

2014

**Thèse**  
**pour le**  
**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

# **IMPACT DES IMMUNOSUPPRESSEURS SUR L'HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE**

**HÉRY Delphine** |

**née le 7 octobre 1990 à Blois**

**Sous la direction de Mme PELLIER Isabelle** |  
**et M. FLEURY Maxime**

Membres du jury

LARCHER Gérald	Président
PELLIER Isabelle	Directrice
FLEURY Maxime	Co-directeur
CLERE Nicolas	Membre
DEVANNE Séverine	Membre



Soutenu publiquement le :  
9 décembre 2014



2014

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

# **IMPACT DES IMMUNOSUPPRESSEURS SUR L'HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE**

**HÉRY Delphine** |

**née le 7 octobre 1990 à Blois**

**Sous la direction de Mme PELLIER Isabelle** |  
**et M. FLEURY Maxime**

Membres du jury

LARCHER Gérald	Président
PELLIER Isabelle	Directrice
FLEURY Maxime	Co-directeur
CLERE Nicolas	Membre
DEVANNE Séverine	Membre



Soutenu publiquement le :  
9 décembre 2014



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) HÉRY Delphine.....  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **05 / 11 / 2014**

*Delphine Héry*

**Année Universitaire 2013-2014****Liste des enseignants****Département Pharmacie*****PROFESSEURS******Disciplines***

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

***PAST******Disciplines***

BRUNA Étienne

Industrie

***MAITRES DE CONFERENCES***

***Disciplines***

ANNAIX Véronique

Biochimie Générale et Clinique

BAGLIN Isabelle

Pharmaco - Chimie

BASTIAT Guillaume

Biophysique – biostatistiques -Rhéologie

BENOIT Jacqueline

Pharmacologie et Pharmacocinétique

CLERE Nicolas

Physiologie - Pharmacologie

CORVEZ Pol

Communication - Sémiologie

DERBRÉ Séverine

Pharmacognosie-

ÉVEILLARD Matthieu

Bactériologie - Virologie

FAURE Sébastien

Pharmacologie Physiologie

FLEURY Maxime

Immunologie

GUILET David

Chimie Analytique

***MAITRES DE CONFERENCES***

***Disciplines***

HELESBEUX Jean-Jacques

Chimie Organique

LANDREAU Anne

Botanique

LARCHER Gérald	Biochimie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

***A.H.U.***

BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et �ducation Thérapeutique

***Disciplines***

***PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)***

GENARD Nicole	Anglais
---------------	---------

***Disciplines***

***ATER (Assistants Enseignement Supérieur et Recherche).***

DESHAYES Caroline	Bactériologie
LEONETTI Daniella	Toxicologie
PACE Stéphanie	Biophysique - Biostatistiques

***Disciplines***



## Liste des enseignants

### Département ISSBA

#### ***PROFESSEURS***

#### ***Disciplines***

BOURY Franck

Biophysique

CALENDA Alphonse

Biologie Moléculaire - Biotechnologie

MAHAZA Chetaou

Bactériologie - Virologie

MAURAS Geneviève

Biologie Cellulaire

#### ***MAITRES DE CONFERENCES***

#### ***Disciplines***

BATAILLE Nelly

Biologie Cellulaire et Moléculaire

BILLAUD Sandrine

Immunologie - Parasitologie

CALVIGNAC Brice

Génie des procédés bioindustries

DUBREUIL Véronique

Chimie Analytique

GIRAUD Sandrine

Biologie moléculaire et cellulaire

MILTGEN-LANCELOT Caroline

Management, gestion des organisations de santé

OGER Jean-Michel

Chimie

RICHOMME Anne-Marie

Valorisation des substances naturelles

#### ***PRAG (Professeurs Agrégés)***

#### ***Disciplines***

HANOTTE Caroline

Economie – Gestion

ROUX Martine

Espagnol

***PRCE***

***Disciplines***

***(Professeurs certifiés affectés  
dans l'enseignement supérieur)***

LECOMTE Stéphane

Anglais

MEENTS Ulrike

Allemand

***PAST***

***Disciplines***

DIDIER Alain

Systèmes d'information santé

BERGER Virginie

Sureté de fonctionnement des études cliniques

BLOUIN Laurence

Management des structures des soins

DELOUIS Anne-Laure

Prévention des risques et sécurité

MASSOT Odile

Prévention des risques, ingénierie bâtiment

MATHIEU Éric

Ingénierie de projets dans les domaines de santé

POURIAS Marie-Annick

Projets professionnels – Formation continue

VERBORG Soisik

Management – Qualité

***ATER (Assistants Enseignement  
Supérieur et Recherche).***

***Disciplines***

FATEH Talal

Hygiène Sécurité – Environnement santé

**A mon Président de jury, Monsieur Gérald Larcher, Maître de conférences et Professeur de Biochimie à la faculté de pharmacie d'Angers**

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse

**A ma directrice de thèse, Madame Isabelle Peller, Maître de conférences et praticien hospitalier dans l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU d'Angers**

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse. Je vous remercie également de votre disponibilité. Merci pour vos précieux conseils et vos remarques toujours justes pour me faire avancer dans ce travail.

**À mon co-directeur, Monsieur Maxime Fleury, Maître de conférences en immunologie**

Merci d'avoir accepté de me guider dans ma thèse. Je vous remercie pour vos réponses toujours rapides et vos conseils pour mener à bien mon travail, ça aurait été un plaisir de vous avoir comme enseignant durant mon cursus.

**Au membre du Jury Monsieur Nicolas Clere, Maître en conférence en physiologie et pharmacologie**

Merci de votre grande disponibilité, de votre réactivité, de vos remarques pertinentes et de vos réponses à mes interrogations, qui ont permis l'avancée de ma thèse.

