

QUE DOIT SAVOIR LE MAR EN IMMUNOSUPPRESSION ET TRANSPLANTATION ?

Olivier BASTIEN

*Direction Générale Médicale et scientifique, Direction Prélèvement Greffe Organes Tissus,
Agence de la biomédecine, 1 Avenue du Stade de France, 93212 Saint-Denis La Plaine*

Courriel : olivier.bastien@biomedecine.fr

Points essentiels

- Les traitements immunosuppresseurs ne peuvent être interrompus sans risque même à distance de la greffe.
- Les principaux effets secondaires et toxiques peuvent être diminués par un monitoring des taux plasmatiques.
- De nombreuses interactions sont possibles et bien documentées, pouvant même être anticipées.
- Les relais de la voie orale à une voie injectable ne sont à faire qu'en cas d'impossibilité d'absorption orale vraie et doivent être monitorés.
-

1. Les principes généraux du traitement immunosuppresseur

Toute allogreffe comportant une différence immunologique (mismatch) sur le répertoire HLA, induit chez le receveur un phénomène de rejet cellulaire ou humoral.

Un traitement immunosuppresseur à vie est donc nécessaire, mais est modulé selon l'ancienneté de la greffe, les effets secondaires observés chez le patient, l'apparition ou non d'anticorps dirigé contre le donneur (DSA), l'apparition d'un rejet aigu ou chronique. La tolérance immunitaire est un mécanisme adaptatif induit par les lymphocytes Treg, maintenant mieux connu, mais non maîtrisé à ce jour sur le plan

thérapeutique. L'immunosuppression n'étant pas quantifiable, l'équilibre est à trouver entre traitement immunosuppresseur excessif favorisant infection cancer et effet secondaire, et traitement insuffisant par sous exposition ou arrêt intempestif. Cet équilibre est en fait dépendant de chaque individu (facteur génétique, compliance, mismatch donneur/receveur ..) mais dans le cadre néanmoins d'un protocole. Pour minimiser les effets secondaires et agir sur plusieurs voies d'activation lymphocytaires de façon synergique, tous les protocoles utilisent plusieurs molécules de classes différentes. En général une association comporte un corticostéroïde (non spécifique de la greffe), un anticalcineurine et un antimétabolite antipurine.

Le rejet aigu observé après transplantation est une réaction immunologique, qui résulte principalement de la reconnaissance des antigènes HLA du donneur, par les lymphocytes T du receveur (rejet cellulaire), ou, par des anticorps anti-HLA présents dans le sérum de receveur (rejet médié par les anticorps). Les molécules HLA de classe I (HLA-A, B, C) sont exprimées sur la quasi-totalité des cellules nucléées alors que les molécules HLA de classe II (HLA-DR, DQ, DP) sont décelables à la surface des lymphocytes B, des monocytes/macrophages, des cellules dendritiques et endothéliales. La discussion avec un immunologiste ou un spécialiste du laboratoire HLA peut s'avérer indispensable tant les progrès sont rapides [1].

Le rejet aigu cellulaire reste la forme la plus fréquente de rejet affectant environ 30% des patients. Détecté par la biopsie, le rejet cellulaire se produit essentiellement pendant les 6 premiers mois après la transplantation. Il est rarement observé pendant les premières semaines postopératoires avec les immunosuppresseurs actuels. Ceux-ci bloquent un ou plusieurs des 4 signaux qui permettent l'activation et la prolifération des lymphocytes T, - signal 1, d'activation du récepteur du lymphocyte T dépendant de la calcineurine, - signal 2, de co-stimulation, - signal 3, de

progression du cycle cellulaire dépendant de m TOR, et, - signal 4, de mitose et de prolifération [2].

Chez les patients hyperimmunisés l'accès à la transplantation peut nécessiter une désimmunisation. Les protocoles de désimmunisation reposent sur la réalisation de plasmaphérèses associées à des perfusions intraveineuses d'immunoglobulines polyvalentes, le plus souvent combinées à l'administration de rituximab ou de bortezomib [3]. Les premières éliminent et neutralisent les anticorps, les seconds inhibent directement et indirectement la synthèse des anticorps. L'objectif de la désimmunisation est de permettre de transplanter le patient avec un cross-match du jour négatif et surtout de diminuer les complications post transplantation liées à la présence d'anticorps anti-HLA. Les patients qui ont bénéficié d'une désimmunisation restent des patients à risque immunologique élevé et doivent recevoir une immunosuppression post opératoire adaptée.

