

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments (Inserm–SFP)

Effets à long terme des médicaments immunosuppresseurs en transplantation d'organe chez l'enfant

Long lasting side effects of immunosuppressants in children

C. Monchaud*, S. Irtan, E. Jacqz-Aigrain

*Service de pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique, hôpital Robert-Debré, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Sérurier,
75019 Paris, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 17 avril 2007

Mots clés : Immunosuppresseurs ; Transplantation d'organe

Keywords : Side effects; Immunosuppressants; Transplantation, organ; Child

Les médicaments immunosuppresseurs sont essentiels pour protéger l'organe greffé contre les mécanismes naturels de défense de l'organisme qui le reçoit. Ils sont utilisés pour prévenir le rejet aigu du greffon et la détérioration progressive de la fonction du greffon à distance de la greffe. Les progrès majeurs réalisés ces dernières années ont permis d'améliorer la survie du greffon à court terme. Les objectifs actuels en transplantation pédiatrique sont de définir les meilleures combinaisons de médicaments immunosuppresseurs, permettant d'optimiser la survie du greffon, tout en réduisant les effets indésirables à long terme du traitement.

Cette courte revue est centrée sur les effets indésirables à long terme des médicaments immunosuppresseurs en pédiatrie, en analysant les données disponibles chez l'enfant ayant eu une transplantation d'organe (principalement une transplantation rénale). En transplantation rénale pédiatrique, le traitement immunosuppresseur standard associait, jusqu'au milieu des années 1990, un traitement d'induction et une triple thérapie par prednisone, azathioprine et cyclosporine A. À partir de cette date, le mycophénolate mofétil a progressivement remplacé l'azathioprine, alors qu'augmentait progressivement le recours au tacrolimus. Les stratégies actuelles utilisent un traitement d'induction par anticorps monoclonal puis une triple immunosuppression associant corticoïde, anticalcineurine

(cyclosporine ou tacrolimus) et antimétabolite (mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique). Les protocoles actuels d'épargne corticoïde, visent à réduire la corticothérapie dont les risques chez l'enfant sont bien connus.

1. Complications communes aux médicaments immunosuppresseurs

Les infections opportunistes et les cancers secondaires post-transplantation sont les 2 complications majeures communes aux traitements immunosuppresseurs.

Le risque de survenue d'infection bactérienne ou virale a été réduit de manière importante par une surveillance rapprochée des patients à risque, par la mise en route de traitement préemptif, puis si besoin, curatif adapté. Ainsi, les patients à risque de développer une maladie à cytomégalovirus bénéficient d'un traitement préemptif par le valganciclovir par voie orale. Dès positivité de l'antigénémie, ils sont traités par le ganciclovir intraveineux puis oral. Le monitoring des concentrations plasmatiques du ganciclovir permet de réduire le risque d'effets indésirables du traitement mais aussi de limiter le risque de sous dosage, favorisant la sélection de souches résistantes au traitement.

Les cancers post-transplantation sont une complication majeure. Le syndrome lymphoprolifératif est lié au virus d'Epstein-Barr, plus fréquent chez les enfants les plus jeunes et ceux séronégatifs pour EBV recevant un greffon d'un don-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caroline.monchaud@rdb.aphp.fr (C. Monchaud).

neur positif. La surveillance rapprochée de la charge virale EBV par PCR, la mise en œuvre rapide du traitement contribuent certainement à l'amélioration du pronostic de cette complication majeure. Les cancers secondaires de la peau [1] et la récurrence du cancer initial (récurrence d'hépatoblastome ou hépatocarcinome) sont des complications plus rares. Ainsi, dans la série publiée par Coutinho et al. [2], portant sur 249 patients ayant eu une transplantation rénale entre 1972 et 1992, 21 ont présenté un cancer soit de la peau (59 %), soit un lymphome (23 %) ou un cancer d'autre type (18 %).

2. Médicaments immunosuppresseurs

2.1. Traitement d'induction : anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont une classe d'immunosuppresseurs très spécifiques, efficaces dans la prévention et le traitement du rejet de greffe. Ils comprennent, notamment les anti-CD25 (basiliximab, Simulect[®] et daclizumab, Zenapax[®]), les anti-CD20 (rituximab, Mabtera[®]), anti-TNF alpha (infliximab, Remicade[®]). Leur utilisation courte en période postgreffe initiale permet de réduire les doses initiales de médicaments immunosuppresseurs et d'en réduire les effets indésirables. Ces traitements sont très bien tolérés et n'ont pas d'effets indésirables immédiats. Leurs effets à long terme restent discutés, en raison de l'augmentation potentielle de complications infectieuses et de cancers secondaires [3].