**À Monsieur Josué Rakatonjanahary, Méthodologiste au CHU d'Angers**

Merci beaucoup du temps que vous m'avez accordé pour pouvoir mener à bien cette étude, merci pour vos conseils et pour m'avoir fait découvrir un peu le monde des statistiques.

**Au membre du jury Madame Séverine Devanne**

Merci à toi sans qui tout cela n'aurait pas vu le jour, merci pour ton soutien, pour ton aide.

**A Monsieur Gilles Renier, Praticien hospitalier en immunologie et allergologie au CHU d'Angers,**

Merci de votre accueil dans le service d'immunologie et d'allergologie, et de m'avoir permis de recueillir les données nécessaires à mon étude.

Je remercie également la faculté de pharmacie et ses enseignants, de m'avoir accueillie et appris le métier de pharmacien.

Je remercie M. Baumard et toute l'équipe de sa pharmacie pour m'avoir fait passer des étés pleins de bonheur et de rires, ça a toujours été un réel plaisir de travailler avec vous.

A mes parents, ceux qui comptent le plus, à qui je dois ce que je suis, je commence à devenir grande, merci d'avoir cru en moi, d'avoir toujours été là, de m'aimer.

A ma petite sœur et à mes frères, pour tous ces moments passés ensemble et à ceux que l'on passera, merci pour ces moments qui me sortaient de mes cours, et Bénédicte merci pour tous les messages que je garde précieusement.

A mes grand-mères, j'aurais aimé que vous voyiez ce que je deviens, que vous soyez fières autant que je l'étais de vous, je vous ai perdues trop vite.

Je remercie mes amies qui ont façonné ce qui ont été nos années étudiantes.

Je remercie mes parrains de P1, Sylvain et Cyril, pour le soutien moral et intellectuel qui m'ont permis d'avoir ce concours.

A mes chats, merci de m'avoir soutenu plus qu'il ne paraît pendant les révisions !

À Վարդան, dont je suis si fière, կո սիրո շնորհիվ՝ ես հայերեն կը սովորեմ :  
Ես քեզ սիրում եմ.

## Table des matières

<b>Liste des Enseignants.....</b>	<b>5</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>10</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS.....</b>	<b>25</b>
<b>A – LE SYSTEME IMMUNITAIRE HUMORAL.....</b>	<b>27</b>
A.1 – Structure globale des immunoglobulines .....	27
A.2 – Les classes d’immunoglobulines .....	28
A.3 - Valeurs usuelles d’immunoglobulines sériques .....	31
A.4 – Catabolisme des immunoglobulines sériques .....	34
A.5 – Synthèse d’immunoglobulines .....	34
A.6 – Différenciation et maturation du lymphocyte B .....	36
A.7 – Capacité des lymphocytes B à produire des immunoglobulines .....	37
A.8 – Les lymphocytes T .....	39
<b>B – L’HYPOGAMMAGLOBULINEMIE IATROGENE .....</b>	<b>40</b>
B.1 – Définition .....	40
B.2 – Diagnostic.....	40
B.2.a - Clinique.....	40
B.2.b – Examen biologique : dosage des immunoglobulines au laboratoire d’immunologie et allergologie du C.H.U. d’Angers .....	41
B.2.b.1 – Principe de la néphélométrie .....	41
B.2.b.2 – Réactifs utilisés au laboratoire d’immunologie et d’allergologie d’Angers .....	43
B.2.c – L’hypothèse médicamenteuse.....	44
B. 3 - Manifestations cliniques .....	45
B.4 – Thérapeutiques .....	45
<b>C – LES IMMUNOSUPPRESSEURS : POURVOYEUR D’HYPOGAMMAGLOBULINEMIES ? .....</b>	<b>45</b>
C. 1 – Le rejet de greffe.....	46
C. 1. a. Le premier signal .....	47
C. 1. b. Le deuxième signal .....	48