1.1 Classe des anticalcineurines

Deux molécules agissant sur la même cible mais avec des transporteurs différents sont couramment utilisées la ciclosporine (Néoral®) agissant sur le récepteur cyclophiline et le tacrolimus (Prograf®) agissant sur le récepteur FKBP. Le mécanisme d'action de la ciclosporine passe par l'inhibition de la production de plusieurs cytokines, notamment, l'interleukine 2 (IL2) produite par les lymphocytes T « helpers » ou auxiliaires (Th). Ce mécanisme est donc préventif du rejet et non curatif. Des molécules génériques sont disponibles, ainsi que des molécules différentes sur le plan galénique de façon à couvrir 24h avec une seule prise (Advagraf®). La ciclosporine est la molécule la plus ancienne. Elle a révolutionné en 1980 la greffe d'organe et reste pour certains la molécule de première intention.

Cependant pour des patients particuliers l'introduction d'emblée du Prograf est envisagée : femme immunisation hirsutisme), patient à haut risque immunologique (mismatch, redo), greffe hépatique (pas de nécessité de sel biliaire pour l'absorption). À l'opposé le Prograf est contre-indiqué en première intention chez les patients pré – diabétiques ou diabétiques quelque que soit le type de diabète.

Normalement il est possible d'introduire immédiatement au moment de la greffe voir en prémédication un anticalcineurine, mais beaucoup préfèrent pour éviter toute néphrotoxicité qui est l'effet secondaire majeur, une introduction retardée en particulier en greffe cardiaque entre la 48^e et la 72^e heure postopératoire, soit en fonction de l'heure de sortie du bloc opératoire entre la fin du 2^{ème} jour et le 3^{ème} jour. Si possible, il est préférable de commencer d'emblée par voie entérale de façon à éviter des problèmes de relais, facteurs de rejet, à une dose de 100 mg x 2/jour, et en augmentant rapidement la posologie en 3 jours. La posologie normale de ciclosporine est de 7,5 mg/kg/jour.

Le monitoring de la ciclosporine, dont la marge thérapeutique est finalement étroite, a été depuis longtemps développé. Il est effectué essentiellement par le taux résiduel (à 8h du matin, juste avant la prise du matin) dont la valeur thérapeutique est en général située entre 200 et 300 µg/l. Le dosage est effectué dans de nombreux laboratoires avec des méthodes standardisées, nécessitant sur le plan technique plusieurs heures. Il est donc inutile de demander un dosage en urgence ou le dimanche car l'intérêt rétrospectif d'une adaptation posologique n'est pas évident.

Pour des patients particuliers, une meilleure évaluation de l'AUC peut passer par des dosages à des points différents (le plus admis est le dosage C2, deux heures après la prise du Néoral La fourchette thérapeutique du C2 dans la période périopératoire

est 800-1200. Certains laboratoires de référence [4] en particulier français proposent une approche de pharmacocinétique bayésienne de population, pour une meilleure adaptation thérapeutique, ou une analyse systématique des ordonnances pour intégrer toutes les interactions.

1.2 Inhibiteurs de bases puriques

- Le mycophénolate mofétil (MMF - Cellcept®) inhibiteur de l'inosine a montré une supériorité sur le plan pronostic vital dans de nombreuses greffes par rapport à l'azathioprine (Imurel®) inhibiteur de la purine. Le Cellcept est donc prescrit en première intention, l'Imurel® étant réservé en cas d'intolérance avec le Cellcept, en particulier digestive. La posologie est diminuée en cas de neutropénie (leucocytes inférieurs à 4 giga/l) ou de signes digestifs (vomissement, diarrhée).

Certains proposent un protocole fixe d'emblée à dose maximale, d'autres une augmentation progressive. Protocole : 500 mg/12 h le 1^{er} jour, 1 000 mg/12h le 2^{ème} jour, 1 500 mg/12h si bonne tolérance le 3^{ème} jour.

La tolérance digestive (risque de douleur de type colique, diarrhée) est meilleure avec une prise au milieu des repas. En cas de troubles digestifs majeurs non liés au produit, il existe une forme injectable. Il existe aussi une forme galénique à action prolongée permettant une meilleure compliance, le Myfortic® dont 360 mg sont équivalents à 500 mg de mycophenolate.

Le dosage du MMF n'est pas pratiqué en routine, mais s'avère utile en cas d'atteinte hématologique ou de suspicion de sous exposition par défaut d'absorption [4].

