

GREFFES ET DONN D'ORGANES

Par le Pr Michèle Kessler

*Chef du service de Néphrologie au CHRU de Nancy
Présidente du conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine*

et le Pr Eric Singlas

Chef du service Pharmacie de l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris

La meilleure connaissance du fonctionnement du système immunitaire et la mise au point de thérapeutiques immunosuppressives efficaces ont changé considérablement le pronostic des greffes d'organes et de moelle osseuse. Pour la cohorte 1993-2004, les résultats à 5 ans montrent qu'environ 79,8 % des greffons rénaux restent fonctionnels et que 72,6 % des greffés du foie et 61 % des greffés cardiaques (cohorte 1985-2004) sont encore en vie. Au-delà, on peut observer une survie prolongée pouvant atteindre 10 voire 20 ans, en particulier pour le rein, le cœur et le foie.

Indépendamment des difficultés techniques propres à la greffe, le manque d'organes devient aujourd'hui un facteur limitant important qui réduit très nettement la portée de ces thérapeutiques. Au contact permanent du public, le pharmacien dispose d'une place privilégiée pour contribuer à l'information sur le don d'organes et de tissus. Il est également directement concerné par la prise en charge du patient greffé tant à travers la dispensation des traitements prescrits que dans le soutien psychologique qu'il peut lui apporter.

DON D'ORGANES ET DE TISSUS

POUR OU CONTRE, UNE DÉCISION PERSONNELLE

La loi adopte le principe du consentement présumé

D'après la loi bioéthique de juillet 1994 révisée le 6 août 2004, toute personne est considérée consentante au prélèvement de ses organes et tissus après sa mort si elle n'a pas manifesté son refus de son vivant. La loi donne donc la possibilité de faire un choix concernant son propre corps.

Comment faire savoir sa décision ?

• Pour les personnes POUR le don d'organes et de tissus en vue de greffe, il est conseillé de :

- le dire à sa famille pour qu'elle puisse en témoigner ;
- porter sur soi un document ou une carte de donneur. Celle-ci n'est pas obligatoire mais elle peut permettre au médecin d'ouvrir le dialogue avec la famille. Elle peut être demandée via le site internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr) ou par téléphone au 0 800 20 22 24 (numéro vert, appel gratuit).

• Pour les personnes CONTRE le don d'organes et de tissus en vue de greffe, il est conseillé de :

- le dire à sa famille pour qu'elle puisse en témoigner ;
- s'inscrire sur le registre national des refus (formulaire d'inscription disponible sur demande au 0 800 20 22 24

ou via le site internet de l'Agence de la biomédecine).

L'inscription se fait par demande écrite confirmée par courrier.

Ce refus sera révoquant à tout moment, selon les mêmes modalités.

• Que se passe-t-il en cas de décès si la personne n'a pas fait connaître sa volonté ?

Si, en cas de décès, le médecin ne connaît pas la décision du défunt, il devra s'efforcer de recueillir le témoignage de sa volonté auprès de sa famille. C'est parce qu'elle ignore la volonté du défunt que, dans le doute, sa famille témoigne parfois d'une opposition du défunt au prélèvement.

LE DON, UN ACTE DE GÉNÉROSITÉ

Évoquer sa propre mort n'est pas facile. Il est encore plus difficile d'envisager le don, après son décès, de son corps ou de ses organes et tissus. Il existe deux types de don :

Donner son corps à la science

Donner son corps à la science consiste à léguer son corps à la faculté de médecine pour que les étudiants en médecine apprennent l'anatomie. Dans ce cas, il faut se mettre en rapport avec la faculté de médecine de sa région pour connaître les modalités applicables.

Donner ses organes et tissus en vue de greffe

C'est très différent. Il s'agit là de soigner des malades...

Le don d'organes en vue de greffe n'est aujourd'hui possible qu'en cas de mort encéphalique, une manière très exceptionnelle de mourir.

Un décret précise comment et par quels médecins la mort encéphalique peut être constatée.

La mort encéphalique correspond au décès provoqué par l'arrêt définitif du fonctionnement du cerveau qui est entièrement et irrémédiablement détruit. C'est un état très rare (2803 donneurs potentiels en état de mort encéphalique recensés en 2005), qu'il ne faut pas confondre avec certains comas qui n'entraînent pas le décès et au cours desquels le cerveau n'est que partiellement abîmé. La mort encéphalique diffère de la mort habituelle dans laquelle le cœur est arrêté. En cas de mort encéphalique, l'activité cardiaque et la respiration sont en effet maintenues artificiellement. Ceci permet aux organes autres que le cerveau de

recevoir l'oxygène indispensable à leur fonctionnement. Ce maintien artificiel ne peut durer que quelques heures. Diagnostiquée par deux médecins qualifiés non transplantateurs, la mort encéphalique est obligatoirement confirmée par un examen qui démontre la destruction totale et définitive du cerveau. Il est ainsi impossible de procéder à un prélèvement d'organes en vue de greffe, sur une personne qui décède en dehors d'un service de réanimation. Ce n'est pas le cas du prélèvement des tissus qui peut être réalisé plusieurs heures après l'arrêt du cœur.

L'anonymat donneur-receveur

L'identité du receveur n'est pas révélée à la famille du donneur. Et inversement. Ce principe permet d'éviter une relation délicate entre la famille du donneur et le receveur, de faciliter le deuil de la famille du donneur ainsi que la convalescence du malade vivant avec l'organe ou le tissu d'un autre. La famille du donneur peut toutefois être informée des résultats des greffes par les équipes médicales.