C. 1. c. Troisième signal .....	48
C. 2 – Les différents immunosuppresseurs .....	50
C. 3 – Corticoïdes .....	50
C. 3. a – Mécanisme d'action moléculaire.....	51
C. 3. b – Mécanisme d'action cellulaire et conséquences sur les immunoglobulines.....	52
C. 3. c – Caractéristiques des hypogammaglobulinémies sous corticoïdes .....	53
C. 3. c. 1. Traitements courts .....	53
C. 3. c. 2. Traitements longs .....	54
C. 3. c. 3. Voies d'administration.....	54
C. 3. c. 4. Variations en fonction des principes actifs.....	55
C. 3. c. 5. Conséquences de l'hypogammaglobulinémie induite par les corticoïdes .....	55
C. 4 – Immunosuppresseurs hors corticoïdes.....	57
C. 4. a - Inhibiteur de synthèse d'IL2 .....	58
C. 4. a. 1. Inhibiteur de calcineurine .....	58
C. 4. a. 1. a. Présentation .....	58
C. 4. a. 1. b. Action moléculaire .....	58
C. 4. a. 1. c. Action sur les immunoglobulines .....	59
C. 4. a. 1. c. 1. Action sur les LB indépendamment des LT: au niveau de la différenciation du LB..	59
C. 4. a. 1. c. 2. Action sur les LB indépendamment des LT : au niveau de l'apoptose des LB.....	60
C. 4. a. 1. c. 3. Action sur les LT .....	60
C. 4. a. 1. c. 4. Action sur l'interaction entre LT et LB: l'activation des LB.....	61
C. 4. a. 1. c. 5. Action sur l'interaction entre LT et LB : action sur la différenciation des LB dépendante de l'IL 6 (produite par les LT) .....	62
C. 4. a. 1. c. 6. Action sur les immunoglobulines à proprement dit grâce à la cyclophiline .....	62
C. 4. a. 1. d. Cinétique de décroissance des taux d'immunoglobulines <i>in vitro</i> .....	64
C. 4. a. 1. e. Cinétique de décroissance des taux d'immunoglobulines <i>in vivo</i> .....	64
C. 4. a. 1. f. Réponse au vaccin .....	65
C. 4. a. 2. Glucocorticoïdes.....	65
C. 4. b - Blocage des récepteurs membranaires des lymphocytes .....	65
C. 4. b. 1. Anticorps polyclonaux.....	65
C. 4. b. 1. a. Présentation.....	65
C. 4. b. 1. b. Action moléculaire .....	66
C. 4. b. 1. c. Action sur les lymphocytes.....	66
C. 4. b. 1. d. Cinétique de l'hypogammaglobulinémie .....	67
C. 4. b. 1. e. Réponse au vaccin.....	68
C. 4. b. 2. Anticorps monoclonaux .....	68
C. 4. b. 2. a. Abatacept.....	68
C. 4. b. 2. a. 1. Présentation .....	68
C. 4. b. 2. a. 2. Action sur les Ig, LB et LT .....	69
C. 4. b. 2. b. Belatacept .....	70
C. 4. b. 2. b. 1. Présentation .....	70
C. 4. b. 2. b. 2. Mode d'action moléculaire .....	70
C. 4. b. 2. b. 3. Action sur les LT et Ig.....	71
C. 4. b. 2. c. Les anti-TNFα .....	71
C. 4. b. 3. Les anti-récepteurs de l'IL2 .....	72
C. 4. b. 3. a. Le récepteur à l'IL2.....	72
C. 4. b. 3. b. Les anti-récepteurs de l'IL2 : présentation et caractères communs.....	73
C. 4. b. 3. c. Daclizumab .....	74
C. 4. b. 3. d. Basiliximab .....	75
C. 4. b. 3. d. 1. Action sur les Ig.....	75

C. 4. b. 3. d. 2. Cinétique de l'action sur l'immunité .....	75
C. 4. b. 3. d. 3. Réponse au vaccin .....	75
C. 4. c - Inhibiteur de prolifération de lymphocytes.....	76
C. 4. c. 1. Inhibiteurs de mTOR (mammelin target of rapamycin) .....	76
C. 4. c. 1. a. Présentation .....	76
C. 4. c. 1. b. La mTOR .....	76
C. 4. c. 1. c. Mode d'action moléculaire.....	77
C. 4. c. 1. d. Rapamycine .....	78
C. 4. c. 1. d. 1. Action sur les Ig par les LB et LT.....	78
C. 4. c. 1. d. 2. Réponse au vaccin.....	79
C. 4. c. 1. e. Évérolimus .....	79
C. 4. c. 2. Les anti-métabolites .....	79
C. 4. c. 2. a. Présentation .....	79
C. 4. c. 2. b. Azathioprine .....	80
C. 4. c. 2. b. 1. Mode d'action moléculaire .....	80
C. 4. c. 2. b. 2. Action sur les Ig .....	80
C. 4. c. 2. b. 3. Cinétique de la décroissance des taux d'immunoglobulines .....	80
C. 4. c. 2. b. 4. Réponse au vaccin.....	81
C. 4. c. 2. c. Acide mycophénolique .....	81
C. 4. c. 2. c. 1. Présentation .....	81
C. 4. c. 2. c. 2. Action moléculaire .....	81
C. 4. c. 2. c. 3. Action sur les Ig .....	81
C. 4. c. 2. c. 4. Action sur les LB .....	82
C. 4. c. 2. c. 5. Action sur les LT.....	82
C. 4. c. 2. c. 6. Cinétique de variation des taux d'immunoglobulines.....	83
C. 4. c. 2. c. 7. Réponse au vaccin .....	84
C. 4. c. 2. d. Leflunomide .....	84
C. 4. c. 2. d. 1. Présentation.....	84
C. 4. c. 2. d. 2. Action sur les LB .....	85
C. 4. c. 2. d. 3. Action sur les Ig .....	85
C. 4. c. 2. d. 4. Action sur les LT .....	87

## **PARTIE 2 : ÉTUDE RETROSPECTIVE.....89**

### **A. OBJECTIFS DE L'ETUDE..... 90**

### **B. MATERIEL ET METHODE..... 91**

B. 1. Les patients.....	91
B. 1. a. Population cible .....	91
B. 1. b. Critère d'inclusion et d'exclusion .....	91
B. 1. c. Période d'inclusion et durée de l'étude.....	92
B. 2. Les données collectées .....	93
B. 2. a. Données immunologiques.....	93
B. 2. b. Données cliniques et thérapeutiques.....	93
B. 3. Analyse statistique.....	93