Chez le patient âgé de plus de 60 ans, l'azathioprine entraînerait peut-être moins de risque septique et peut être choisi. Parfois d'autres molécules dont certaines anciennes sont utilisées : brequinar, methrotrexate, antiproteasome.

1.3 Antilymphocytes

Tous les sérums antilymphocytaires (SAL) commercialisés dans le monde ne sont pas équivalents, d'où la difficulté des méta-analyses. Il existe les globulines antithymocytes (ATG) de lapin ou de cheval, les antilymphocytes (ALG) plus polyvalents, les anticorps monoclonaux (muromonab-CD3, anti-CD2, alemtuzumab (Campath®)), et les antagonistes des récepteurs interleukin-2 (daclizumab, basiliximab, BT563, ou Lo-Tact-1)

- la Thymoglobuline® utilisée en France est un produit biologique polyvalent préparé à partir du sérum de lapin immunisé.

Le SAL est débuté dès J1, et est considéré comme un protocole d'induction. Certains auteurs insistent sur l'utilisation pendant quelques jours de ces produits biologiques avant l'introduction de la ciclosporine dans la phase initiale de présentation de l'antigène. Si l'on a insisté dans les années antérieures sur le risque de lymphome induit par l'utilisation prolongée de sérums antilymphocytaires; ce risque ne semble pas augmenté [5] lors de protocole de durée plus courte (5 jours) et posologie plus faible (1,5 mg/kg/j) ce qui correspond à environ ½ flacon par 10 kilos de poids. Ne pas faire de protocole d'induction au sens large est possible selon les organes, en particulier en rein et en foie, mais pourrait avoir des conséquences à long terme en majorant le risque de rejet. Par contre, si une thrombopénie apparaît après 3 jours à doses pleines, une adaptation de la posologie de moitié jusqu'à recouvrement par la ciclosporine s'impose. Si les plaquettes chutent en dessous de 50 000 G/l pendant plus de 24h, il faut rediscuter, en cas d'absence de couverture par la ciclosporine, le relais par un anticorps monoclonal spécifique d'un récepteur lymphocytaire.

Plusieurs anticorps monoclonaux sont disponibles, le basiliximab (Simulect®) et le daclizumab (Zenapax®). Il existe d'autres anticorps anti CD6, anti LFA1. Le protocole du Simulect par exemple est simple avec une injection de 20 mg et une injection de 20 mg à J4 en fonction du taux des CD3 mesurés (sous populations lymphocytaires).

1.4 Inhibiteurs de mTOR

Everolimus (Certican®) et sirolimus (Rapamune®) sont les 2 molécules utilisées en pratique courante. Elles agissent sur le récepteur FKBP de façon indépendante du calcium à la différence des inhibiteurs de la calcineurine. Il s'agit de la 3^e cible de signalisation, dite de la mTor.

Ces molécules ont un effet antifibrosant et bloquent de ce fait la cicatrisation. Il est donc conseillé d'arrêter 5 jours avant ou après une intervention chirurgicale ces molécules, même si cela est encore débattu et dépend du risque de fistule ou de lâchage de suture. Le risque de hernie sur la cicatrice opératoire apparaît significativement augmenté. Le dosage du taux résiduel est possible et important en cas d'insuffisance rénale ou de dialyse. Leur action propre diminue aussi le risque cancéreux [6] en particulier cutané (diminution de 40%) et de ce fait beaucoup de transplantés anciens sont traités en phase tardive avec ces molécules à un moment où la fonction rénale peut être altérée et où le risque d'avoir besoin d'une intervention de chirurgie générale augmente. Néanmoins la diminution globale de la survie est en cours d'évaluation.

1.5 Stéroïdes

Les stéroïdes sont utilisés dès le bloc opératoire. Les protocoles sont très variables selon les organes et les équipes. Si certaines équipes avaient cherché à supprimer ceux-ci en post opératoire immédiat, les effets sur l'ischémie reperfusion, sur l'inflammation des organes à critères élargis où l'évolution fibrosante est connue, ont remis en avant cette classe thérapeutique ancienne [7]. Les effets secondaires ne sont pas spécifiques à la transplantation. Pour le MAR il conviendra de stabiliser l'impact sur la régulation glycémique, et le risque infectieux en particulier muqueux et pulmonaire. Chez les greffés anciens le risque d'insuffisance surrénalienne doit être connu et éventuellement un traitement substitutif débuté. L'utilisation d'etomidate qui a largement été étudiée dans ce contexte de patients instables ne potentialise ce déficit surrénalien que durant les 12 premières heures [8], et est largement compensé par le bolus de stéroïde per opératoire.

