélèvement	p. 30
III] ETHIQUE DE LA TRANSPLANTATION	p. 34
1) Les principes fondamentaux	p. 35
2) La pénurie des greffons	p. 35
3) L'obtention des greffons	p. 36
a) Le prélèvement sur cadavre	p. 37
b) Le prélèvement sur donneur vivant	p. 38
4) Le choix du receveur	p. 39
5) Le don	p. 40

IV] LE REJET DES GREFFES	p. 41
A] Différents rejets	p. 42
1) Le rejet hyperaigu	p. 43
2) Le rejet aigu	p. 44
3) Le rejet aigu accéléré	p. 44
4) Le rejet chronique	p. 44
5) Cas particuliers	p. 45
B] La réponse allo-immune	p. 45
1) Reconnaissance de l'antigène	p. 45
2) Activation et prolifération des lymphocytes T	p. 45
3) Destruction du greffon	p. 49
4) Les lymphocytes	p. 50
5) Les lignées des cellules souches hématopoïétiques	p. 51
V] L'IMMUNOSUPPRESSION	p. 52
A] Introduction	p. 53
B] Classement des immunosuppresseurs selon le dictionnaire Vidal	p. 53
C] Classement des immunosuppresseurs selon leurs mécanismes d'action	p. 57
4) Agents physiques	p. 57
5) Agents pharmacologiques	p. 57
a) Les antimétabolites : inhibiteurs des nucléotides	p. 57
• L'AZATHIOPRINE	p. 58
• LE MYCOPHENOLATE MOFETIL ET L'ACIDE MYCOPHENOLIQUE	p. 63

• LE BREQUINAR DE SODIUM	p. 69
b) Les corticoïdes	p. 70
c) Les ligands des immunophilines	p. 76
c-1) Les anticalcineurines	p. 76
• LA CICLOSPORINE	p. 78
• LE TACROLIMUS	p. 84
c-2) Les non inhibiteurs de la calcineurine	p. 91
• LE SIROLIMUS	p. 93
• L'EVEROLIMUS	p. 99
d) Autres	p. 105
6) Agents biologiques	p. 105
a) Sérum antilymphocytaire polyclonal	p. 106
• IMMUNOGLOBULINE EQUINE ANTI-THYMOCYTES HUMAINS	p. 107
• IMMUNOGLOBULINE DE LAPIN ANTI-THYMOCYTES HUMAINS	p. 111
• IMMUNOGLOBULINES DE LAPIN	p. 115
b) Anticorps monoclonaux	p. 118
• LE MUROMONAB-CD3	p. 119
• LE BASILIXIMAB	p. 123
• LE DACLIZUMAB	p. 126
• LES MOLECULES EN VOIE DE DEVELOPPEMENT	p. 129
4) Agents alkylants	p. 129
• LE BUSULFAN	p. 130
• LE CYCLOPHOSPHAMIDE	p. 134
CONCLUSION	p. 138
BIBLIOGRAPHIE	p. 141

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 361

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



TARNAUD (Simon). - Historique des traitements médicamenteux utilisés lors des transplantations. - 153 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm. (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2007).

---

### RESUME :

Depuis l'antiquité, les Hommes et les religions ont été passionnés par les greffes. Cependant les véritables réussites de transplantations n'ont eu lieu qu'à partir du vingtième siècle, parallèlement au développement des connaissances immunologiques qui nous permettent de mieux comprendre les différents mécanismes d'action des immunosuppresseurs.

Depuis, le nombre de traitements médicamenteux immunosuppresseurs ne cesse d'augmenter, permettant une amélioration de la prévention des épisodes de rejet aigu.

Les différents traitements sont abordés ici en fonction de leur mécanisme d'action en vue d'obtenir une classification. Un aperçu des missions réglementaires de l'Agence de la Biomédecine ainsi qu'une proposition de réflexion sur le cadre éthique de la transplantation sont présentés.

---

### MOTS-CLES :

1. Transplantation
  2. Greffe
  3. Historique
  4. Médicament
  5. Rejet
- 

### JURY :

Monsieur le Professeur BUXERAUD.....PRESIDENT  
Madame CLEDAT, *Maître de conférences*.....JUGE  
Monsieur LAGORCE, *Pharmacien*.....JUGE  
Mademoiselle PAILLER, *Pharmacien*.....JUGE