<b>C. RESULTATS.....</b>	<b>95</b>
C. 1. La population de l'étude.....	95
C. 1. a. Données cliniques de la greffe.....	96
C. 1. b. Taux d'immunoglobulines G en 2005 pour la population étudiée .....	97
C. 1. c. Immunoglobulines monoclonales en 2005 .....	97
C. 1. d. Les traitements.....	98
C. 1. d. 1. Le traitement d'induction .....	98
C. 1. d. 2. Les traitements immunosuppresseurs au premier dosage après la transplantation .....	99
C. 1. d. 3. Les traitements prescrits.....	100
C. 1. d. 4. Evolution des taux d'IgG, IgA et IgM .....	101
C. 1. d. 4. a. IgG .....	101
C. 1. d. 4. b. IgA .....	102
C. 1. d. 4. c. IgM .....	102
C. 1. d. 5. Conséquences des traitements sur le rejet de greffe .....	103
C. 1. d. 6. Conséquences des traitements sur la survenue d'infection .....	103
C. 1. d. 7. Conséquences des différents groupes de traitements sur le taux de lymphocytes .....	104
C. 2. Comparaison entre la population des 31 patients sous immunosuppresseurs et la population générale d'origine.....	105
C. 2. a. Comparaison des taux d'immunoglobuline .....	105
C. 2. a. 1. IgG .....	105
C. 2. a. 2. IgA.....	107
C. 2. a. 3. IgM .....	108
C. 2. b. Infections sévères.....	109
C. 2. c. Lymphocytes.....	109
C. 3. Comparaison entre la population des 31 patients sous immunosuppresseurs (population étudiée) et la population présentant une hypogammaglobulinémie en 2005 causée par les corticoïdes (population témoin) .....	110
C. 3. a. Comparaison des taux d'immunoglobulines .....	110
C. 3. b. Comparaison des taux de lymphocytes.....	112
C. 3. c. Comparaison du nombre d'infections .....	112
D. Discussion .....	113

<b>PARTIE 3 : PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA THÉRAPIE IMMUNOSUPPRESSIVE.....</b>	<b>118</b>
--	------------

<b>Conclusion.....</b>	<b>120</b>
------------------------	------------

<b>Annexes.....</b>	<b>122</b>
---------------------	------------

<b>Bibliographie .....</b>	<b>133</b>
----------------------------	------------



# Table des Annexes

Annexe 1 : Les clusters de différenciation et leur rôle

Annexe 2 : Les interleukines : cibles et action

Annexe 3 : Document de sortie de la réserve hospitalière du Cellcept® rédigé par l'HAS

Annexe 4 : Extrait de la notice de l'automate BN ProSpec®

# Table des figures

Figure 1 : Schéma de la structure globale d'une immunoglobuline

Figure 2 : Schéma structurel de l'IgG

Figure 3 : Schéma structurel de l'IgM

Figure 4 : Schéma structurel de l'IgA

Figure 5 : Schéma des étapes nécessaires à la production d'immunoglobuline

Figure 6 : Courbe de Heidelberger-Kendall

Figure 7 : Les signaux de l'activation lymphocytaire

Figure 8 : Place des différents immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire

Figure 9 : Schéma de l'action moléculaire des corticoïdes

Figure 10 : Mécanisme d'action de la ciclosporine et du tacrolimus

Figure 11 : Mécanisme d'action de la ciclosporine et du tacrolimus avec la cyclophiline

Figure 12 : Constitution de l'abatacept

Figure 13 : Mécanisme d'action de l'abatacept

Figure 14 : Mécanisme d'action du belatacept

Figure 15 : Les différents anti-TNF

Figure 16 : La voie de l'IL2

Figure 17 : Action des mTOR

Figure 18 : Action du sirolimus

Figure 19 : Inhibition de la prolifération de LB avec des concentrations de leflunomide variables (B), inhibition de la production d'IgM et d'IgG par le leflunomide (C et D).

Figure 20 : Pourcentage de patients par classe d'âge en 2005 dans la population étudiée

Figure 21 : Baisse moyenne d'IgG en fonction du type de traitement d'induction

Figure 22 : Correction en IgG de 2005 à 2013 des patients de la population étudiée

Figure 23 : Correction en IgG de 2005 à 2013 de la population générale d'origine

Figure 24 : Correction en IgG de 2005 à 2013 de la population témoin (sous corticoïdes) et de la population étudiée (sous immunosuppresseurs)

# Table des tableaux

Tableau 1 : Concentration sériques normales en immunoglobulines chez l'adulte

Tableau 2 : Valeurs normales des taux d'IgG sériques (mg/dL) en fonction de l'âge et du sexe (>65 ans)

Tableau 3 : Valeurs normales des taux d'IgA et IgM sériques (mg/dL) en fonction de l'âge et du sexe

Tableau 4 : Rôle des différentes lymphokines sur les taux d'immunoglobulines

Tableau 5 : Principaux médicaments hypogammaglobulinémiants

Tableau 6 : Les différents immunosuppresseurs commercialisés en 2008 en France et leur mode d'action

Tableau 7 : Caractéristiques des patients de la population étudiée

Tableau 8 : Pathologies l'origine de la greffe

Tableau 9 : Les différents types de traitements reçus

Tableau 10 : Nombre et type de rejet en fonction des groupes de traitement

Tableau 11 : Infections : type et délai d'apparition

Tableau 12 : Répartition des patients avec présence d'infection en fonction des groupes de traitements

Tableau 13 : Persistance d'hypo-IgG entre 2006 et 2013 dans le suivi de la population avec hypogammaglobulinémie en 2005

Tableau 14 : Pourcentage de patients en hypo-IgA parmi la population étudiée et la population générale d'origine, de 2005 à 2012

Tableau 15 : Dosages en hypo-IgA entre 2006 et 2013, des patients ayant une hypogammaglobulinémie en 2005

Tableau 17 : Pourcentage de patients en hypo-IgA parmi la population étudiée et la population générale d'origine, de 2005 à 2012

Tableau 18 : Dosages en hypo-IgM entre 2006 et 2013, des patients ayant une hypogammaglobulinémie en 2005