2. Effets secondaires et complications

Tous les médicaments immunosuppresseurs ont des effets secondaires, très différents (tableau 1). Ces effets sont parfois tardifs et plus du ressort du spécialiste suivant le patient, d'autres peuvent apparaître pendant une phase périopératoire et doivent être connus du MAR.

2.1 Conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale aiguë :

La fréquence de l'insuffisance rénale aiguë précoce (en dehors de la greffe rénale) varie de 14% à 25%, selon la définition utilisée, respectivement une augmentation de la créatininémie $\geq 100\%$ et de $\geq 50\%$ [9]. Les principaux facteurs de risque sont l'âge du receveur, la fonction rénale pré opératoire, des antécédents d'hypertension et de diabète, l'utilisation précoce de la ciclosporine par voie veineuse (versus retardé avec induction) [10], la durée de la circulation extra-corporelle en greffe thoracique, la

nécessité de transfusions sanguines. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë précoce est associée à une mortalité à 1 mois et à 1 an augmentée. L'impact de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë précoce sur la fonction rénale 1 an après la transplantation est controversé.

En phase précoce, une diminution brutale de la diurèse peut être liée à l'introduction de la ciclosporine, l'effet rénal étant lié à un effet vasoconstricteur. Celui-ci réagit favorablement à l'arrêt de la ciclosporine si la décision est prise à temps et à une reprise secondaire plus progressive.

En cas d'aggravation secondaire, le bénéfice d'un arrêt de la ciclosporine est moins évident et doit être mis en balance avec le risque d'apparition d'un rebond et d'un rejet. De ce fait, une diminution ne paraît envisageable qu'en cas de posologie excessive sans arrêt intempestif en particulier durant des périodes de difficulté de surveillance des taux sanguins (week-end ou la nuit).

La ciclosporine est dialysable, et de ce fait un équilibre est assez facilement obtenu en hémodiafiltration continue.

2.2 CAT devant une modification brutale de l'hémogramme

Les suites immédiates de la transplantation peuvent être compliquées d'une anémie ou d'une autre cytopénie. Ces cytopénies peuvent être d'origine centrale ou périphérique et avoir une cause toxique, infectieuse, inflammatoire, ou immune [11]. De nombreux médicaments utilisés après transplantation peuvent induire une cytopénie et en particulier le bactrim, le valganciclovir, les anticorps polyclonaux antilymphocytaires, le mycophénolatemofetil, les inhibiteurs de m TOR. Les principales modifications inopinées concernant le MAR sont la neutropénie et la thrombopénie.

Le seuil de neutropénie en greffe d'organe est défini vers 3 giga.l^{-1} . La neutropénie est plus fréquente chez la personne âgée, ou avec d'autres associations comme le bactrim, la ganciclovir ou pendant une phase d'activation virale. Elle peut nécessiter la diminution ou l'arrêt temporaire des inhibiteurs de la purine, ou un dosage du taux plasmatique. Elle peut nécessiter un traitement bref par facteur de croissance.

La thrombopénie est fréquente à la période d'induction par sérum antilymphocytaire, et nécessite une diminution posologique. Toutes les causes connues en réanimation doivent être ensuite recherchées en particulier la thrombopénie induite par l'héparine et les effets toxiques médicamenteux.

Une microangiopathie thrombotique est possible, et peut être en relation avec l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine. La MAT est caractérisée par l'association d'une thrombopénie, d'une anémie hémolytique et d'une insuffisance rénale voire d'une défaillance multiorgane. S'il est admis que les inhibiteurs de la calcineurine initient la MAT par leur action toxique directe sur l'endothélium, provoquant ainsi une agrégation plaquettaire intra vasculaire et une thrombose microvasculaire, il a été décrit des cas de MAT sous inhibiteur de la calcineurine associés à un déficit en ADAMTS 13 comme cela est observé dans les purpuras thrombotiques thrombocytopeniques. La prise en charge comprend le changement de l'inhibiteur de la calcineurine, les échanges plasmatiques, l'éculizumab.