Un acte gratuit

La loi interdit toute rémunération du don d'organes et de tissus. C'est un acte de générosité entièrement gratuit.

Et si le donneur est un enfant ?

Quand une personne mineure décède, seuls ses parents sont autorisés à consentir, par écrit, au prélèvement de ses organes et tissus.

Existe-t-il une limite d'âge pour être donneur ?

Non, les organes et les tissus prélevés doivent être sains, c'est tout.

La position des confessions religieuses

En ayant pris position en faveur du don et du prélèvement d'organes et de tissus, de nombreuses confessions religieuses de France ont considéré que la greffe n'est pas une simple technique médicale mais aussi une pratique sociale qui concerne la solidarité et le combat pour la vie.

LE PRÉLÈVEMENT AU NOM DE LA VIE

Où prélève-t-on ?

Les prélèvements ou greffes d'organes se font uniquement dans des hôpitaux publics – plus rarement privés participant au service public hospitalier – autorisés par l'État.

Dans quelles conditions prélève-t-on ?

• Pour les organes

Le prélèvement d'organes en vue de greffe est possible en cas de mort encéphalique.

• Pour les tissus

Des tissus peuvent être prélevés dans les mêmes conditions que les organes. Toutefois, certains tissus peuvent être prélevés à la morgue, quelques heures après l'arrêt du cœur. C'est notamment le cas des cornées.

Des règles de sécurité très strictes

La recherche de maladies transmissibles, comme les maladies virales, est pratiquée systématiquement avant tout prélèvement.

Qui prend en charge les frais de prélèvement ?

C'est l'hôpital greffeur. Aucun frais supplémentaire lié à l'opération de prélèvement n'est à la charge de la famille, notamment en ce qui concerne parfois le transport du corps pour le prélèvement et le retour du corps.

Dans quelles conditions le corps est-il rendu à la famille ?

Le prélèvement s'effectue dans les mêmes conditions qu'une intervention chirurgicale. L'aspect extérieur du corps du défunt est respecté. La famille se charge des funérailles de son parent selon son souhait.

Et que devient le greffon ?

Le temps de conservation des organes prélevés n'est que de quelques heures (poumons : 6 à 8 h ; cœur : 3 à 4 h ; foie : 9 à 12 h ; rein : 24 à 48 h). Il faut donc agir très vite. Une organisation importante et performante assure le transport rapide des greffons.

LA GREFFE : UNE THÉRAPEUTIQUE EFFICACE

Il existe 2 types de greffes :

– L'autogreffe : donneur et receveur sont la même personne ; cas de certaines greffes de moelle.

– L'allogreffe : donneur et receveur sont des sujets différents ; cas des greffes d'organes, de moelle, de tissus, de cornée...

On distingue les greffes géno-identiques dans la fratrie avec le cas parti-

CHIFFRES CLÉS 2005

Types d'organes greffés	Nombre de patients ayant eu besoin d'une greffe	Nombre de patients greffés
Cœur	718	339
Cœur-poumon	71	21
Poumons	318	184
Foie	1691	1024 (49)
Rein	8814	2572 (197)
Pancréas	311	92
Intestin	19	6
Total	11 942	4 238 (246)

() dont donneur vivant

En France en 2005, 186 personnes sont décédées faute de greffon.

culier des greffes syngéniques entre jumeaux homozygotes, les greffes haplo-identiques avec les parents, et les plus nombreuses, les greffes phéno-identiques entre sujets non apparentés.

Quand et que greffe-t-on ?

La greffe s'impose :

- quand la maladie est arrivée à un stade terminal ;
- quand il n'est pas possible de substituer à l'organe (foie, cœur, poumon) ou au tissu malade (la peau des grands brûlés) un élément artificiel ;
- comme solution alternative plus efficace pour les insuffisants rénaux traités par dialyse.

Les principales greffes réalisées aujourd'hui sont, à titre d'exemple :

- dans le domaine des organes,
 - le rein, ce qui permet l'arrêt de la dialyse ;
 - le pancréas, chez les diabétiques type I ;
 - ou encore le foie, les poumons, le cœur ou l'intestin grêle ;
- dans le domaine des tissus,
 - les valves cardiaques ou les artères, dans certaines infections ;
 - la cornée ;
 - la peau, quand une surface très importante a été brûlée ;
 - les os.

Aujourd'hui, de nombreuses maladies affectant les organes et les tissus sont traitées avec succès par la greffe.

Que faire pour être greffé ?

La greffe relève d'une décision médicale. Les malades devant avoir une greffe d'organes ou de cornée sont inscrits sur une liste nationale d'attente. La durée de cette attente dépend du nombre de greffons disponibles et du nombre de malades inscrits. Actuellement, en France, le délai d'attente pour être greffé varie selon l'organe concerné. Une priorité est prévue pour les patients atteints d'une défaillance aiguë conduisant à une mort rapide (dans le cas de certaines hépatites par exemple).

Pourquoi des règles de répartition ?

