

Faculté de médecine de ANNABA
Département de Pharmacie
Pharmacie clinique

Prise en charge médicamenteuse de la greffe rénale

Dr. Gharbi . M
Maitre assistante en Pharmacologie

I. Épidémiologie

La greffe fait partie de l'arsenal thérapeutique permettant de suppléer à l'insuffisance fonctionnelle chronique de nombreux tissus ou cellules par transplantation d'un donneur vers un receveur, de tissus ou de cellules

I. Épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique se caractérise par l'altération du fonctionnement des reins, qui filtrent quotidiennement le sang. Elle est parfois irréversible et sans possibilité de guérison.

Au stade 5, le rein n'assure plus ses fonctions. On parle alors d'insuffisance rénale "terminale", et un traitement pour suppléer aux fonctions vitales du rein est indispensable.

I. Épidémiologie

Lorsque le patient ne présente pas de contre-indication et quel que soit son âge, la greffe de rein est considérée comme le traitement de suppléance :

- Le plus efficace en termes d'espérance de vie (12,4 ans contre 5,4 ans pour les patients dialysés),
- Le plus efficace en termes de qualité de vie
- Le moins coûteux.

I. Épidémiologie

La prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal est le plus souvent complexe et expose à un risque d'évènements iatrogènes médicamenteux. Les patients sont confrontés:

- D'une part, à des médicaments à marge thérapeutique étroite avec notamment les immunosuppresseurs
- Et, d'autre part, à de nombreuses comorbidités associées.

Celles-ci favorisent une polymédication, générant ainsi des interactions médicamenteuses et augmentant le risque d'apparition d'effets indésirables

II. Physiopathologie

L'objectif thérapeutique en transplantation est le contrôle de la réponse immunitaire normale du receveur afin d'éviter le phénomène de rejet.

Trois types de rejet sont observés.

– **Le rejet hyper aigu.** *Il survient dans les heures qui suivent le geste chirurgical.* Il est lié à l'action d'anticorps anti- HLA spécifiques du donneur présents chez le receveur.

Ce type de rejet est à l'heure actuelle extrêmement rare.

II. Physiopathologie

- **Le rejet aigu cellulaire.** Il est dû à la reconnaissance des antigènes allo géniques du donneur par les lymphocytes T du receveur. Il survient essentiellement dans les trois premiers mois suivant la greffe. L'utilisation des médicaments immunosuppresseurs limite le risque de rejet aigu.
- **Le rejet chronique.** Il correspond à une dégradation progressive de la fonction du greffon, associée à la survenue d'une fibrose et d'une atteinte des vaisseaux artériels dont la lumière se rétrécit progressivement.

II. Physiopathologie

Le traitement du phénomène de rejet est une balance constante entre la nécessité d'induire une immunosuppression élevée et la prévention des complications infectieuses induites par l'immunosuppression.

III. Les immunosuppresseurs utilisés en transplantation

1. Classification

Les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus

Les inhibiteurs de la protéine mTOR (Target of Rapamycin) ou inhibiteur du signal de prolifération : sirolimus, everolimus

Les inhibiteurs de la synthèse des cytokines : glucocorticoïdes

Les médicaments cytotoxiques : azathioprine, mycophenolate

Les anticorps : anticorps polyclonaux antilymphocytaires, ou anticorps monoclonaux : basiliximab.

2. Mécanisme d'action

| | |
|---|---|
| Inhibiteurs de la calcineurine | Une inhibition de l'activité catalytique d'une protéine intracellulaire, la calcineurine → l'inhibition de la synthèse de l'interleukine 2 (IL2) et des produits d'activation précoce (IL3, IL4, IFN- α , IFN- γ). |
| Inhibiteurs de la mTOR | Une inhibition de la prolifération des lymphocytes T et B, due à une inhibition de l'activation de la cible de la rapamycine (mTOR). La mTOR est une kinase qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire induite par les cytokines, dans la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S |
| Inhibiteurs de la synthèse des cytokines | Diminution de l'expression des gènes qui codent pour les cytokines (IL1, IL6, IL2, interféron γ et TNF- α). effets anti- inflammatoires non spécifiques et des effets anti adhésion qui peuvent contribuer à l'immunosuppression |