Les herpes virus (CMV, HHV6, HHV8, EBV) comme le parvovirus B19 peuvent induire par leur toxicité médullaire directe des cytopénies portant sur une ou plusieurs lignées. Ils peuvent également être à l'origine d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) qui est une maladie inflammatoire systémique, caractérisée par une activation des macrophages sécrétant des cytokines inflammatoires, et, qui

se manifeste par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une pancytopénie, un ictère, une cytolyse, une élévation de la ferritine et une hypertriglycémie. D'autres agents infectieux peuvent provoquer un SAM. La réalisation d'une biopsie ostéo médullaire permet de confirmer le diagnostic d'hémophagocytose intra médullaire. Le traitement est celui de la cause. Les lymphoproliférations EBV-induites et les réactions du greffon contre l'hôte sont exceptionnellement en cause dans les cytopénies précoces.

2.3 Complications neurologiques

Les complications neurologiques périopératoires après transplantation sont fréquentes concernant de 14% à 23% des patients. Les complications observées sont des épisodes de confusion et d'encéphalopathie, des accidents vasculaires cérébraux, plus souvent ischémiques qu'hémorragiques, des neuromyopathies périphériques, des crises comitiales. Ces dernières, confirmées par un électroencéphalogramme, peuvent être provoquées par des désordres électrolytiques, une hypoglycémie, une hypocalcémie, une infection du système nerveux central, un accident vasculaire cérébral ou une toxicité médicamenteuse. En greffe thoracique cette fréquence peut atteindre 4,8% [12]. Les inhibiteurs de la calcineurine, ciclosporine et tacrolimus, diminuent le seuil épileptogène mais peuvent aussi être à l'origine d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) estimé à 0,5% [13], qui associe un tableau d'encéphalopathie décrit dès 1996, à des crises comitiales et à une hypertension artérielle sévère. Le diagnostic est confirmé par la présence à l'IRM de lésions pariéto occipitales de la substance blanche et du cortex. Son évolution est bénigne après la conversion de l'inhibiteur de la calcineurine utilisé en première intention vers l'autre inhibiteur de la calcineurine et l'utilisation de benzodiazépines.

On décrit également des neuropathies en particulier liées aux anticalcineurines, nécessitant parfois le recours à des morphiniques et exposant au risque d'hyperalgésie induite [14].

2.4 Complications infectieuses

L'utilisation d'immunosuppresseurs de plus en plus puissants, la colonisation fréquente par des bactéries multirésistantes des patients en attente de transplantation hospitalisés, expliquent que les infections soient la deuxième cause de décès pendant le premier mois suivant une transplantation. Durant les 6 premiers mois, l'incidence d'infection opportuniste est estimée à 10% [15]. Le tableau clinique étant souvent tronqué par l'immunosuppression, le diagnostic repose sur les méthodes diagnostiques invasives [16]. Le choix des traitements doit tenir compte des nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les traitements anti infectieux et les traitements immunosuppresseurs. Parmi les traitements immunosuppresseurs les anticorps antilymphocytaires, les corticoïdes et les inhibiteurs de m TOR favorisent les infections bactériennes et fongiques alors que le mycophénolate mofétil est associé aux infections virales. Les agents infectieux en cause pendant la période post opératoire précoce sont des bactéries souvent multi résistantes (*Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline, entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème et toto résistant, entérocoque résistant à la vancomycine), le *Clostridium difficile*, les herpes virus, les candidas et les aspergillus. Les infections sont souvent pulmonaires, sur les orifices des canules vasculaires pour les patients sous assistance, sur les cathéters, mais, peuvent être aussi urinaires, médiastinales, gastro-intestinales, et, neurologiques. Les traitements prophylactiques ou préemptifs contre les infections opportunistes, observées habituellement après le premier mois post opératoires, virales (CMV), protozoaires (*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma*

gondii), et, fongiques (*candida*) sont initiés dans les premiers jours postopératoires, mais peuvent nécessiter une réadmission en réanimation [17].

3. Pharmacocinétique pratique et Interactions

3.1 Interactions

La ciclosporine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les interactions sont donc nombreuses (tableau 2). Il est important d'anticiper une interaction médicamenteuse, celles-ci étant publiées très largement dans la presse scientifique. Par exemple, les macrolides faisant toujours augmenter de façon importante les taux de ciclosporinémie, il est donc inutile d'attendre l'augmentation des taux pour diminuer la posologie ou l'inverse. L'utilisation de système d'analyse automatisée pharmaceutique des prescriptions pourrait ici trouver toute sa place [18]. L'alimentation, en particulier l'absorption des glucides et des acides gras par l'intestin sont modifiés chez l'animal par la ciclosporine orale ou injectable.