# Liste des abréviations

ACTH : *AdrénocorticoTrophic Hormone*

ADCC : *Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity*

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Ag : Antigène

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

anti-HLA : *anti-Human Leucocyte Antigen*

AP : *Activating Protein*

APC : Cellule Présentatrice d'Antigène

ARN : Acide Ribo-Nucléique

C.H.U.: Centre Hospitalo-Universitaire

CD : *Cluster Differentiation*

CDK : *Cycline Dependant Kinase*

CDK : *Cyclin-Dependant Kinase*

CDR : *Complementary determining Region*

CH : *Heavy Chain*

CL : *Light Chain*

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : CytoMégalo Virus

CRAC : *Calcium Release-Activated Chanel*

DAG : DiAcylGlycérol

DHODH : DiHydroOrotate DesHydrogénase

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

DNA : *DésoxyriboNucléique Acid*

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*

ERAD : *Endoplasmic Reticulum Associated protein Degradation*

ERK : *Extracellular signal-Regulated kinase*

FCRn : Récepteur néonatal du Fragment C

GM-CSF : *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*

GMP : Guanosine MonoPhosphate

GR : *Glucocorticoid Receptor*

GRE : *Glucocorticoid Responsive Element*

HAS : Haute Autorité de Santé

HERP : *Homocysteine-induced Endoplasmic Reticulum Protein*

HPE : Expansion Homéostatique Périphérique

Hsp : *Heat shock protein*

ICAM : *InterCellular Adhesion Molecule*

Ick : Intestinal cell kinase

IFN : InterFeroN

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL : InterLeukine

IP3: Inositol tri-phosphate

JAK : JAnus Kinase

JNK : *c-Jun N-terminal Kinase*

kDa : kiloDalton

LB : Lymphocyte B

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LFA : *Lymphocyte Function-associated Antigen*

LNK : *Lymphocyte Natural Killer*

LT : *Lymphocyte T*

LTh : *Lymphocyte T helper*

MAP : *Mitogen Activated Protein*

MMF : *Mycophenolate Mofétil*

MPA : *Acide MycoPhénolique*

mTOR : *mammalian Target Of Rapamycin*

NF : *Nuclear Factor*

NFAT : *Nuclear Factor ok Activated T cell*

NFATc : *Nuclear Factor ok Activated T cell cytosolic*

ORL : *Oto-Rhino-Laryngologie*

PGE2 : *ProstaGlandine E2*

PI3K : *Phosphoinositide-3-Kinase*

PMBC : *Peripheral Blood Mononuclear Cell*

PPlase : *Peptidyl-Propyl cis-trans Isomerase*

PWM : *PokeWeed Mitogen*

RAG : *Recombination Activating Gene*

RCT : *Récepteur de le Cellule T*

S1P ; *Sphingosine-1-Phosphate*

STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription*

TCR : *Récepteur au Cellules T*

TGF : *Transforming Growth Factor*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

VIH : *Virus de l'Immunodéficience Humaine*

VL : *Variable Ligh*

# **INTRODUCTION**



Depuis la découverte dans les années 60 de l'azathioprine et la ciclosporine, les avancées en traitements immunosuppresseurs ne cessent de voir le jour avec la création contemporaine des anticorps monoclonaux. Ces traitements immunosuppresseurs, dont l'objectif est d'éviter le rejet d'organe chez les patients transplantés d'organe, engendrent une baisse de la réponse immunitaire cellulaire principalement, mais parfois humorale, peut conduire ainsi à une hypogammaglobulinémie. A ce jour l'effet exact des immunosuppresseurs sur les immunoglobulines est peu décrit.

Le terme « immunosuppresseurs » regroupe plusieurs classes dont le mode d'action diffère. Ce travail distingue huit grandes familles d'immunosuppresseurs, parmi lesquels les glucocorticoïdes dont le mécanisme d'action sur l'immunité est encore mal connu. La modulation du taux d'immunoglobulines n'est jamais directe mais induite par l'action de la molécule sur les lymphocytes. Ces traitements ont donc un fort pouvoir sur le système immunitaire, ce qui en font des médicaments à marge thérapeutique étroite dont le suivi est indispensable.

Ainsi le service de Néphrologie de Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers suit chaque année des malades greffés rénaux dont l'arsenal thérapeutique pour éviter le rejet comprend des immunosuppresseurs. D'après une étude réalisée sur le Centre-Hospitalo-Universitaire d'Angers, 10% des personnes présentant une hypogammaglobulinémie en 2005 sont des personnes greffées sous immunosuppresseurs.

C'est à cette dernière population regroupant 31 patients que nous nous sommes intéressés, afin d'évaluer l'impact de leur traitement sur leur hypogammaglobulinémie. Puis nous avons confronté les caractéristiques de cette population à celles d'une population présentant une hypogammaglobulinémie en 2005 et sous corticoïdes pour étudier le rôle des immunosuppresseurs dans ces hypogammaglobulinémies.

Dans un premier temps nous présenterons le système immunitaire humoral avec la définition d'une hypogammaglobulinémie. Puis nous exposerons l'action sur le système immunitaire des différents immunosuppresseurs aujourd'hui sur le marché.

Enfin, nous décrirons notre étude portant sur la description de la population de malades greffés rénaux et présentant une hypogammaglobulinémie en 2005, suivie au Centre

Hospitalo–Universitaire d’Angers jusqu’en 2013, et l’impact des immunosuppresseurs sur leur hypogammaglobulinémie.

# **PARTIE 1 :**

# **GÉNÉRALITÉS**

## A – Le système immunitaire humoral

Avant d'évoquer la notion d'hypogammaglobulinémie, il convient de rappeler les bases du système immunitaire.

Notre système immunitaire est de deux types : immunité innée et adaptative. L'immunité adaptative comprend l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

L'immunité cellulaire est assurée par les lymphocytes T grâce à la cytotoxicité ou la libération de cytokines.

