

# Item 127 : Traitements immunosuppresseurs

---

---

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie  
des Universités de Langue française**

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>I Inhibiteurs de TNF et d'IL-1 .....</b>	<b>4</b>
<b>I.1 Traitements lymphoablatifs .....</b>	<b>4</b>
<b>I.2 Antimétaboliques .....</b>	<b>4</b>
<b>I.3 Glucocorticoïdes.....</b>	<b>5</b>
<b>I.4 Inhibiteurs de calcineurine et rapamycine .....</b>	<b>5</b>
<b>I.5 Anticorps CD25.....</b>	<b>6</b>
<b>I.6 Inhibiteurs de TNF et d'IL-1 .....</b>	<b>6</b>
<b>I.7 Plasmaphérèse et immunoglobulines intraveineuses.....</b>	<b>7</b>
<b>II Greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) .....</b>	<b>7</b>
<b>II.1 Sources .....</b>	<b>7</b>
<b>II.2 Immunologie .....</b>	<b>8</b>
<b>II.3 Donneur.....</b>	<b>8</b>
<b>II.4 Indications.....</b>	<b>8</b>
<b>II.5 GVH.....</b>	<b>8</b>
<b>III Transplantations d'organes .....</b>	<b>9</b>
<b>III.1 Principes du traitement .....</b>	<b>9</b>
<b>III.2 Mécanismes immunologiques.....</b>	<b>10</b>
<b>IV Maladies auto-immunes et maladies inflammatoires chroniques .....</b>	<b>10</b>

## OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
- Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur-receveur et les modalités de don d'organe.
- Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.

## INTRODUCTION

Les traitements immunosuppresseurs sont appliqués dans les allogreffes d'organes et de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) et comme traitement de fond dans un ensemble de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires chroniques. Attention : les mêmes médicaments peuvent être utilisés pour d'autres objectifs thérapeutiques :

- chimiothérapie des cancers,
- traitements corticoïdes à visée anti-inflammatoire.

Ces traitements peuvent entraîner en plus des effets toxiques propres à chaque médicament, un déficit immunitaire iatrogène lorsqu'ils sont intensifs ou très prolongés. Dans les allogreffes, des stratégies différentes sont utilisées pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques et les greffes d'organes. Nous présenterons successivement les principaux traitements classés selon leurs mécanismes d'action, puis les stratégies thérapeutiques dans les greffes de CSH, les greffes d'organe, les maladies auto-immunes puis une liste des principaux médicaments sous forme de documents indépendants avec quelques considérations pratiques relatives à leur utilisation.

## I INHIBITEURS DE TNF ET D'IL-1

---

### I.1 TRAITEMENTS LYMPHOABLATIFS

Ce terme désigne des traitements qui vont entraîner une destruction rapide, plus ou moins importante, du tissu lymphoïde périphérique (et dans certains cas du thymus). Ces traitements peuvent être aussi myéloablatifs c'est-à-dire toxiques pour la lignée myéloïde (neutropénie) et parfois pour les mégacaryocytes (thrombopénie).

Entrent dans cette catégorie :

- l'irradiation X ou gamma : irradiation corporelle totale, et, à un moindre degré, l'irradiation d'un territoire anatomique - chaîne ganglionnaire ou irradiation de la tête - du fait de la circulation des lymphocytes, ainsi que l'irradiation lymphoïde utilisée dans le traitement des lymphomes de Hodgkin.
- les médicaments cytotoxiques tels que les agents alkylants (cyclophosphamide), intercalants (mitoxantrone), les anthracyclines (adriamycine...) et de nombreuses autres molécules utilisées dans la chimiothérapie des cancers et des leucémies.
- les globulines anti-thymocytes (ATG) fraction IgG purifiée de sérums de lapins immunisés avec des thymocytes ou des lignées cellulaires T.
- les anticorps monoclonaux CD52 (CAMPATH-1H) et, à un moindre degré, l'anticorps monoclonal OKT3 (CD3).
- certains antimétabolites comme la Fludarabine.