De nombreux facteurs peuvent compromettre la fonction rénale après une transplantation. L'hypovolémie ou un bas débit cardiaque potentialisent la néphrotoxicité de la ciclosporine aboutissant à une vasoconstriction artérielle pré-rénale diminuant le débit urinaire. De plus, les aminoglycosides et l'amphotéricine B, associés à la ciclosporine, aggravent particulièrement la fonction rénale, ainsi qu'une utilisation excessive des diurétiques de l'anse (furosémide, acide éthacrynique).

3.2 Immunosuppresseurs et médicaments anesthésiques

Expérimentalement, la ciclosporine allonge la durée du sommeil induit par le thiopental et potentialise les effets analgésiques du fentanyl. Il n'y a pas d'interaction décrite avec les agents anesthésiques passant par le même isoenzyme (midazolam

et propofol). La ciclosporine augmenterait la MAC de certains halogénés comme l'isoflurane [19] de façon dépendante du taux plasmatique, et d'environ 10 à 23%.

Il y a des preuves expérimentales et cliniques de potentialisation du bloc neuromusculaire obtenu avec les produits anciens comme le vécuronium, l'atracurium, le rocuronium [20], et le pancuronium. Mais l'incidence réelle, en pratique n'est pas établie. Il convient surtout de tenir compte de l'augmentation de la durée d'action des curares, spécialement si une altération de la fonction rénale est ajoutée. Le monitoring de la curarisation dans ce contexte est une pratique clinique recommandable. L'azathioprine ne semble pas avoir d'interaction importante reconnue, avec les curares.

La ciclosporine injectable est solubilisée dans du crémosol, agent allergisant bien identifié en anesthésie. Cet agent de solubilisation était rendu en partie responsable des effets neurologiques.

Certains inhibiteurs calciques tels la nifédipine sont capables de moduler l'expression des récepteurs membranaires IL2. Indépendamment des voies métaboliques il existerait une potentialisation de l'effet immunosuppresseur par ces calciums bloquants et donc peut-être par les halogénés.

Les événements immunisants, qui peuvent être à l'origine de la synthèse d'anticorps anti-HLA, sont les transfusions sanguines, d'où les règles transfusionnelles, les grossesses et une transplantation préalable. Les méthodes de détection des anticorps anti-HLA ont évolué ces dernières années par les techniques de cytométrie et luminex. Il est important pour un patient en attente de greffe d'avoir un contrôle de ces anticorps anti HLA, 3 semaines après une transfusion.

4. Règles d'interruption et de reprise d'un traitement immunosuppresseur

De façon générale il est préférable de ne pas interrompre un traitement mais de maîtriser en anticipant les effets secondaires et de monitorer les taux plasmatiques. Le risque d'insuffisance rénale post transplantation en dehors de la greffe de rein est plus lié à l'ensemble des événements périopératoires qu'à un problème uniquement de toxicité ou de changement de médicament [21]. Alors que plus de 1300 publications sont dénombrées, les dernières revues systématiques [22,23] ne peuvent conclure sur les avantages ou inconvénients de réduire ou de changer un anticalcineurine en cas d'effet secondaire. En dehors du rejet ou de problème cutané, le changement de la ciclosporine pour le tacrolimus n'a pas d'effet bénéfique démontré [24]. Le risque des interruptions itératives des traitements immunosuppresseurs est de développer une immunisation pouvant conduire à l'apparition d'anticorps anti-HLA et de rejet, dont le traitement classique doit être connu (tableau 3), mais dont une composante humorale est de traitement complexe [3], comportant souvent une plasmaphérèse en réanimation.

Chez des patients en iléus manifeste, par exemple en cas de chirurgie digestive secondaire lourde, il est possible d'utiliser de la ciclosporine en administration intraveineuse (le Sandimmun®) en ne dépassant pas pour la première dose 50 mg/jour au pousse-seringue continu. La période du relais iv / oral est en fait extrêmement variable d'un individu à l'autre et présente un risque certain. Le ratio 1/3 est rarement vrai en pratique. La difficulté est liée à la variabilité de l'absorption de la ciclosporine soit en raison d'une gastroparésie, soit par manque de sel biliaire. Dans d'autres cas, en raison d'une insuffisance rénale évolutive fréquente dans ce contexte, la situation n'est pas stabilisée. Cette voie n'est envisagée que si le per os est réellement impossible. Lorsque la voie injectable est nécessaire, la ciclosporine sera toujours préférée au tacrolimus injectable très difficile à manier.

