

IMMUNOSUPPRESSEURS EN TRANSPLANTATION RENALE

Rédacteurs : Emmanuelle VIAL

Relecteurs : Dany ANGLICHEAU, Lionel COUZI

1. Points clés – à ne pas manquer

Adapter les doses au profil de tolérance ± aux dosages pharmacologiques.

2. Induction

!! À débiter en per-opératoire avant déclampage (le patient descend au bloc avec) !!

Schémas et indications selon centres

Sérums antilymphocytaires = ATG = Thymoglobuline® ou Grafalon®

- Sérum animal (lapin) immunisé *via* inoculation contre des thymocytes / lymphocytes / lymphoblastes humains. → Déplétion lymphocytaire prolongée (mois)
- **Posologies** : 1-1,5 mg/kg/j jusqu'à J5 pour la Thymoglobuline® et 2-5 mg/kg/j pour le Grafalon®
- **Prémédication** : HYDROXYZINE / ATARAX I.V 50 mg, SOLU-MEDROL 120 mg I.V.
- **Adaptations de dose** :
 - o Selon le dosage des CD2 / lymphocytes totaux.
 - o Si thrombopénie
 - o Si leucopénie

Effets indésirables	- o Thrombopénie, leucopénie - o Anaphylaxie - o Arthralgie, fièvre, éruption en début de traitement - o Maladie sérique après 7 à 10 jours de traitement - o À distance (lymphopénie prolongée) : infections, lymphomes
Les limites	- o Nécessité d'une voie d'abord centrale (<i>risque thrombose</i>) - o Immunisation xénotypique - o Peu de spécificité immunologique

Basiliximab = SIMULECT®

- Anticorps monoclonal anti CD25 = chaîne alpha de l'IL2R (*signal 3*)
- **Posologies** : 20 mg à J0 et à J4
- Bonne tolérance.

Corticostéroïdes - ± SOLU-MEDROL puis PREDNISONE

- **Posologies et indications des boli** selon centre.
- **Entretien** : Selon risque immunologique et protocoles centres, probablement à maintenir au long cours si néphropathie à IgA, risque immunologique élevé.
- **!!** Penser aux IPP pleines doses si fortes posologies I.V., et/ou si patient âgé et/ou risque ulcère.
- **Effets indésirables** : Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, ulcères gastro-duodénaux, décompensation psychiatrique ++, Fragilisation cutanée, hirsutisme, acné, HTA, rétention hydrosodée, diabète, dyslipidémie, insuffisance corticotrope, cushing, glaucome, cataracte...

Imlifidase = IDEFIRIX®¹

- Clivage des IgG
- **Posologies** : 0,25 mg/kg en une dose éventuellement répétée une fois
- **!! Débuter l'ATG de lapin à J4** pour éviter son clivage précoce
- **!! Débuter l'IVIg (hors AMM) à J4 et Rituximab (hors AMM) à J7** pour éviter clivage précoce
- **Effets indésirables** :
 - o Réaction liée à la perfusion
 - o Réactions allergiques
 - o Céphalées, rhinopharyngite
 - o Infections
 - o Rebond DSA J3-7

AMM en France seulement pour la désimmunisation des patients ayant un crossmatch positif contre un donneur décédé.

Echanges plasmatiques / Immunoabsorption (Hors AMM)

- Selon centres (parfois si crossmatch positif / DSA J0 avec MFI élevée). Cf fiche dédiée pour les modalités. Penser au PFC si les échanges sont répétés en post-opératoire ++

3. Entretien

Inhibiteurs de la calcineurine (CNI)
Signal 1

Bloquent l'activation T à un stade précoce, et la synthèse d'IL2 (et autres cytokines)

TACROLIMUS

- Commencer à 0,1 à 0,15 mg/kg/jour
- **!!** Sauf ENVARSUS (multiplier la posologie de tacrolimus standard par 0,7 - 0,85 chez les sujets noirs²).
- **!!** Risque de surdosage si diarrhées
- Adapter à la résiduelle - T0 (selon risque immunologique / ancienneté greffe)

CICLOSPORINE

- Commencer à 8-10 mg/kg/jour en deux prises, à adapter aux résiduelles (C0). C2 mieux corrélée au profil efficacité / toxicité mais difficilement réalisable en pratique.
- **!!** Risque de sous-dosage si diarrhées