La destruction des lymphocytes peut concerner préférentiellement mais non exclusivement les cellules B (cyclophosphamide, mitoxantrone), ou les cellules T (Fludarabine, ATG, OKT3) ou l'ensemble des cellules T, B et NK (irradiation, CD52). La destruction est suivie d'une reconstitution du tissu lymphoïde rapide (quelques mois) et complète chez l'enfant et l'adulte jeune, lente (plusieurs années) et incomplète chez l'adulte au-delà de 40 ans. Cette reconstitution s'effectue par repeuplement à partir des cellules T produites par le thymus et/ou par prolifération homéostatique des lymphocytes T périphériques résiduels.

### I.2 ANTIMETABOLIQUES

Ces médicaments bloquent des enzymes indispensables à la synthèse de nucléotides puriques ou pyrimidiques. Lors de l'activation des lymphocytes T, l'expansion clonale est précédée d'une augmentation du pool intracellulaire des pyrimidines (x8) et des purines (x2) par synthèse de novo. Les antimétabolites inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines sont le léflunomide et le méthotrexate (inhibiteur de la thymidylate synthase). Le

méthotrexate induit aussi la synthèse d'adénosine, médiateur endogène ayant des propriétés anti-inflammatoires. Les inhibiteurs de synthèse des purines sont la 6-mercaptopurine (6-MP, métabolite de l'azathioprine ou Imurel) et l'acide mycophénolique (métabolite du MMF : mycophénolate mofétil).

Ces médicaments ont un effet cytostatique (MMF) ou cytotoxique vis-à-vis des seules cellules en division. Ils inhibent donc l'expansion clonale des cellules T et B au cours de l'induction d'une réponse immunitaire. Ils n'ont pas d'effet sur la synthèse de cytokines et sur l'activité cytotoxique des lymphocytes T et NK. Leur toxicité vis-à-vis des cellules en division peut entraîner une myélotoxicité (neutropénie : MMF, 6-MP, léflunomide) et des troubles digestifs à type de diarrhée (MMF).

### **I.3 GLUCOCORTICOÏDES**

Les glucocorticoïdes sont des médicaments à la fois anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, agissant sur de multiples cibles moléculaires. Leurs activités immunosuppressives s'exercent sur les cellules dendritiques (présentation de l'antigène) et les lymphocytes T (inhibition de l'expression de gènes de différentes cytokines). Les corticoïdes n'inhibent pas l'activité cytotoxique des lymphocytes T. À forte dose, ils peuvent induire une leucocytose et une lymphopénie réversibles, en modifiant la circulation des lymphocytes.

L'administration se fait en une seule prise orale le matin ou bien en 2 perfusions matin et soir (6-méthylprednisolone).

L'utilisation des corticoïdes expose à des effets secondaires, particulièrement importants lors des traitements prolongés et à doses élevées. Par leurs effets anti-inflammatoires, les corticoïdes augmentent les risques infectieux et modifient la symptomatologie des infections, rendant leur diagnostic clinique plus difficile.

### **I.4 INHIBITEURS DE CALCINEURINE ET RAPAMYCINE**

La cyclosporine A (ou ciclosporine - voir Sandimmun, Néoral se lie à un récepteur intracellulaire (la cyclophiline), et le complexe ligand-récepteur inhibe la phosphatase 2B ou calcineurine, enzyme qui induit la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT.

Le FK 506 (tacrolimus, Prograf) se lie à un autre récepteur (FK BP-12) et inhibe aussi la calcineurine.

Ces deux médicaments appelés inhibiteurs de calcineurine ont donc le même mécanisme d'activité immunosuppressive mais leur toxicité est différente car leurs récepteurs n'ont pas la même expression dans les différents tissus.

Ces deux médicaments en bloquant NFAT, diminuent l'expression des gènes de cytokines (IL-2, -4, -5, -13, TNF, GM-CSF) et des ligands de CD40 (activation des cellules B et maturation des cellules dendritiques) et de CD95 (récepteur inducteur d'apoptose).

La pharmacocinétique des inhibiteurs de calcineurine est très complexe. Il est recommandé d'ajuster les posologies individuelles en fonction des taux résiduels 12h après la prise orale, ou 2h après dans le cas de la cyclosporine A. De très nombreux médicaments peuvent modifier le métabolisme de ces inhibiteurs de calcineurine par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4. La rapamycine (RPM ou Sirolimus) est, comme le tacrolimus, un macrolide cyclique qui se lie au même récepteur (FKBP-12). Le complexe RPM-FKBP-12 inhibe des kinases TOR-1 et -2 (targets of rapamycin) qui contrôlent l'entrée en phase S du cycle cellulaire. Bien qu'elle ait le même récepteur que le tacrolimus, la RPM a été utilisée avec succès en association avec cette molécule dans des greffes d'îlots de Langerhans. Par ailleurs la RPM inhiberait la synthèse d'IL-2 induite par le 2<sup>e</sup> signal de costimulation (CD28), synthèse qui n'est pas bloquée par la cyclosporine A.

### **I.5 ANTICORPS CD25**

Deux Acm CD25 (dirigés contre la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2) sont utilisés en transplantation d'organe : un anticorps chimérique, le Simulect (fragment Fv de souris, Ck et Cg1 humains) et un anticorps humanisé par recombinaisons homologues permettant l'insertion des séquences codant le site de liaison à l'antigène (CDR 1, 2 et 3 de VH et VL) à la place des CDR de chaînes Vk et Vg1 humaines, le Zénapax. Ces Acm bloquent la liaison de l'IL-2 à son récepteur, donc la progression des lymphocytes T activés vers la phase S du cycle cellulaire. Ils n'induisent pas de délétion clonale et leur action est donc réversible dès que leur concentration décroît au-dessous d'un certain seuil.

### **I.6 INHIBITEURS DE TNF ET D'IL-1**

Le TNF est la principale cytokine pro-inflammatoire. Son action biologique peut être neutralisée par un Acm chimérique (ex : Remicade® ou Infliximab) ou par des protéines hybrides associant le récepteur de TNF à des molécules d'IgG humaines (Etanercept® ou Eubrel). Ces molécules anti-inflammatoires bloquent la liaison du TNF à ses récepteurs. Leur action thérapeutique est démontrée dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn. D'autres indications sont en cours

d'évaluation. Des complications infectieuses sont prévisibles du fait du rôle essentiel du TNF dans l'activation des propriétés bactéricides des phagocytes. Ces molécules sont dépourvues d'action favorable dans la sclérose en plaques et le choc septique. L'inhibiteur de l'IL-1 est la molécule naturelle IL-1Ra, antagoniste du récepteur de l'IL-1. Ce produit est en cours de développement.

## **I.7 PLASMAPHERESE ET IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES**

Dans les maladies auto-immunes sévères où l'action pathogène des anticorps est démontrée, on pratique des plasmaphérèses pour épurer les anticorps pathogènes. Le plasma éliminé est remplacé par des solutions d'albumine ou de gammaglobulines. Le plasma congelé est très peu utilisé du fait du risque de transmission d'infection virale.

Les plasmaphérèses sont efficaces dans le traitement des polyradiculonévrites (syndrome de Guillain et Barré), des myasthénies et de certaines vasculites, en éliminant les anticorps pathogènes ainsi que le complément et les protéines de la coagulation. Cette action est de courte durée, l'amélioration est en général suivie par un phénomène de rebond.

Les perfusions intraveineuses d'IgG humaines, préparées à partir de pools de plasma de 5 à 10 000 donneurs, peuvent être utilisées dans certaines maladies auto-immunes (la posologie est de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours ou de 2 fois 1 g/kg, ce traitement étant éventuellement repris une fois par mois en fonction de l'évolution des signes cliniques). Notez que les mêmes IgG (ou Ig IV pour immunoglobulines intraveineuses) sont utilisées, à doses plus faibles, pour les traitements substitutifs des déficits en anticorps de classe IgG. Les Ig IV ne sont pas un traitement immunosuppresseur à proprement parler.

## **II GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES (CSH)**

---

### **II.1 SOURCES**

- Moelle osseuse 2 à 5 x 10<sup>8</sup> cell. nucléées/kg. Prélèvement sous anesthésie générale.
- CSH périphériques obtenues par cytophérèse après injection de G-CSF, purification des cellules CD34+ avec élimination plus ou moins complète des lymphocytes T
- Sang placentaire. Environ 5000 échantillons congelés en France. En cours d'évaluation (moins de GVH chez le receveur, réservé aux enfants ou aux adultes de petite taille).

## II.2 IMMUNOLOGIE

Remplacement plus ou moins complet du tissu hématopoïétique du receveur par celui du donneur, aboutissant à un macrochimérisme. Risque de rejet (non prise de greffe) et surtout de GVH (voir ci-dessous).

## II.3 DONNEUR

- Frère ou sœur HLA identique ;
- Parents à enfant (haploïdétique exclusivement dans des déficits immunitaires congénitaux) ;
- Donneur vivant non apparenté inscrit sur registre (100 000 en France, 5 millions dans le monde) ;
- Sang placentaire.

## II.4 INDICATIONS

Dans l'immense majorité des cas, les allogreffes de CSH sont réalisées chez des malades atteints de leucémies aiguës ou de leucémies myéloïdes chroniques. Ces malades sont soumis à un protocole d'immunosuppression majeure associant irradiation totale et/ou chimiothérapie (ex : Endoxan ou Fludarabine) qui peut être associée à des globulines antilymphocytaires (GAL) immédiatement avant la greffe. La reconstitution hématopoïétique puis immunologique est progressive (doc. 1). La reconstitution de la myélopoïèse peut être accélérée par administration de facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF). Le déficit en Ac peut être corrigé par un traitement substitutif par Ig I.V.

Les allogreffes peuvent s'adresser à des nourrissons atteints de diverses formes de déficit immunitaire sévère, dont le système immunitaire pourra être reconstitué par apport de cellules souches de la moelle osseuse d'un germain (frère ou sœur) HLA identique ou d'un autre donneur histocompatible. Les receveurs sont maintenus dans un environnement stérile jusqu'à la reconstitution qui est acquise en quelques semaines (doc. 1).

## II.5 GVH

Les principales complications de ces greffes sont la survenue de réaction du greffon contre l'hôte, d'infections et de tumeurs.



Les réactions aiguës du greffon contre l'hôte, classées en 4 grades de sévérité (I à IV) se manifestent par la fièvre, divers signes cutanés (rash, érythrodermie), une hépatite cholestatique et des lésions intestinales (diarrhées). Les GVH de grades I et II sont réversibles par les traitements corticoïdes. Les GVH de grade IV sont en général mortelles, celles de grades II et III sont traitées par OKT3, GAL ou cyclophosphamide. Le traitement préventif de la GVH associe le plus souvent méthotrexate (1 à 2 fois par semaine) et cyclosporine A.

Les GVH chroniques induisent des signes cutanés, hépatiques, hématologiques, et des réactions auto-immunes par activation polyclonale T-dépendante des lymphocytes B.

Les infections sont typiquement des infections opportunistes dues à des virus du groupes Herpès, en particulier des pneumopathies dues au cytomégalovirus (CMV), à des bactéries encapsulées (*Haemophilus influenzae*), à des protozoaires ou à des champignons (aspergillose). Des lymphomes B souvent associés au virus d'Epstein-Barr peuvent apparaître sous immunosuppression intensive ou dans le cadre d'une GVH chronique.

L'un des objectifs de l'allogreffe est une immunothérapie anti-leucémique par des cellules T cytotoxiques et des cellules NK issues du greffon : c'est l'effet GVL (Graft Versus Leukemia).

Si on élimine complètement les cellules T du greffon, on diminue fortement le risque de GVH mais on perd souvent l'effet GVL. Différentes stratégies sont à l'étude pour mieux utiliser cet effet GVL, notamment les injections de cellules T du donneur, après la greffe, lors des rechutes de leucémie myéloïde.

### **III TRANSPLANTATIONS D'ORGANES**

---

#### **III.1 PRINCIPES DU TRAITEMENT**

1. Le traitement immunosuppresseur est maintenu tant que le greffon est fonctionnel. Il peut être progressivement allégé (doses plus faibles) mais son arrêt, même longtemps après la greffe, comporte un risque de rejet aigu.
2. Un traitement d'induction (Ac anti-lymphocytes ou anti-CD25) est utilisé en greffe de cœur, poumon, pancréas et rein, plus rarement en greffe de foie.
3. Les rejets aigus constituent une urgence médicale nécessitant un traitement par glucocorticoïdes à forte dose et, en cas d'échec, par anticorps anti-lymphocytes (OKT3 ou ATG). La réversibilité dépend de la précocité du traitement.

### **III.2 MECANISMES IMMUNOLOGIQUES**

Le rejet suraigu (premières heures) dû à l'action des Ac fait l'objet d'une prévention par le cross match et la détection des Ac anti-HLA chez les malades en attente.

Le rejet aigu résulte d'une réponse immunitaire dirigée contre les peptides du greffon (HLA et antigènes mineurs d'histocompatibilité). Cette réponse comprend des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), des lymphocytes T producteurs de cytokines pro-inflammatoires (Th1) et des alloanticorps.

Cette réponse nécessite l'activation des lymphocytes T (1er, 2e et 3e signaux, voir cours d'Immunologie) et l'expansion clonale de ces lymphocytes, nécessaire à leur différenciation en cellules effectrices. Les médicaments disponibles vont inhiber l'expression des gènes de cytokines induite par stimulation des TCR (glucocorticoïdes, cyclosporine, tacrolimus) ou bloquer le 3e signal (anticorps CD25, rapamycine). D'autres médicaments (antimétabolites : azathioprine, acide mycophénolique...) vont exercer un effet cytostatique (antiprolifératif) ou cytotoxique (délétion des lymphocytes qui entrent en cycle).

Le rejet chronique est une dégradation lente et progressive des fonctions du greffon par fibrose interstitielle et vasculopathie, résistant au traitement immunosuppresseur conventionnel.

## **IV MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES**

---

La stratégie thérapeutique est sensiblement différente de celle des greffes. En effet, le principe est d'adapter l'intensité du traitement (et ses risques) à la sévérité de la maladie. Très souvent on a d'abord utilisé les corticoïdes puis on a introduit ensuite d'autres immunosuppresseurs dans les formes corticorésistantes ou bien corticodépendantes (rechute dès l'arrêt du traitement ou la diminution des doses).

L'association de plusieurs médicaments est beaucoup moins systématique que dans les greffes d'organes.

Le développement de formes galéniques permettant une application locale (crèmes, gels, collyres, aérosols) des corticoïdes et des inhibiteurs de calcineurine offre l'énorme avantage de diminuer la diffusion systémique et de réduire ainsi les effets secondaires.

Les maladies où l'action pathogène des anticorps ou des complexes immuns est démontrée sont les plus difficiles à traiter. On utilise les plasmaphères pour faire face à une situation d'urgence (syndrome de Guillain et Barré, myasthénie grave, certaines vasculites) et le cyclophosphamide en perfusions mensuelles.

Les Ig I.V. ont des effets thérapeutiques démontrés dans de nombreuses maladies, un bon niveau de sécurité et des effets secondaires minimes. Leur utilisation est limitée par leur coût très élevé.

Les inhibiteurs de calcineurine ont une activité démontrée dans certaines maladies auto-immunes. Les doses administrées sont plus faibles que dans les greffes d'organes de sorte que la surveillance des taux sanguins n'est habituellement pas nécessaire. Cependant les risques de toxicité à long terme existent et les interférences médicamenteuses peuvent être à l'origine de surdosage ou de sous-dosage sans que l'on ait modifié les doses administrées. Les effets secondaires sont parfois désagréables (hirsutisme avec la cyclosporine) et leurs inconvénients doivent être pesés par rapport à ceux des corticoïdes, en tenant compte des choix du patient. Les antimétabolites sont largement utilisés dans de nombreuses maladies auto-immunes. L'azathioprine est dans l'ensemble bien toléré avec un coût de traitement très faible. Le mycophénolate mofétyl (Cellcept) va probablement être proposé dans la plupart des indications actuelles de l'azathioprine car ces deux molécules ont des mécanismes d'action très semblables. Le Léflunomide est actuellement utilisé dans les formes graves de polyarthrite rhumatoïde. On manque encore de recul pour bien connaître ses effets secondaires. Le méthotrexate est un antimétabolite de référence dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Non seulement cette molécule diminue les signes et les lésions mais elle retarde l'érosion osseuse et prolonge la survie.

Les nouveaux inhibiteurs de TNF (Remicade et Enbrel) sont très efficaces mais une partie des malades est réfractaire à ces traitements (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn). L'utilisation est limitée par les effets secondaires, notamment infectieux, et par le coût très élevé.

Les traitements immunosuppresseurs sont moins intenses (posologies plus faibles, monothérapie fréquente) dans les maladies auto-immunes que dans les greffes.

Cependant la longue durée des traitements expose aux mêmes types de risques : les déficits immunitaires iatrogènes sont plus rarement symptomatiques, mais des pathologies liées aux papillomavirus (épithéliomas spinocellulaires dans les zones exposées aux UV, lésions cutanées précancéreuses, syndromes lymphoprolifératifs) ont été rapportées.