Il y a plus de malades en attente de greffe que de greffons proposés. Lorsqu'un organe est prélevé, il est attribué à un patient selon des règles

CAS PARTICULIER DU DON DE SON VIVANT

Certains éléments du corps humain peuvent être donnés de son vivant. C'est le cas par exemple du rein, des cellules souches hématopoïétiques, plus rarement d'une partie du foie ou des poumons. Les règles de sécurité qui accompagnent le prélèvement sur un donneur vivant sont les mêmes que celles qui sont appliquées chez un donneur décédé.

Le rein, le lobe hépatique ou pulmonaire

Il est possible de vivre avec un seul rein. C'est pourquoi la loi autorise le don et le prélèvement d'un rein de son vivant.

Le don

La loi du 6 août 2004 a élargi le cercle des donneurs vivants à un nombre plus important des membres de la famille : alors que le don d'un organe de son vivant n'était possible qu'entre parents, enfants et frères et sœurs, il est désormais autorisé pour les conjoints, les grands-parents, les oncles et tantes, les neveux et nièces, les cousins germains, le conjoint du père ou de la mère et toute personne pouvant justifier de deux ans de vie commune. En contrepartie de cet élargissement du nombre de donneurs potentiels, la loi encadre strictement le don du vivant. Le prélèvement sur un donneur vivant autre que le père ou la mère doit être autorisé par un comité d'experts indépendant, réuni à la demande de l'équipe médicale par l'Agence de la biomédecine.

Le prélèvement

La loi autorise le prélèvement sur un donneur vivant majeur. Elle interdit en revanche le prélèvement sur une personne vivante mineure ou majeure protégée.

La greffe

Le rein, le lobe hépatique ou pulmonaire d'un donneur vivant est greffé dans les mêmes conditions que le rein, le lobe hépatique ou pulmonaire d'un donneur décédé.

Les cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques sont à l'origine des globules rouges ou

blancs et des plaquettes du sang. Elles se trouvent principalement dans la moelle osseuse mais également dans le sang circulant, en particulier dans le cordon ombilical.

Le don

Le donneur peut être :

- une femme qui vient d'accoucher,
- un membre proche de la famille du malade (c'est le seul cas où un mineur peut être donneur),
- un donneur inscrit sur un registre de donneurs volontaires de moelle osseuse.

Dans ce cas du don de moelle osseuse, le donneur exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance.

Si le donneur est mineur, les parents doivent consentir par écrit au don de sa moelle osseuse à sa sœur ou à son frère. Le donneur mineur doit par ailleurs rencontrer un comité d'experts qui s'assure que l'enfant a bien été informé.

Le prélèvement

Les cellules souches hématopoïétiques sont en général prélevées par ponctions osseuses sous anesthésie générale au bloc opératoire. Il faut prévoir 48 heures d'hospitalisation. Aujourd'hui, de nouveaux médicaments (facteurs de croissance granuleux) permettent de faire passer les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse vers le sang en plus grand nombre. Ces cellules peuvent donc aussi être récupérées par un prélèvement sanguin particulier (cytaphérèse). Enfin, il est également possible de prélever ces cellules dans le cordon ombilical, après un accouchement.

La greffe

Les cellules souches hématopoïétiques d'une personne saine sont greffées à un malade dont la propre moelle osseuse est incapable de fabriquer les globules normaux du sang. C'est le cas par exemple de patients atteints de leucémie ou d'une maladie du système immunitaire.

Ce type de greffe est effectué par des médecins spécialisés dans les établissements hospitaliers autorisés par l'État.

Qui greffe ?

Que ce soit pour les organes ou pour les tissus, la greffe est toujours pratiquée par une équipe spécialisée dans la maladie concernée.

écrites. Ces règles de répartition sont élaborées, notamment par la communauté médicale, et homologuées par le ministre chargé de la Santé qui les publie au *Journal Officiel*.

MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES

Pour que l'organe greffé demeure fonctionnel, il faut pouvoir maîtriser la réaction déclenchée chez le receveur par la présence de cellules allogéniques, reconnues comme du « non-soi » par le système immunitaire du receveur. La réponse immunitaire est double, **cellulaire** par les lymphocytes T qui détruisent par contact direct les cellules porteuses de l'antigène étranger (Ag), **humorale** par les lymphocytes B qui produisent des anticorps (Ac) dirigés contre les Ag. Insuffisamment contrôlée, la réaction immunitaire expose le patient greffé à un risque de rejet.

Il existe 3 types de rejet :

- **Le rejet hyper-aigu** lié à l'action immédiate d'Ac anti-HLA spécifiques du donneur présents chez le receveur au moment de la greffe. Ce rejet est actuellement exceptionnel grâce à la réalisation du cross match (examen biologique mettant en contact les lymphocytes du donneur avec le sérum du receveur).
- **Le rejet aigu** qui traduit la réaction immunitaire du receveur contre le complexe majeur d'histocompatibilité exprimé à la surface de toutes cellules étrangères et peut être cellulaire ou vasculaire.
- **Le rejet chronique** apparaît plusieurs années après la greffe ; il se traduit par une fibrose tissulaire et une endartérite oblitérante. Son origine est mal connue ; il semble corrélé à des facteurs immunologiques tels que des épisodes précoces de rejets ou le développement tardif d'Ac et à des facteurs non immunologiques tels qu'une agression initiale du greffon (qualité du prélèvement, temps d'ischémie), l'âge ou les antécédents du donneur, des pathologies plus ou moins iatrogènes chez le receveur (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémies...). Ainsi le terme de rejet chronique est remplacé par celui de maladie chronique du greffon.

En l'absence de traitements immunosuppresseurs, le rejet s'effectue en 3 étapes :

- reconnaissance de l'Ag de surface de l'organe greffé par le système immunitaire du receveur (lymphocytes T) ;
- activation et prolifération monoclonale des lymphocytes T (LT) du receveur puis différenciation en

d'autres cellules immunocompétentes capables de détruire les cellules étrangères (LT Helper, LT cytotoxiques, cellules NK⁽¹⁾, Ac...);

- infiltration et destruction du greffon par ces cellules immunocompétentes mais également par des macrophages, des polynucléaires, des cellules de l'inflammation...

Le mécanisme entraînant la prolifération des LT est un mécanisme immunologique complexe constitué d'une cascade de réactions faisant intervenir diverses cytokines (interférons, TNF⁽²⁾) et surtout interleukines dont l'IL2 et l'IL6). Classiquement, on distingue 3 signaux :

- Le premier signal débute avec l'activation des récepteurs T, secondaire à la reconnaissance de l'Ag de surface du greffon par les lymphocytes T du receveur ; par plusieurs étapes dont l'activation d'une enzyme, la calcineurine, ce signal aboutit à la dérépression des gènes permettant la synthèse de cytokines en particulier d'IL2, amorces de la prolifération lymphocytaire ; la cellule peut ainsi passer de la phase G0 de repos à la phase G1 de préparation à la multiplication.
- Le deuxième signal, dit de co-stimulation, permet la transcription de l'IL2 et l'expression de ses récepteurs.
- Le troisième signal débute par la stimulation des récepteurs de l'IL2, ce qui entraîne l'activation d'une kinase, appelée mTOR (mammalian Target of Rapamycine) qui permet le passage de la cellule de la phase G1 à la phase S de réplication de l'ADN puis son entrée en mitose (phases G2 et M) ; cette dernière étape nécessite des acides nucléiques synthétisés à partir des bases puriques et pyrimidiques, grâce à une enzyme appelée IMPDH (Inosine MonoPhosphate DesHydrogénase).

Dans le cas des greffes allogéniques de moelle osseuse, il existe une réaction particulière, la GVHD (Graft Versus Host disease) qui est l'inverse du rejet aigu d'organe car dans ce cas, c'est le greffon qui n'accepte pas l'hôte receveur.

Le contrôle, nécessairement au long cours, de la réponse immunitaire repose

1. Natural Killer
2. Tumor Necrosis Factor

pour l'instant sur les traitements immunosuppresseurs. Aucun des moyens actuellement disponibles ne suffit à lui seul. Les protocoles d'immunosuppression combinent plusieurs traitements et sont adaptés en fonction de l'état du patient et du type de greffe. Ils imposent un suivi rigoureux des patients du fait de leurs toxicités.

De plus, par manque de spécificité, ils exposent les greffés à deux risques supplémentaires qu'il faut impérativement contrôler : infections, opportunistes ou non, et néoplasies.

Les traitements immunosuppresseurs envisagés ci-dessous peuvent avoir d'autres indications que la prévention de rejet de greffe d'organe : traitement de la réaction du greffon contre l'hôte, rencontrée principalement en greffe de cellules souches hématopoïétiques, ou encore traitement de certaines maladies auto-immunes. La prévention du rejet de greffe, outre la compatibilité des systèmes ABO et HLA, relèverait idéalement, non pas de traitements immunosuppresseurs, dont il faut gérer les complications, mais de l'induction d'un état de tolérance immunitaire chez l'hôte, perspective thérapeutique pour l'instant incertaine.

LES MÉDICAMENTS

Les médicaments immunosuppresseurs n'ont pas tous les mêmes indications dans la prévention ou le traitement du rejet des différents greffons ; elles sont fonction des études réalisées.

Les corticoïdes

Utilisés depuis les années 1960 pour le traitement préventif et curatif du rejet aigu de greffe, leur mécanisme d'action immunosuppressive n'a été que très récemment précisé ; il est multiple mais toujours imparfaitement élucidé. Les glucocorticoïdes inhibent la synthèse des IL2 et IL6 par les macrophages, diminuant ainsi la présentation des Ag du greffon aux lymphocytes T du receveur. Ils inhibent également en partie le premier signal en empêchant la translocation nucléaire d'un facteur nécessaire à la dérépression des gènes de synthèse de l'IL2. À doses élevées, ils diminuent la production des lymphocytes T Helper et celle d'Ac à partir des lymphocytes B.

Ils ont aussi une action anti-inflammatoire puissante et non spécifique. Ils diminuent le chimiotactisme des poly-

nucléaires neutrophiles et des monocytes ainsi que l'activité phagocytaire des macrophages.

Leurs effets indésirables sont nombreux, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés au long cours. Ce sont essentiellement l'hypertension artérielle, des complications osseuses (ostéoporose, ostéonécrose aseptique), un diabète induit, une dyslipidémie, une atrophie musculaire, des complications oculaires (cataracte).

Les corticoïdes restent, malgré leurs effets indésirables, la base des traitements préventifs du rejet aigu. Administrés par voie orale à des posologies élevées, de l'ordre de 1 à 1,5 mg/kg/j pendant quelques jours, ils sont ensuite progressivement diminués pour atteindre un traitement d'entretien de l'ordre de 10 à 15 mg/j entre le deuxième et le troisième trimestre post-greffe. Les corticoïdes constituent le traitement curatif de première intention des épisodes de rejet aigu, soit *per os* à des doses de l'ordre de 1 mg/kg/j rapidement dégressives, soit en bolus IV de 0,5 à 1 g/j pendant 3 jours.