!! Rechercher les interactions médicamenteuses → Métabolisme CYP3A4/A5

Inhibiteurs	Inducteurs
Azolés : Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, Kétoconazole, Miconazole, Itraconazole Antiprotéases (!! RITONAVIR PAXLOVID) Nicardipine Macrolides (privilégier Azithromycine/Rovamycine) Jus de pamplemousse Diltiazem, Vérapamil Amiodarone	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, phénytoïne Rifampicine (moins : la Rifabutine) Millepertuis Efavirenz Névirapine Griséofulvine

En pratique, si doute → vérifier sur le VIDAL

Effets secondaires potentiels

Ciclosporine	Effet secondaire	Tacrolimus
+	Diabète	++
++	Dyslipidémie	+
++	HTA	+
+	Digestifs	++
+	Neurotoxicité Tremblements ++, convulsions, PRES	++
+	BKv	++
++	Néphrotoxicité	+
++	Microangiopathie thrombotique ++ si association mTORi	+
++	Hyperplasie gingivale, hypertrichose	-
+	Hépatotoxicité	Rare

BELATACEPT
Signal 2

Inhibiteur de la costimulation : bélatacept=NULOJIX®

- Initiation post-transplantation :
 - 10 mg/kg : J1 (avant bloc) J5 J14 J28 S8 S12
 - Puis 6 mg/kg : Toutes les 4 semaines à partir de S16
- Conversion CNI :
 - 6 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 2 mois
 - Puis toutes les 4 semaines (études en cours pour l'espace)
- **Contre-indiqué si séronégatif pour l'EBV (risque PTLD = lymphome post-TR)**
- Surveillance CMV (et BKV pour certains)
- Potentiel surrisque de rejet aigu cellulaire si initié précocement avant la TR
- **À privilégier si :** toxicité CNI (néphro, cardiovasculaire...), inobservance.

	- Moins de DSA <i>de novo</i> que Ciclosporine³. - Possible administration au domicile.
Acide mycophénolique MPA Signal 3	Antiprolifératif : inhibiteur IMPDH (synthèse purines) - Débuter à 720 mg x 2/jour (MYFORTIC®) ou 1g x 2/jour (CELLCEPT®) Effets indésirables : Digestif +++ (<i>diarrhées, douleurs abdominales, nausées...</i>) Hématologiques (<i>leucopénie, anémie, thrombopénie moindre</i>) ± Adaptation à l'AUC pour le CELLCEPT®
Azathioprine Signal 3	Antiprolifératif : Azathioprine = IMUREL® Effets indésirables : Hématologiques (<i>leucopénie, anémie, thrombopénie</i>) Hépatotoxicité (<i>pélioïse, hyperplasie nodulaire régénérative, hépatite cholestatique</i>) Pancréatite aiguë !! CONTRE-INDICATION DE L'ASSOCIATION AVEC ALLOPURINOL ou FUBUXOSTAT → risque d'hépatotoxicité majoré par l'accumulation du médicament
Inhibiteurs de mTOR Signal 3	Voie de signalisation avant la prolifération lymphocytaire : sirolimus = RAPAMUNE® et évérolimus = CERTICAN® - À adapter aux concentrations résiduelles. Effets indésirables +++ (conduisant à 30% d'arrêt dans les études) : Retard de cicatrisation, aphtes, œdèmes, éruptions, pneumopathie interstitielle, diarrhées, céphalées, épistaxis, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, arthralgies, cytopénies (<i>thrombopénie, anémie, leucopénie</i>), augmentent néphrotoxicité des CNI (!! MAT), syndrome inflammatoire Avantages : Moins de carcinomes cutanés, moins d'infection à CMV chez les R+ (<i>cf fiche CMV</i>)

4. Rejet

Les protocoles seront définis selon le statut histologique, sérologique, clinico-biologique du patient et selon les centres. Les traitements potentiels sont donnés à titre indicatif.

Rejet aigu humoral (AMR) : traitements possibles hors AMM <i>À noter que la plupart des traitements possèdent un faible niveau de preuve⁴</i>	
Echanges plasmatiques / immunoabsorption	- Indications selon centre (<i>probablement si AMR précoce - DSA à MFI élevée</i>) Cf fiche dédiée. !! Si proche d'une biopsie du greffon, penser au PFC - Indiqué si rejet aigu humoral précoce^{5,6}
Immunoglobulines polyvalentes	- À posologies immunomodulatrices : 2 g/kg, après les EP Effets secondaires : Réactions cutanées (réduire débit / arrêter temporairement → prémédication Polaramine), céphalées, HTA, rétention hydrosodée, méningite aseptique - Anaphylaxie → changer de type d'Ig / « marque »
Anticorps monoclonaux anti-CD20	RITUXIMAB, OBINUTUZUMAB Cibles → lymphocytes B naïfs et mémoire (<i>pas les plasmocytes</i>) - Vérifier profil sérologique VHB → Si Hbc+, indication à un traitement antiviral (ex : ENTECAVIR) - Vérifier taux résiduel de gammaglobulines si pneumopathie infectieuse

Pipeline / essais en cours → à n'utiliser que dans le cadre d'essais thérapeutiques	
Anticorps monoclonaux anti-CD38	- o FELZARTAMAB (prometteur ++), DARATUMUMAB, ISATUXIMAB - o Cibles → plasmocytes, NK
Anticorps anti-C5	- o ECULIZUMAB - o Posologies : 900 mg/7jours pendant 1 mois puis 1200 mg/14jr - o Cible → Voie commune terminale du complément - o Vaccinations : Méningo B (BEXSERO) M0 M1 (rappels /5a) + ACW135Y (ex : NIMENRIX/MENVEO) M0 dose unique - o Efficacité suggérée sur l'AMR précoce (série de cas), selon histologie / taux de DSA
Autres	- o Inhibiteurs du protéasome : BORTEZOMIB, CARFILZOMIB - o Anti-IL6/IL6R : CLAZAKIZUMAB, TOCILIZUMAB - o Inhibiteur du FcRN (inhibe le recyclage des Ac) : EFGARTIGIMOD
Rejet aigu cellulaire (TCMR) → précoce post-TR (peut survenir plus tardivement notamment si CTLA4Ig) → Corticosensibilité ++	
Corticostéroïdes	- o Boli : 500 mg à 1 g/jour pendant 3 jours - o ± relai à fortes doses per os avec décroissance progressive selon protocole centre
ATG	o Selon centre, histologie, sévérité du rejet, traitement d'induction initial, taux de lymphocytes...

5. Mesures associées

Prophylaxie anti-pneumocystose (toxoplasmose) :

- COTRIMOXAZOLE (BACTRIM®) :
 - o 400/80 mg/jour ou 800/160 mg x 3/semaine.
 - o !! À adapter au DFG et selon tolérance hématologique.
 - o Durée modulable selon les équipes (stop à 6 mois ou maintien à vie)
 - o À réintroduire si :
 - Bolus de corticoïdes
 - Corticothérapie >20mg/j >1 mois, jusqu'à ce que la corticothérapie soit totalement arrêtée.
 - Lymphopénie < 1000 après 1 an post-TR.
- ATOVAQUONE = WELLVONE® (ne cible que PJ) : 750 mg matin et soir
- PENTAMIDINE = PENTACARINAT® 1 aérosol de 300 mg par mois

Prophylaxie anti CMV si D+

- VALGANCICLOVIR en prophylaxie primaire, à adapter au DFG (cf infra)
 - o Durée modulable selon statut sérologique receveur (de 3 à 6 mois)

Clairance de la créatinine (Cockcroft)	Posologies
≥ 60 mL/min	900 mg 2 fois par jour
40 - 59 mL/min	450 mg 2 fois par jour
25-39 mL/min	450 mg 1 fois par jour
10-24 mL/min	450 mg 1 jour sur 2
< 10 mL/min	450 mg 2 fois par semaine

Vaccinations

Mises à jour en pré-transplantation ++ :

- Pneumocoque : PREVENAR20 1 dose unique.
- VHB : si séronégatif (/ Ac Hbs < 100). Schéma primovaccination MRC = 2 doses de 20 UI M0 M1 M2 M6.
- VHA (si séronégatif et désir de voyage, coinfection VHC ou VHB, HSH) : HAVRIX (ou VAQTA ou AVAXIM) M0 M6
- VZV : SHINGRIX M0 + M2-6
- DTPc selon calendrier vaccinal
- *Autres selon indications*

Sources