La grossesse peut être menée à terme chez une patiente transplantée d'organe sous réserve d'interrompre les immunosuppresseurs ayant une tératogénicité prouvée, ce qui est le cas du mycophenolate [25]. Cette décision est prise en accord et sous surveillance de l'équipe de greffe. Même si l'expérience est maintenant importante, les enfants semblent de petit poids et le taux de césarienne est de 42 à 67%. Il existe un risque d'admission en réanimation de la mère de plus de 20% [25]. Le tacrolimus pourrait entraîner moins de risque d'hypertension gravidique que la ciclosporine [26]. Une augmentation des posologies de 25%, en raison des modifications du volume de distribution et de l'amélioration de la fonction du greffon rénal durant la grossesse, a été proposée [27].

Les centres ayant une expérience importante et comportant une équipe multi disciplinaire semblent utiliser moins d'inotrope et ont une moindre variabilité dans l'utilisation des colloïdes [28].

Les MAR doivent s'intégrer dans ces équipes et apporter leur propre spécificité, tout en intégrant les problématiques complexes des autres spécialistes.

Tableau 1 : Indications, mécanismes d'action et effets indésirables des immunosuppresseurs

Molécules	Indications	Mécanismes d'action	Effets indésirables
Anticorps polyclonal anti lymphocytaire	Prévention/ traitement du rejet aigu	Déplétion lymphocytaire	Neutropénie, thrombopénie, maladie sérique, anaphylaxie, infections
Basiliximab	Prévention du rejet aigu (hors AMM)	Anti CD25 (récepteurIL-2) (signal 3)	Réaction d'hypersensibilité
Ciclosporine	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de la calcineurine (signal 1)	Insuffisance rénale, HTA, MAT, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie, neurotoxicité, hypertrichose, hyperplasie gingivale
Tacrolimus	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de la calcineurine (signal 1)	Insuffisance rénale, HTA, MAT, hyperuricémie, diabète, neurotoxicité
Évérolimus	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de mTOR (signal 3)	Hyperlipidémie, acné, anémie, thrombopénie, leucopénie, SHU, œdèmes, pneumopathie
Mycophénolatémofétil	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de l'IMPDH (signal 4)	Leucopénie, diarrhées, vomissements, infections virales
Azathioprine	Prévention du rejet aigu	Analogue de la 6-mercaptopurine (signal 4)	Leucopénie, thrombopénie, anémie, hépatotoxicité
Prednisone/ prednisolone	Prévention/ traitement du rejet aigu	Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	HTA, diabète, troubles rhumatologiques, cutanés, neuropsychiques, oculaires

Tableau 2 : Médicaments ayant une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de m TOR

Drogues modifiant les concentrations de ciclosporine, tacrolimus, évérolimus		Drogues dont les concentrations sont modifiées par la ciclosporine	
Diminution	Augmentation	Statines	Augmentation de l'exposition aux statines avec un risque de rhabdomyolyse
<i>Anti épileptiques :</i> carbamazépine phénytoïne phénobarbital	Inhibiteurs calciques		
<i>Anti infectieux :</i> rifampicine caspofongine efavirenz névirapine	Macrolides		
	Antifongiques azolés		
	<i>Antidépresseurs :</i> fluoxétine fluvoxamine	MMF	Diminution des concentrations sanguines de MPA
	Inhibiteurs des protéases		
<i>Autres :</i> anti acides glitazones fénofibrate gemfibrozil	<i>Autres :</i> amiodarone cimétidine théophylline glipizide imatinide	Évérolimus	Augmentation des concentrations sanguines des inhibiteurs de mTOR
	Jus de pamplemousse		

Tableau 3 : Traitement selon le Grade du Rejet (exemple du cœur) :

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- 1A-1B : Prednisolone per os : 1,5 mg/kg/j pendant 5 jours- 2-3A : Méthylprednisolone IV : 15 mg/kg/j pendant 3 jours- 3B : Méthylprednisolone IV : 15 mg/kg/j pendant 3 jours, Thymoglobulines IV : 2,5 mg/kg/j pendant 3 jours- 4 : Méthylprednisolone IV : 15 mg/kg/j pendant 3 jours, Thymoglobulines IV : 2,5 mg/kg/j pendant 3 jours ou Méthylprednisolone IV : 8 mg/kg/j à j1, Muromonab CD3 IV : 5 mg/j pendant 14 jours |
|--|

Tableau 4 : données pharmacocinétiques

molécule	½ vie (heure)	% fixation protéique	% Élimination rénale	Ratio hématie/ plasma	biodisponibilité
Ciclosporine	19	90	6	2	
Tacrolimus	17	98	< 1	20	20
Mycophenolate	16	97	93		94
Sirolimus					