2.2. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ont des effets anti-inflammatoires larges. Ils agissent sur l'immunité cellulaire en respectant l'immunité humorale. Leurs effets indésirables à long terme sont nombreux, bien connus (troubles métaboliques, risques infectieux, troubles neuropsychologiques...) et sont particulièrement importants en pédiatrie. Parmi ceux-ci, l'altération de la croissance est une complication majeure chez l'enfant, qui peut être limitée par une corticothérapie alternée, 1 jour sur 2. Les effets esthétiques restent un problème important principalement chez les adolescents, chez lesquels, prise de poids et acné peuvent les conduire à interrompre leur traitement.

Les dyslipidémies sont un facteur de risque non immunologique majeur d'altération vasculaire de l'organe transplanté. En particulier, l'hypercholestérolémie est un facteur prédictif de rejet chronique et de perte du greffon. Ces dyslipidémies sont principalement liées aux corticoïdes (mais aussi à la cyclosporine et au sirolimus). Un bilan lipidique annuel pendant 5 ans a été réalisé chez 125 enfants greffés de rein, foie ou cœur et sous triple immunosuppression. Une hypertriglycéridémie postgreffe a été mise en évidence pour les 3 types de greffe (rein et foie : 50 % et cœur : 30 %) diminuant progressivement au cours des 3 premières années sans se normaliser. Parmi les facteurs de risque ont été identifiés un taux prégreffe élevé de triglycérides, des taux résiduels élevés de cyclosporine et l'administration de corticoïdes et d'antihypertenseurs (bêtabloquants ou diurétiques) [4]. Les hypolipémiants permettent de

réduire l'hyperlipémie, leur efficacité à long terme dans la prévention des pathologies cardiovasculaires et du rejet chronique restant à évaluer.

Ces complications expliquent la conduite actuelle de protocoles évaluant une immunothérapie post-transplantation sans corticoïdes.

2.3. Inhibiteurs de la calcineurine : cyclosporine, tacrolimus

Les anticalcineurines, cyclosporine et tacrolimus, ont de nombreuses propriétés communes, le tacrolimus étant un immunosuppresseur plus puissant que la cyclosporine.

La cyclosporine est un peptide cyclique fongique qui inhibe la réponse cellulaire T. Elle se lie à la cyclophiline plasmaticque, formant ensuite un complexe calcineurine-calmoduline-calcium qui inhibe la migration nucléaire des facteurs de transcription, bloquant la production d'interleukine 2 et autres cytokines. La cyclosporine augmente l'expression de TGF- β . Cette cascade d'événements aboutit à l'inhibition de l'activation lymphocytaire T à un stade précoce (transition cellulaire G0–G1), la prolifération et la différenciation des cellules lymphocytaires T. Le tacrolimus est comme la cyclosporine d'origine fongique. Il en diffère par sa structure et son site de liaison cytoplasmique à la *FK binding protein*. Son effet immunosuppresseur est aussi lié à une inhibition de la production de lymphokines, IL-2, IL-3, IL-4, interféron gamma et inhibant la multiplication clonale des cellules T helper.

La pharmacocinétique de la cyclosporine et du tacrolimus présente d'importantes variations interindividuelles liées, notamment à un métabolisme important dépendant du système cytochrome P450 et identifiées par les techniques de pharmacocinétique de population.

Les effets indésirables de la cyclosporine et du tacrolimus sont nombreux (Tableau 1), et pour certains, concentration-dépendants : susceptibilité aux infections, cancers secondaires, néphrotoxicité, neurotoxicité, HTA, complications neurologiques, effets esthétiques (hirsutisme, hyperplasie gingivale, déséquilibres métaboliques avec diabète...).

Cependant, certaines différences doivent être soulignées. La comparaison des effets à long terme de la cyclosporine et du tacrolimus a été étudiée chez l'enfant transplanté hépatique. Dans cette étude, le nombre d'enfants est limité (42 sous tacrolimus et 87 sous cyclosporine) et la comparabilité des groupes difficile puisque les enfants sont traités par tacrolimus après échec de la cyclosporine (rejet de greffe dans la plupart des cas). Malgré ces limitations méthodologiques, cette étude rap-

Tableau 1
Effets indésirables comparés des anticalcineurines

Cyclosporine A	Tacrolimus
Hypertension artérielle	Hypertension artérielle
Néphrotoxicité	Néphrotoxicité
Hirsutisme	<i>Hyperkaliémie</i>
Hypertrophie gingivale	<i>Diabète</i>
<i>Neurotoxicité</i>	<i>Prurit</i>
<i>Diabète</i>	<i>Insomnie</i>
<i>Hypercholestérolémie</i>	<i>Neurotoxicité</i>

Les effets indésirables en italiques sont peu fréquents chez les patients présentant des taux résiduels thérapeutiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4149920>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4149920>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)