Compte tenu des risques au long cours de la corticothérapie, la tendance est d'essayer de s'en passer, ou de les arrêter, si le risque immunologique est faible.

Les anticalcineurines

La ciclosporine (Sandimmun[®], Néoral[®])

Extraite d'un champignon, la ciclosporine A est un polypeptide cyclique de

11 acides aminés, très hydrophobe. Introduite en thérapeutique en 1984, la ciclosporine a été le premier immunosuppresseur efficace permettant des progrès considérables à la transplantation. Après prise orale, son absorption est médiocre, dépendante de la sécrétion biliaire et sujette à de fortes variations inter- et intra-individuelles, avec une biodisponibilité de 20 à 50 %. C'est pour répondre à ces difficultés et faciliter le maniement de la ciclosporine qu'une présentation galénique en microémulsion a été élaborée (Néoral[®]). Son métabolisme implique le cytochrome P450 ce qui explique les nombreuses interactions médicamenteuses. La ciclosporine est un inhibiteur du premier signal d'activation des lymphocytes T : en inhibant la calcineurine, elle diminue la production d'IL2 et de ce fait elle bloque les lymphocytes quiescents en phase G0 du cycle cellulaire.

Toxicité, effets indésirables

La néphrotoxicité est quasi-constante, en partie dose dépendante. Elle peut être aiguë, réversible, dans le cadre d'un surdosage. Rarement, il s'agit d'un tableau à type de syndrome hémolytique et urémique.

La toxicité chronique s'accompagne d'une baisse de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal lié à une atteinte microvasculaire spécifique.

L'hypertension artérielle atteint 60 à 80 % des patients. Elle ne semble pas liée aux doses ni à la durée du traitement. Une hyperuricémie et une goutte,

difficiles à traiter, sont possibles. Des anomalies de la biologie hépatique sont rencontrées en cas de surdosage, à type de cholestase ictérique ou non, avec ou sans cytolyse. Des crises convulsives sont rares. Plus souvent, on observe des tremblements, des paresthésies et des crampes. L'hypertrophie gingivale et l'hirsutisme sont fréquents. Des troubles digestifs à type de dysgueusie avec nausées, vomissements, anorexie sont possibles. En raison d'une biodisponibilité variable, les taux sanguins de ciclosporine doivent être régulièrement surveillés.

Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses :

- certains médicaments augmentent la ciclosporinémie : macrolides, céphalosporines, antifongiques imidazolés, inhibiteurs calciques, corticostéroïdes... ;
- d'autres la diminuent : rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, sulfamides...

L'amphotéricine B et les aminosides ont une néphrotoxicité additive.

Utilisation

La ciclosporine associée au mycophénolate mofétil et à la méthylprednisolone constitue la base des protocoles immunosuppresseurs utilisés actuellement. Elle est administrée à des doses initiales de 3 à 5 mg/kg/j en perfusion IV ou à raison de 6 à 15 mg/kg/j répartis en 2 prises orales.

Les doses sont ensuite adaptées en fonction des ciclosporinémies (résiduelles et 2 heures après une prise des médicaments) et de la tolérance.

Indications des immunosuppresseurs dans la prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation

	Rein	Foie	Cœur	Autres organes	Moelle	Tissus
Corticoïdes	+	+	+	+	+	+
Ciclosporine	+	+	+	+	+	+
Tacrolimus	+	+				
Azathioprine	+	+	+	+		
Mycophénolate mofétil	+	+	+			
Mycophénolate sodique	+					
Sirolimus	+					
Évérolimus	+		+			
Immunoglobulines de lapin	+	+	+	+	+	+
Immunoglobulines équine	+	+	+	+	+	+
Muromonab-CD3	+	+	+			
Basiliximab	+					
Daclizumab	+					

Le tacrolimus (Prograf[®])

Le tacrolimus est un antibiotique lipophile appartenant à la classe des macrolides, isolé en 1984 d'une bactérie et introduit en thérapeutique en 1995.

Comme la ciclosporine, mais par un mécanisme différent, le tacrolimus inhibe la calcineurine empêchant la multiplication des LT à la phase initiale.

Son activité immunosuppressive repose également sur l'inhibition de synthèse d'autres cytokines entraînant la diminution de production des lymphocytes cytotoxiques et auxiliaires ainsi que des lymphocytes B.

Effets indésirables et toxicité

Comme la ciclosporine, le tacrolimus présente une toxicité rénale en partie dose dépendante et neurologique (trem-

blements, plus rarement convulsions). Un diabète ou des anomalies de la tolérance au glucose sont fréquents, améliorés par l'arrêt des corticoïdes et la réduction des doses de tacrolimus.

Utilisation

Le tacrolimus est un immunosuppresseur puissant à la fois dans la prévention du rejet et/ou le traitement des rejets corticorésistants. Il peut être administré *per os* ou par voie IV selon des schémas qui varient selon les protocoles d'immunosuppression, avec une dose initiale *per os* de l'ordre de 0,15 mg/kg deux fois par jour dans la période péri-opératoire puis 0,15 mg/kg/j en visant des taux sériques de 10 à 20 puis de 5 à 15 ng/ml respectivement. La dose est adaptée en fonction de la tolérance, des taux sériques qui se réfèrent à des seuils variant selon que l'on se place dans la période péri-opératoire ou à distance et des immunosuppresseurs associés (corticoïdes, mycophénolate).

Les antimétabolites, inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Azathioprine (Imurel®)

Utilisée depuis 1961, l'azathioprine est un analogue des bases puriques. Son activité thérapeutique est liée à son principal métabolite la 6-mercaptopurine qui inhibe la synthèse des acides nucléiques, empêchant ainsi le passage en mitose.

Toxicité, effets indésirables

La toxicité médullaire s'exprime avant tout par une granulopénie, plus rarement par une thrombopénie ou une anémie.

La granulopénie est en règle générale réversible avec la diminution des doses, autorisant la poursuite du traitement. Elle impose un contrôle régulier de l'hémogramme. Les réactions d'hypersensibilité ou une toxicité hépatique sont plus rares.

Interactions médicamenteuses

La prise d'allupurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase, ralentit l'élimination de la mercaptopurine et aggrave le risque de granulopénie, voire d'aplasie.

Utilisation

L'azathioprine constitue l'un des traitements prophylactiques conventionnels du rejet après transplantation. Elle est administrée à une dose allant jusqu'à 5 mg/kg/j par voie IV dans la période péri-opératoire puis *per os*. La dose est

diminuée en cas de leucopénie. La toxicité hématologique limite son utilisation.

Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et mycophénolate sodique (Myfortic®)

Le mycophénolate est un inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH) empêchant la synthèse des acides nucléiques, nécessaire à la mitose, à partir des bases puriques et pyrimidiques. Il est administré à la dose habituelle de 2 à 3 g/jour (Cellcept®) et de 1,44 g/j (Myfortic®). Ses effets indésirables sont essentiellement digestifs (diarrhées) et hématologiques (anémie, neutropénie). Ils sont dose dépendants. Son efficacité et sa tolérance font du mycophénolate le médicament de choix en remplacement de l'azathioprine.

Les inhibiteurs de la mTOR

Sirolimus (Rapamune®) et évérolimus (Certican®)

Ces 2 médicaments récents bloquent le 3^e signal par inhibition de la kinase mTOR, empêchant le passage de la cellule de la phase G1 à la phase S de réplication de l'ADN.

Le sirolimus est utilisé à une posologie de 2 à 6 mg/j et l'évérolimus à la posologie de 1,5 mg/j (en 2 prises par jour), adaptées en fonction des concentrations sanguines résiduelles.

L'inhibition de la mTOR est ubiquitaire, expliquant la fréquence des effets indésirables : hypercholestérolémie, troubles digestifs, aphtes, retard de cicatrisation, cytopénie, pneumopathie, protéinurie.

Ces effets indésirables nécessitent l'interruption du traitement dans 30 % des cas. Malgré la fréquence et la sévérité des effets indésirables, le sirolimus garde un grand intérêt car il n'est pas néphrotoxique et, grâce à un puissant effet antiprolifératif, il serait susceptible de diminuer l'incidence des tumeurs.

Les anticorps anti-lymphocytaires

Les anticorps polyclonaux

Ce sont des immunoglobulines anti-lymphocytaires polyclonales, obtenues à partir de sérum de lapins (Thymoglobuline®) ou de chevaux (Lymphoglobuline®) immunisés contre

des lymphocytes humains. Leur action immunosuppressive est liée à la lympholyse et à l'inhibition de nombreuses molécules de la surface des lymphocytes et des macrophages, impliqués dans l'activation et la prolifération lymphocytaire.

Elles sont principalement utilisées en postopératoire immédiat pour l'induction de l'immunosuppression, permettant une introduction différée des autres immunosuppresseurs et pour le traitement curatif du rejet aigu, en particulier quand il est cortico-résistant.

Leurs effets indésirables sont fréquents : hypersensibilité, thrombopénie, maladie sérique avec fièvre, urticaire, arthrite...

Les anticorps monoclonaux

Les anticorps anti-CD3

Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®)

Le muromonab-CD3 est un anticorps monoclonal murin dirigé contre le complexe CD3. Il induit une lymphopénie et bloque la fonction des lymphocytes T cytotoxiques par un mécanisme de modulation-internalisation du complexe CD3-récepteur T. C'est actuellement le plus puissant traitement curatif de première intention du rejet aigu. Il a aussi été utilisé en traitement d'induction de l'immunosuppression. Son efficacité est limitée par le développement d'anticorps bloquants anti-OKT3 chez le greffé et par ses effets indésirables d'hypersensibilité liés à l'importance de la lyse lymphocytaire. Ce médicament est actuellement plus rarement utilisé.

Les inhibiteurs du récepteur de l'IL2

Ce sont le daclizumab (Zenapax®) et le basiliximab (Simulect®). Ils bloquent les récepteurs de l'IL2 des lymphocytes activés. Ils ont peu d'effets indésirables (troubles digestifs, œdèmes des extrémités, HTA). Ils ont largement remplacé les sérums anti-lymphocytaires polyclonaux comme traitement d'induction.