2. Mécanisme d'action

| | |
|---------------------------------|---|
| Médicaments cytotoxiques | <ul style="list-style-type: none">- L'azathioprine a une action liée à son métabolites intracellulaires. Qui sont des analogues structuraux des nucléotides puriques endogènes inhibent la synthèse des purines de novo, et bloquent la synthèse d'ADN.- Mycophénolate par l'action inhibitrice de son métabolite actif, l'acide mycophenolique, sur l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme indispensable a la synthèse de novo des purines. |
| Anticorps | <p>Le basiliximab, anticorps monoclonal chimérique murin/ humain (IgG1), bloque la chaine α (ou CD25) du récepteur de l'IL2 et, de ce fait, inhibe l'activation des lymphocytes médiée par l'IL2 qui joue un rôle central dans la réaction immunitaire cellulaire intervenant dans le mécanisme du rejet.</p> |

3. Effets indésirables

Liés à l'effet pharmacologique:

- De par leurs effets sur le système immunitaire, les immunosuppresseurs ont des effets indésirables communs, d'autant plus importants que les médicaments sont associés entre eux.
- Le risque de développer des infections (tuberculose, infection fongique, encéphalopathies à virus J.C.) est important.
- Une augmentation de la fréquence des cancers, notamment les lymphomes, est observée. Ce risque dépend de l'intensité de l'immunosuppression, et donc de la dose et du nombre d'immunosuppresseurs

3. Effets indésirables

| | |
|---------------------|---|
| Ciclosporine | <ul style="list-style-type: none">– Insuffisance rénale dose dépendante réversible– Hypertension artérielle– Hypertrophie gingivale ;– Troubles hépatiques (élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine)– Pilosité excessive ;– Troubles neurologiques (tremblements des extrémités, des paresthésies)– Troubles gastro- intestinaux |
| Tacrolimus | <ul style="list-style-type: none">– Insuffisance rénale ;– Troubles cardiovasculaires : hypertension artérielle,– Troubles neurologiques : des maux de tête, des tremblements, une insomnie;– Une hyperglycémie, un diabète sucre ;– Troubles gastro- intestinaux : nausées, douleurs abdominales, vomissements– Troubles hématologiques : anémie, une thrombopénie,– troubles hépatiques : augmentation de la bilirubine, des enzymes hépatiques |

3. Effets indésirables

| | |
|---|--|
| Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique | <ul style="list-style-type: none">– Troubles généraux : fièvre, douleurs diffuses, céphalées,– Troubles hématologiques : une leucopénie, une thrombopénie, une anémie– Troubles gastro- intestinaux : diarrhées, vomissements, constipation, nausées, dyspepsie, candidose buccale ;– Troubles métaboliques : hyper- ou hypokaliémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, ;– Troubles du système nerveux peu fréquents : vertiges, insomnies, tremblements. |
| Azathioprine | <ul style="list-style-type: none">– Troubles hématologiques : leucopénie, thrombopénies, anémies, ils sont fréquents et dose- dépendants ;– Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements ;– Troubles hépatiques : cholestase et altération de la fonction hépatique ;– Hypersensibilité |

3. Effets indésirables

| | |
|-------------------|--|
| Sirolimus | <ul style="list-style-type: none">– Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie ; élévation de la LDH ;– Insuffisance rénale ; |
| Évérolimus | <ul style="list-style-type: none">– Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie ;– insuffisance rénale, protéinurie néphrotique– Troubles hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, anémie ;– Troubles hépatiques : augmentation de la bilirubinémie, diminution de l'albuminémie et allongement du taux de prothrombine ; |