C'est l'immunité humorale qui se caractérise par l'action d'anticorps synthétisés par les plasmocytes lorsqu'ils sont différenciés. Les immunoglobulines (Ig) ont une activité anticorps. Celle-ci correspond à une capacité de reconnaissance d'un élément étranger à l'organisme puis à sa destruction. Les Ig sont des glycoprotéines retrouvées soit sous forme soluble dans les liquides biologiques soit sur la membrane des lymphocytes B. [1, 2]

### A.1 – Structure globale des immunoglobulines [2]

Les anticorps sont composés de quatre chaînes formées de peptides : deux chaînes légères identiques et deux chaînes lourdes identiques. Chaque chaîne légère est associée à une chaîne lourde par un pont disulfure et les deux chaînes lourdes sont liées entre elles par des ponts disulfures. Une structure à quatre chaînes est ainsi obtenue.

Chaque chaîne est composée d'une partie constante, nécessaire à la reconnaissance des autres composants de l'immunité, et d'une partie variable en fonction de la spécificité de chaque anticorps.

Les régions constantes sont relativement semblables dans une même classe d'immunoglobulines ; elles permettent la reconnaissance biologique.

Les régions variables contiennent le CDR (complementary determining region) qui est le site de liaison de l'antigène avec l'immunoglobuline.

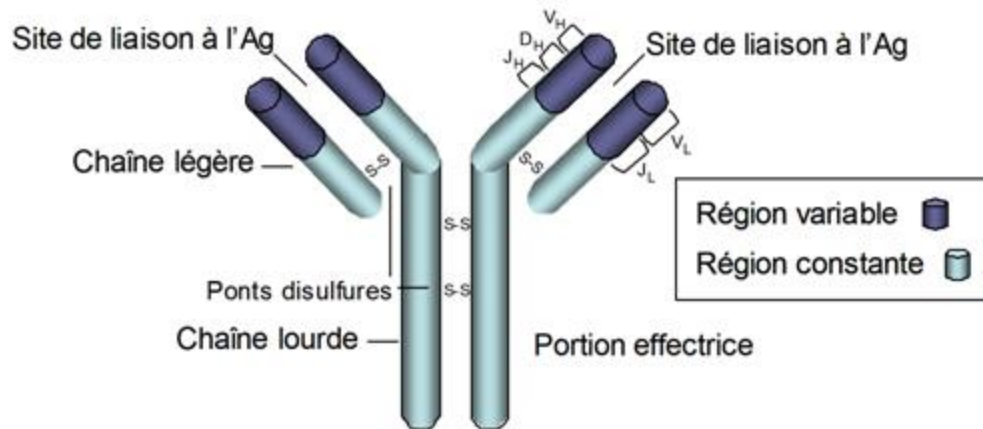


Figure 1 : Schéma de la structure globale d'une immunoglobuline [3]

## A.2 – Les classes d'immunoglobulines [2]

Il existe 5 classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. Les IgG se composent de 4 sous-classes et les IgA de deux sous classes. Ces immunoglobulines sont différentes par leur chaîne lourde :  $\gamma$  pour les IgG,  $\mu$  pour les IgM,  $\alpha$  pour les IgA,  $\epsilon$  pour les IgE,  $\delta$  pour les IgD, qui sont les différents isotypes des Ig. Les différentes catégories de chaînes lourdes résultent de l'expression d'un gène codant pour la région constante. Il existe aussi deux types de chaînes légères : kappa et lambda.

Une chaîne comprend plusieurs domaines. Un domaine est un groupement de 7 à 9 brins (composés d'acides aminés) anti-parallèles formant deux feuillets bêta et stabilisés par un pont disulfure. Un domaine représente 12000 daltons.

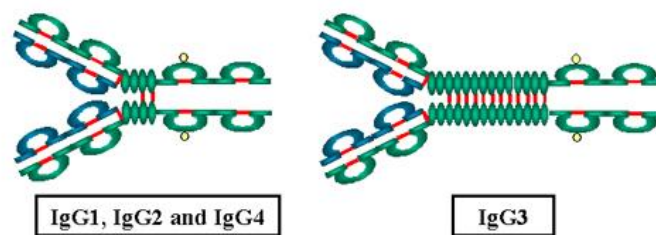
La chaîne lourde comprend un domaine variable  $V_H$  et trois ou quatre domaines constants  $CH_1$ ,  $CH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH_4$ , chacun séparé par des séquences d'acides aminés (quinze pour les IgG1, IgG2 et IgG4, soixante pour les IgG3) dites « zones charnière ». Ces dernières assurent la liaison par ponts disulfures entre chaînes lourdes et légères.

La chaîne légère est composée d'un domaine variable  $V_L$  N-terminal et d'un domaine constant  $CL$  qui possède un pont disulfure de liaison avec une chaîne lourde.

Chaque classe d'immunoglobulines a sa propre structure.

## IgG

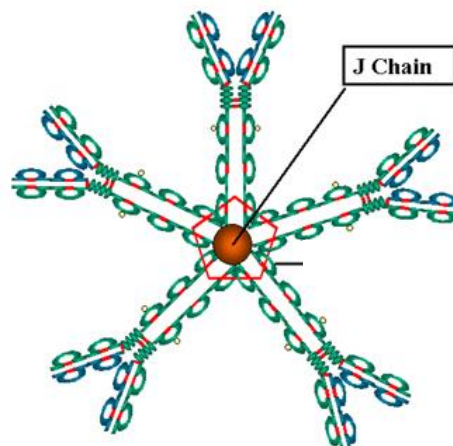
Elles se caractérisent par leurs chaînes lourdes « gamma ». Les différentes IgG sont ainsi formées par association de deux chaînes « gamma » (un domaine variable et trois domaines constants) et de deux chaînes légères « lambda » ou « kappa ». Leurs masses moléculaires sont de 154 kDa pour les IgG1 IgG2 et IgG4 et 160 kDa pour les IgG3.