LES PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION

Les protocoles immunosuppresseurs sont variables selon les conditions immunologiques de la greffe et son type. S'il n'existe pas de consensus, il existe peu de différence entre les protocoles immunosuppresseurs qui associent toujours plusieurs médicaments à

mécanismes d'actions différents ce qui permet d'une part une meilleure efficacité en intervenant à différents niveaux de la cascade de signaux à l'origine du rejet, d'autre part une meilleure tolérance par diminution des posologies. Les protocoles les plus utilisés associent un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) ou le sirolimus, un inhibiteur de la synthèse des bases puriques (actuellement le mycophénolate) et un stéroïde.

À la période initiale suivant la transplantation, et selon le type de greffe, un traitement d'induction avec un agent biologique – anticorps poly- ou monoclonaux – est souvent ajouté dans les jours suivant la greffe. Il s'agit alors soit d'emblée d'une quadrithérapie soit d'une trithérapie séquentielle, ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus étant introduit après l'arrêt de l'agent biologique.

CONCLUSION

Dans l'attente de procédures permettant d'établir une tolérance immunitaire, les traitements immunosuppresseurs sont la base de la prévention et du traitement des rejets aigus et chroniques.

Ils conditionnent la survie et la qualité de vie des patients transplantés.

L'association de plusieurs molécules cherche, en diminuant les doses utilisées pour chaque composé, à réduire les risques de toxicité tout en augmentant l'efficacité.

Les protocoles d'immunosuppression utilisés sont actuellement «à la carte»

COMPLICATIONS LIÉES À L'IMMUNOSUPPRESSION : INFECTIONS ET TUMEURS

Les infections sont fréquentes dans plus de 80 % des cas. Leur gravité est corrélée à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression. Les infections bactériennes sont actuellement moins fréquentes, les infections fongiques sont essentiellement représentées par les candidoses digestives. Les aspergilloses ou les cryptococcoses sont plus rares mais de grande gravité en dépit des nouveaux traitements antifongiques. Parmi les autres micro-organismes, l'infection à *pneumocystis* est responsable d'une pneumopathie grave. Sa fréquence a beaucoup diminué grâce à la prophylaxie par le sulfaméthoxazole triméthoprime (Bactrim®).

Les infections virales sont très fréquentes notamment l'infection à cytomégalo-virus (CMV). Sa fréquence et sa gravité ont beaucoup diminué avec la prophylaxie à base de valaciclovir (Zélitrex®) ou de valganciclovir (Rovalcyte®).

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) est grave car susceptible d'induire ultérieurement des syndromes lymphoprolifératifs. L'activité des hépatites B et C est augmentée et d'autres virus sont fréquemment retrouvés comme le BKvirus responsable de néphropathies sévères et l'herpès virus humain 8 pouvant induire des sarcomes de Kaposi.

La fréquence des tumeurs est très élevée après la greffe du fait de l'inhibition des fonctions des lymphocytes T chargés, entre autres, de détruire les cellules cancéreuses. Le risque augmente avec l'ancienneté de la transplantation et la durée du traitement immunosuppresseur. Les tumeurs les plus fréquentes sont des syndromes lymphoprolifératifs, favorisés par une infection à EBV, et des cancers de la peau, en particulier épithélioma spinocellulaire. La fréquence de ces tumeurs présente un grave problème chez les transplantés au long cours et nécessite une politique active de prévention et de dépistage.

en fonction de l'état immunologique du receveur, du stade de la greffe et de l'évolutivité des complications. La prévention du rejet aigu est un objectif atteint pour l'essentiel.

C'est l'équilibre à plus long terme entre risque de rejet chronique et compli-

cations de l'immunosuppression qui constitue maintenant l'objectif principal des progrès à réaliser. L'amélioration de la maîtrise des traitements prophylactiques des infections opportunistes a déjà contribué à améliorer cet équilibre.

L'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine, qui a repris les missions de l'Établissement français des greffes, est un établissement public national de l'État créé par la loi de bioéthique du 6 août 2004. Elle exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines.

L'Agence de la biomédecine met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Son rôle transversal le lui permet.

Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions.

En matière de prélèvement et de greffe d'organes, l'Agence :

- gère la liste nationale des malades en attente de greffe ;
- coordonne les prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons en France et à l'international ;
- garantit que les greffons prélevés sont attribués aux malades en attente de greffe dans le respect des critères médicaux et des principes de justice ;
- assure l'évaluation des activités médicales.

Enfin, elle est chargée de développer l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules.

La vie après la greffe

Une personne greffée peut généralement reprendre une vie normale, avoir une activité professionnelle et envisager d'avoir des enfants alors que quelques mois auparavant, sa vie était fortement dégradée voire menacée.

Les greffes vitales (greffes cardiaques, hépatiques et pulmonaires) sauvent la vie des patients et introduisent des changements importants dans leur comportement :

- la greffe cardiaque permet au patient de faire du sport alors qu'il était incapable auparavant de supporter le moindre effort, rivé à son lit ;
- une personne greffée du foie retrouve une fonction hépatique normale ;
- une personne greffée du poumon retrouve une capacité respiratoire proche de la normale ;
- une personne greffée du rein cesse les séances contraignantes d'hémodialyse, 4 heures 3 fois par semaine.

Si la greffe permet de retrouver une vie normale, elle demande un certain effort d'organisation pour intégrer à l'ensemble des activités quotidiennes les quelques contraintes qu'elle impose. La personne greffée doit adopter une alimentation équilibrée pour prévenir la survenue de certaines complications liées aux immunosuppresseurs, prendre un certain nombre de précautions, comme, par exemple, se protéger du soleil, observer de façon stricte son traitement immunosuppresseur qui ne doit jamais être interrompu et se rendre régulièrement en consultation de suivi à l'hôpital.