4. Contre indication

Les contre- indications sont les antécédents d'hypersensibilité au médicament administre et la femme enceinte ou allaitante

| | |
|---------------------|---|
| Ciclosporine | Hypersensibilité connue a l'huile de ricin polyéthylène |
| Tacrolimus | d'hypersensibilité connue a d'autres macrolides, à l'huile de ricin hydrogénée polyéthylène (pour la forme parentérale) |
| Évérolimus | Hypersensibilité connue au sirolimus. |
| Corticoïdes | Tout état infectieux non contrôlé par un traitement spécifique contre- indique l'utilisation des corticoïdes par voie générale. |

5. Objectifs thérapeutiques

Les objectifs sont d'une part la prévention du phénomène de rejet et des complications associées avec la mise en place d'une polythérapie immunosuppressive et d'une prophylaxie antimicrobienne, et d'autre part, le traitement curatif du rejet au stade le plus précoce

6. Stratégies thérapeutiques

a. Traitement préventif du rejet de greffe

→ **Le traitement immunosuppresseur de référence de première intention** : une trithérapie ciclosporine + glucocorticoïdes + mycophénolate mofétil

→ **Alternatives thérapeutiques** : le tacrolimus, le Sirolimus, l'évérolimus , l'azathioprine et le mycophénolate sodique

Les critères de choix sont définis par l'état physiopathologique et d'immunisation du patient, l'efficacité et la tolérance du traitement.

6. Stratégies thérapeutiques

b. Traitement d'induction

Dans la période périopératoire, un traitement d'induction est mis en place.

L'objectif est de limiter rapidement et au mieux la réactivité immunologique du receveur lors du premier contact antigénique

Deux protocoles d'induction sont proposés : la quadruple thérapie et le traitement séquentiel.

6. Stratégies thérapeutiques

b. Traitement d'induction

→ **La quadruple thérapie** : consiste à associer quatre immunosuppresseurs : ciclosporine ou tacrolimus, mycophénolate ou azathioprine, corticoïdes et anticorps

→ **Le traitement séquentiel**: consiste en l'association de mycophénolate mofétil, corticoïdes, anticorps, avec introduction différée de la ciclosporine ou du tacrolimus

Il est utilisé en transplantation rénale afin de n'introduire l'inhibiteur de la calcineurine qu'à partir du moment où le rein a récupéré certaines fonctions, en général à partir du 5^e jour post- greffe

6. Stratégies thérapeutiques

c. Traitements adjuvants antimicrobiens :

→ **Un traitement prophylactique antibiotique** pendant les 48 premières heures après la transplantation permet de prévenir les infections liées aux prélèvements et à la transplantation elle-même :

- Une association de β - lactamines (ureidopénicillines, par exemple) et d'une fluoroquinolone administrée par voie IV a J1 et J2.

- Une antibioprophylaxie à faible dose par le triméthoprime-sulfaméthoxazole ou la Ciprofloxacin au cours des 6 premiers mois post-transplantation est utile dans la prévention des infections urinaires et des infections opportunistes (*Listeria*, *Pneumocystis*, *mycobacteries*).

6. Stratégies thérapeutiques

c. Traitements adjuvants antimicrobiens :

→ **Un traitement préventif, antifongique et antiparasitaire** repose sur l'administration des J1 postopératoire d'amphotéricine B et d'une association à base de sulfamides (triméthoprime sulfaméthoxazole ou sulfadoxine- pyrimethamine).

→ **Une prophylaxie antivirale des infections à CMV** ou herpes peut être entreprise pendant les premiers mois post- transplantation à base de valaciclovir

6. Stratégies thérapeutiques

d. Traitement d'entretien :

Après 4 à 6 semaines post- transplantation, le protocole d'entretien associant classiquement une trithérapie ciclosporine, mycophénolate, corticoïde est le schéma le plus utilisé.

- Le belatacept, molécule d'apparition récente, dans un essai comparatif de phase III versus anticalcineurines, est associée à une diminution importante de l'incidence de la néphropathie d'allogreffe, de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie.