

Immunosuppresseurs.

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

Indispensables au succès des greffes.

JAMAIS IDENTITÉ TOTALE:

- Sauf jumeaux homozygotes.
- ABO: Toujours compatibilité

A ← A (ou 0)

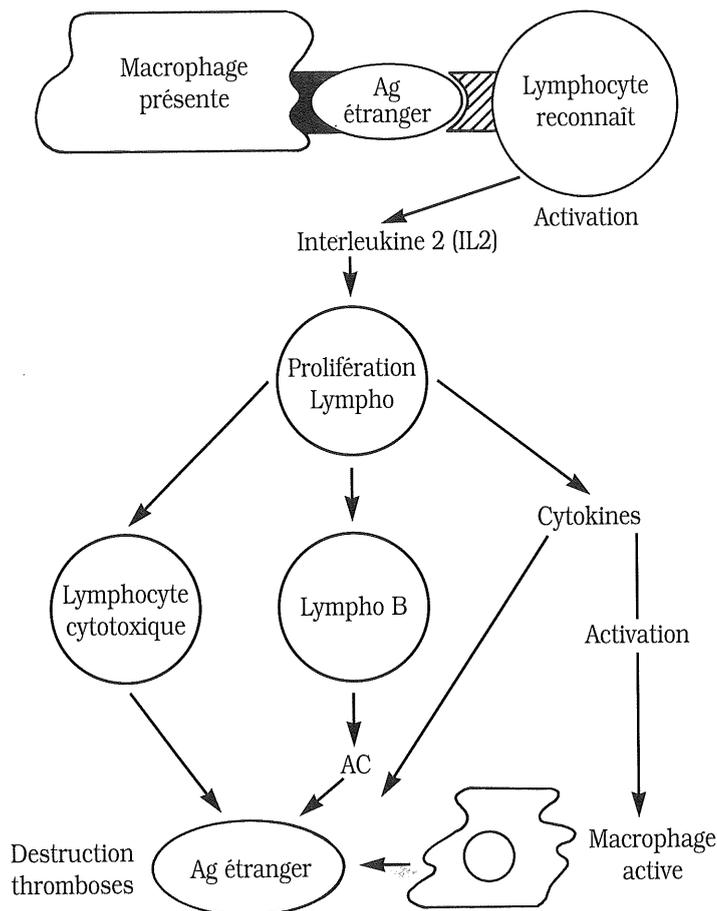
B ← B (ou 0)

0 ← 0

AB ← A, B, AB, 0.

- HLA: 2A, 2B, 2DR

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



IMUREL = AZATHIOPRINE (1960)

Mode d'action:

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

Indication:

- Dès le début de la greffe.

Inconvénients: Pas spécifique des lymphocytes.

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

CORTICOIDES (1960)

Mode d'action:

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

Utilisation:

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

Effets secondaires:

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

CICLOSPORINE (1980)

Progrès considérable.

Mode d'action:

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

Prescription :

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

Effets secondaires : dose - dépendants.

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

FK 506

Mode d'action :

- Proche Ciclo (bloque IL2)
- Antagoniste avec ciclosporine

Efficacité :

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

Effets secondaires :

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

Utilisation :

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

RAPAMYCINE

- Proche F.K. 506

Mode d'action :

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

Effets secondaires :

- Beaucoup moins nombreux
- Toxicité cardiaque

Problème :

Difficulté à mettre au point une forme orale.

RS 61 443

- Proche Imurel
- Beaucoup moins toxique.

Essais chez l'homme :

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

ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTAIRES

Polyclonaux = Sérums anti-lymphocytaires.

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

2 problèmes :

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

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

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

ANTICORPS MONOCLONAUX

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

- OKT3

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

- Efficacité majeure

- Prévention phase initiale
- Traitement rejet aigu.

- Effets secondaires

- Lors 1^{ère} injection:
 - fièvre, frissons, collapsus. (Prévenir: corticoïdes - Atarax - Pas surcharge)
- Infections virales
- Lymphomes: → **Utilisation brève.**

- AC contre récepteurs de l'IL2

Efficace = en phase initiale.

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

- AC contre molécules d'adhésion

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