**Figure 2 : Schéma structurel des IgG [4]**

## IgM

Chaque IgM est composée de 5 molécules d'immunoglobulines. Les chaînes lourdes « mu » comprennent quatre domaines constants et un domaine variable. Les cinq molécules sont liées grâce à une sous-unité J synthétisée par les plasmocytes.



**Figure 3 : Schéma structurel des IgM [4]**

## IgA

Les deux sous-classes des IgA diffèrent par leur chaîne lourde « alpha 1 » ou « alpha 2 ». Chacune comprend trois domaines constants. Les IgA sériques se composent d'une molécule d'immunoglobuline avec une pièce J et une pièce sécrétoire qui fait que les IgA sont principalement sécrétoires. Le rôle des IgA sériques est encore aujourd'hui mal défini.

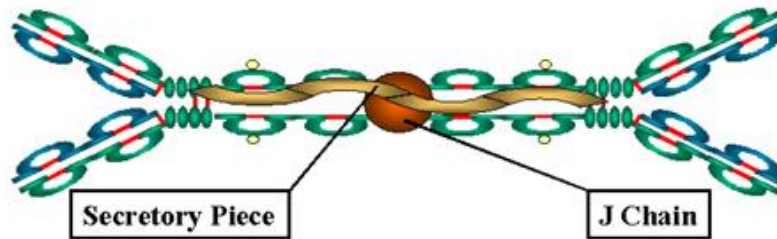


Figure 4 : Schéma structurel des IgA [4]

## IgD

Peu connues par rapport à leur fonction, elles possèdent une grande région charnière et possèdent trois domaines constants dans leurs chaînes lourdes « delta ».

## IgE

Leurs chaînes lourdes « epsilon » sont composées de quatre domaines constants. Les IgE rentrent dans les mécanismes d'hypersensibilité immédiate ainsi que dans les réponses immunitaires à certains parasites.

### A.3 - Valeurs usuelles d'immunoglobulines sériques [5]

Des immunoglobulines sériques sont synthétisées avant qu'il n'y ait de contact avec un antigène.

Les concentrations sériques normales des immunoglobulines chez l'adulte sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Immunoglobulines	Concentration sérique normale
IgG	6 – 15 g/L
IgG1	4 – 10 g/L
IgG2	0,6 – 6 g/L
IgG3	0,18 – 0,8 g/L
IgG4	à – 1,6 g/L
IgA	1 – 3,8 g/L
IgA1	0,7 – 3,8 g/L
IgA2	0,1 – 1,4 g/L
IgM	0,55 – 3,5 g/L
IgD	20 – 50 µg/L
IgE	0 – 100 ng/L

Tableau 1 : Concentrations normales en immunoglobulines chez l'adulte [2]



Cependant ces valeurs sont variables en fonction de l'âge. Le laboratoire d'Immunologie et d'Allergologie du C.H.U. d'Angers prend pour normes les valeurs de l'International Federation of Clinical Chemistry.

IgG		
Sexe	Age max.	Bornes
	7 jours	701-1303
	15 jours	648-1205
	1 mois	615-1143
	3 mois	462-858
	6 mois	295-549
	1 ans	235-437
	3 ans	335-623
	5 ans	482-896
	7 ans	548-1019
	9 ans	581-1080
	12 ans	621-1154
	15 ans	655-1217
	20 ans	661-1229
	25 ans	674-1253
F	65 ans	678-1272
M	70 ans	665-1253
F	75 ans	674-1253
M	150 ans	681-1278
F	150 ans	665-1242

Tableau 2 : Valeurs normales des taux d'immunoglobulines IgG sériques (mg/dL) en fonction de l'âge et du sexe (>65 ans) [5]

## IgA

Sexe	Age max.	Bornes (mg/dL)
	1 mois	7-23
	2 mois	9-31
	5 mois	12-39
	1 ans	19-63
	2 ans	27-87
	3 ans	33-106
	4 ans	38-122
	5 ans	41-132
	6 ans	44-141
	8 ans	46-152
F	10 ans	47-156
M	11 ans	48-160
M	13 ans	51-170
M	14 ans	55-178
F	14 ans	49-162
M	15 ans	59-191
F	15 ans	52-168
M	20 ans	63-204
F	20 ans	54-175
M	25 ans	75-242
F	25 ans	66-213
M	30 ans	84-269
F	30 ans	74-239
M	35 ans	91-292
F	35 ans	79-255
M	40 ans	96-308
M	50 ans	99-325
F	65 ans	82-269
M	75 ans	103-333
M	150 ans	105-344
F	150 ans	79-258
	150 ans	47-344

## IgM

Sexe	Age max.	Bornes (mg/dL)
	3 jours	4-14
	7 jours	7-26
	15 jours	13-38
	3 mois	22-72
	6 mois	30-85
	9 mois	33-96
	1 ans	40-114
	2 ans	48-136
	3 ans	50-143
	12 ans	54-155
M	15 ans	57-161
F	15 ans	62-177
F	20 ans	65-186
M	25 ans	52-153
F	35 ans	70-203
F	45 ans	73-210
F	50 ans	70-199
F	60 ans	64-187
M	65 ans	54-163
F	75 ans	58-170
M	150 ans	49-147
F	150 ans	52-157
	150 ans	49-210

**Tableau 3 : Valeurs normales des taux d'immunoglobulines IgA et IgM sériques (mg/dL) en fonction de l'âge et du sexe [5]**

#### A.4 – Catabolisme des immunoglobulines sériques [2]

Les IgG ont une demi-vie de trois semaines mais il existe des variations : inter-individuelles et parmi les différentes sous-classes. Par exemple, les IgG3 sont dégradées plus rapidement du fait de leur sensibilité aux protéases.