Références

1. Tait BD, Süsal C, Gebel HM et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013, 95 : 19- 47.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004, 351: 2715-2729.
3. Lick SD, Beckles DL, Piovesana G, Vaidya S, Indrikovs A, Barbagelata NA, Valentine V. Transplantation of high panel-reactive antibody left ventricular assist device patients without crossmatch using on-bypass pheresis and alemtuzumab. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1428-34.
4. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:419-62.
5. Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Steinbrüchel DA, Gluud C. Antibody induction versus placebo, no induction, or another type of antibody induction for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 5;6:CD010253.
6. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014 24;349:g6679.
7. Daker C, Dannhorn EH, Patel S, Broomhead R, See LM1, Mallett S, O'Beirne J. Beneficial effect of intra-operative methylprednisolone on immediate post liver transplant intensive care course. *Ann Transplant.* 2015 ;20:76-84.
8. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, Chabre O, Payen JF. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008 ;34:714-9.
9. De Santo LS, Romano G, Amarelli C et al. Implications of acute kidney injury after heart transplantation : what a surgeon should know. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011, 40 : 1355-1361.
10. Guitard J, Cointault O, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, Ribes D, Esposito L, Barange K, Durand D, Rostaing L. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin Nephrol.* 2006 ;65:103-12.
11. Smith EP. Hematologic disorders after solid organ transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010, 2010 : 281-286.
12. Navarro V, Varnous S, Galanaud D, Vaissier E, Granger B, Gandjbakhch I, Baulac M. Incidence and risk factors for seizures after heart transplantation. *J Neurol.* 2010 ;257:563-8.
13. Bartynski WS1, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Am J Neuroradiol.* 2008 ;29:924-30.
14. Siniscalchi A, Piraccini E, Miklosova Z, Taddei S, Faenza S, Martinelli G. Opioid-induced hyperalgesia and rapid opioid detoxification after tacrolimus administration. *Anesth Analg.* 2008 ;106:645-6,
15. Hoyo I, Sanclemente G, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Perez-Villa F, Navasa M, Marcos MA, Puig de la Bellacasa J, Moreno A. Opportunistic pulmonary infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012 ;44:2673-5.
16. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007, 357 : 2601-2614.

17. Bige N, Zafrani L, Lambert J, Peraldi MN, Snanoudj R, Reuter D, Legendre C, Chevret S, Lemiale V, Schlemmer B, Azoulay E, Canet E. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:588-96.
18. Polidori P, Di Giorgio C, Provenzani A. Incidence of potential drug interactions in a transplant centre setting and relevance of electronic alerts for clinical practice support. *Inform Prim Care.* 2012;20:257-62.
19. Niemann CU, Stabernack C, Serkova N, Jacobsen W, Christians U, Eger EI 2nd. Cyclosporine can increase isoflurane MAC. *Anesth Analg.* 2002;95:930-4
20. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, Caldwell JE, Bragg P, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology.* 1992 ;77:899-904.
21. Martín-Mateos RM, Graus J, Albillos A, Arocena C, Rodríguez Gandía MA, Blesa C, García-Hoz F, García González M, García-Alonso FJ, Bárcena R. Initial immunosuppression with or without basiliximab: a comparative study. *Transplant Proc.* 2012 ;44:2570-2.
22. Penninga L, Wettergren A, Chan AW, Steinbrüchel DA, Gluud C. Calcineurin inhibitor minimisation versus continuation of calcineurin inhibitor treatment for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3:CD008852.
23. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 24;11:CD010699.
24. Penninga L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD008817.
25. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segev DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011 ;11:2388-404.
26. Sass N, Sato JL, Facca TA, Gomes VA, Silva Júnior HT, Mesquita MR, Korkes HA, Oliveira LG. Tacrolimus as the first choice of immunosuppressive therapy in kidney transplantation pregnant did not reduce significantly maternal and perinatal risks. A preliminary analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2015 ;5:110-1.
27. Kim H, Jeong JC, Yang J, Yang WS, Ahn C, Han DJ, Park JS, Park SK. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015 ;29:142-8.
28. Schumann R, Mandell S, Michaels MD, Klinck J, Walia A. Intraoperative fluid and pharmacologic management and the anesthesiologist's supervisory role for nontraditional technologies during liver transplantation: a survey of US academic centers. *Transplant Proc.* 2013;45:2258-62.