Pour certaines greffes, comme la greffe cardiaque, une réadaptation à l'effort est nécessaire. Ceci s'explique par l'acte opératoire lui-même. La greffe cardiaque rétablit en effet la continuité vasculaire du cœur greffé mais pas la continuité nerveuse. Ainsi, la régulation de l'effort chez une personne greffée est déclenchée par des messages uniquement hormonaux alors qu'habituellement des messages

neuro-hormonaux permettent aux cœurs de personnes bien portantes d'accélérer pour répondre à l'effort. Un cœur greffé doit ainsi « s'éduquer » pour répondre correctement à la demande d'effort qui lui est faite. Cette éducation peut être réalisée dans des centres spécialisés.

Le bénéfice entraîné par la greffe ne signifie pas la guérison pour le patient mais plutôt la mise en place d'un traitement de suppléance. Les personnes greffées savent que la vie du greffon est limitée dans le temps et qu'ils peuvent être réinscrits sur la liste d'attente pour une seconde greffe. Le poids de cette éventualité, conjugué au nécessaire temps d'adaptation pour « vivre avec l'organe d'un autre », peuvent conduire les médecins, dans certains cas, à proposer un suivi psychologique à la personne greffée.

Les résultats de la greffe en font aujourd'hui une thérapeutique reconnue et encore inégalement.

Points clés du dialogue entre le pharmacien et la personne greffée

Les médicaments immunosuppresseurs peuvent désormais être dispensés par les pharmaciens d'officine, acteurs importants dans le suivi des personnes greffées. Ils interviennent en effet lors de la sortie du patient après la première hospitalisation en dispensant les médicaments prescrits par l'équipe de greffe. Ils apportent souvent un complément d'information précieux au patient sur les modalités de la prise et permettent d'éviter, ainsi, des erreurs dues à une mauvaise compréhension.

Lors de chaque renouvellement d'ordonnance, les pharmaciens d'officine peuvent également contrôler l'observance du traitement et, à l'occasion de prescriptions faites par des médecins extérieurs au centre de greffe, ils peuvent vérifier l'absence de contre-indication.

Concernant les traitements

- Inciter à l'observance tant pour les traitements prescrits que pour les examens.
- Être vigilant par rapport aux interactions médicamenteuses et notamment celles pouvant être liées à la co-prescription de traitements préventifs ou curatifs des infections opportunistes.
- Rappeler les grandes lignes du régime diététique recommandé aux patients sous cortisone : régime

pauvre en sel, hypoglycémique, hyperprotidique, hypolipidique. Des suppléments en calcium, potassium, magnésium et vitamine D sont généralement co-prescrits ainsi qu'un traitement préventif de l'ostéoporose.

- Rassurer les patients traités par la ciclosporine sur l'apparition d'un hirsutisme. Ce phénomène est généralement transitoire et ne doit pas être aggravé par l'épilation.
- Rappeler l'importance d'une bonne hygiène buccale sous ciclosporine afin de prévenir l'apparition d'une hyperplasie gingivale.

Concernant la vie quotidienne

- Conseiller aux patients greffés de limiter leurs expositions au soleil (port de chapeau, vêtements...) en raison du risque accru de développer des cancers cutanés.
- Surveiller les vaccinations du patient greffé : les vaccins vivants leur sont formellement contre-indiqués.
- La fièvre est une urgence chez le patient greffé. Toujours inciter le patient à consulter le plus rapidement possible son médecin en cas de survenue d'une fièvre.

Mise à jour – mai 2011

CHIFFRES CLES EN 2010

Nombre de personnes prélevées	Nombre de greffes	Nombre de patients ayant eu besoin d'une greffe
1 538	4 708 (300)	15 613
	Types d'organes greffés	
	Cœur : 356	
	Cœur-poumons : 19	
	Poumon : 244	
	Foie : 1 092 (17)	
	Rein : 2 898 (283)	
	Pancréas : 96	
	Intestin : 9	
() dont donneur vivant		
Pancréas : les greffes d'îlots ne sont pas comptées.		

PRELEVEMENT D'ORGANES ET DE TISSUS

L'arrêté du 2 août 2005 autorise le prélèvement de certains organes (rein et foie) et tissus (peau, os, tissus mous de l'appareil locomoteur, cornée, valves cardiaques, artères et veines) sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant. Le premier prélèvement de ce type, basé sur un protocole élaboré par l'Agence de la biomédecine, a eu lieu en octobre 2006. En 2010, 79 greffes ont été réalisées à partir de donneurs décédés après arrêt cardiaque.

MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Tacrolimus : 2 nouvelles spécialités sont disponibles

ADVAGRAF®, gélule à libération prolongée (0,10 à 30 mg/kg/j en une prise)

MODIGRAF®, granulés pour suspension buvable (0,075 à 30 mg/kg/j en deux prises séparées)

Mycophénolate mofétil : des spécialités génériques sont commercialisées depuis 2009.

Daclizumab (ZENAPAX®) n'est plus commercialisé depuis le 10/12/2008

PREVENTION DU REJET DU GREFFON AU DECOURS DE LA TRANSPLANTATION

Tacrolimus : Les spécialités PROGRAF® et MODIGRAF® sont indiquées dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés cardiaques.