Un facteur augmentant le catabolisme des IgG semble être la formation de complexes immuns et la présence de facteurs rhumatoïdes.

Un récepteur particulier, le FCRn néonatal qui permet le passage des IgG de la mère au fœtus au cours de la grossesse, réduit le catabolisme des IgG. Il permet aux cellules endothéliales des capillaires vasculaires de capter les IgG: après endocytose par les endosomes, le FCRn se fixe aux IgG, empêchant toute dégradation. Ainsi, les IgG sont ensuite libérées dans le sang. Le catabolisme est donc étroitement lié à la concentration : plus celle-ci est faible, plus le catabolisme est évité alors qu'à forte concentration, la dégradation aura d'avantage lieu.

Les IgA sont dégradées plus rapidement que les IgG, mais leur synthèse quotidienne est plus importante.

#### A.5 – Synthèse d'immunoglobulines [2]

La synthèse des immunoglobulines et surtout leur diversité est régie par des gènes.

Pour la chaîne légère kappa, il y a deux segments géniques codant pour la région variable. Les segments Vk codent la grande partie de la région variable (chaque Vk est précédé d'un exon Lk codant le peptide signal nécessaire à la translocation de la chaîne protéique à travers le réticulum endoplasmique), et les segments Jk (au nombre de cinq) qui codent la jonction avec la région constante et le restant de la région variable.

Pour la région constante, seul exon Ck suffit. Au cours de la différenciation des lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse, plusieurs réarrangements ont lieu avant la transcription du gène. Tout d'abord, un Vk et un Jk se rapprochent afin de créer le segment génique qui code pour la région variable. S'en suit la perte de la boucle formée par ce rapprochement, soit

tous les  $V_k$  et  $J_k$  présents entre les deux composants du segment génique de la région variable.

Le gène de la chaîne légère est ainsi obtenu puis est transcrit pour donner l'ARN messager qui sera traduit en protéine.

Pour la chaîne lambda, il s'agit du même principe à la différence qu'à chaque  $J_l$  est associé un exon  $C_l$ .

Enfin, la chaîne lourde possède un troisième segment génique D ce qui entraîne, avant la transcription, deux rapprochements : celui d'un segment  $D_h$  et d'un segment  $J_h$  puis celui de  $V_h$  avec  $D_hJ_h$ .

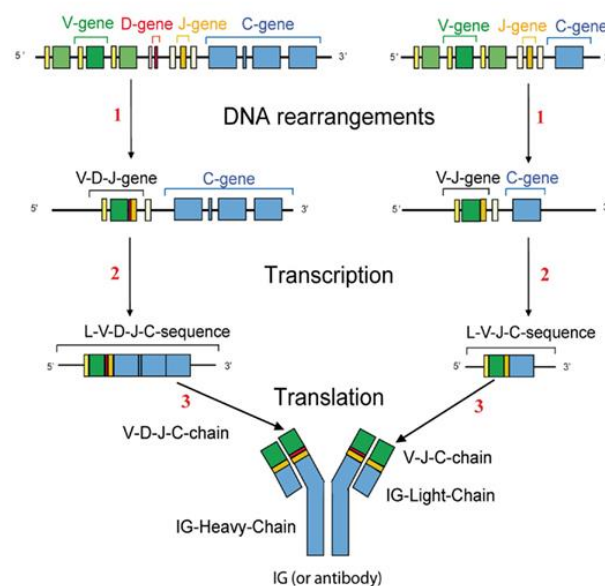


Figure 5 : Schéma des étapes nécessaires à la production d'immunoglobulines [6]

Ces recombinaisons mettent en jeu l'ADN, différentes enzymes telles RAG-1 et RAG-2, Ku70 et Ku80, la protéine kinase-ADN dépendante, des protéines régulatrices et des promoteurs. Un seul des deux chromosomes sera utilisé pour la production d'immunoglobulines, ce qui explique la spécificité des LB. Celle-ci l'est aussi par les recombinaisons géniques qui peuvent avoir lieu : diversité jonctionnelle, hypermutation somatique et commutation isotypique.

Afin d'être des immunoglobulines sécrétées, l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde est rendue hydrophile et présente une cystéine pour les IgA et IgM. Cette particularité est présente sous forme d'exon sur l'ADN à la suite de la séquence codant le dernier domaine de la région constante.

## A.6 – Différenciation et maturation du lymphocyte B [2]

Un état de différenciation de lymphocyte, qui se déroule dans la moelle osseuse, est lié à cette étape de réarrangements géniques.

A l'état de cellule souche hématopoïétique se déroule le premier réarrangement (rapprochement de Dh et Jh) de la chaîne lourde, expliqué précédemment, donnant naissance à une cellule pro-B.

Puis le deuxième rapprochement permet d'obtenir un lymphocyte pré-B. A ce stade, une chaîne lourde mu peut être exprimée et est retrouvée dans le cytoplasme et à la surface du lymphocyte pré-B après s'être associée à un substitut de chaîne légère. Cette association est primordiale pour engager la survie, la prolifération et le réarrangement de la chaîne légère. Une IgM complète exprimable permet au lymphocyte de passer au stade de lymphocyte B immature.

Les étapes de maturation se déroulent donc de la façon suivante :

La cellule pro-B précoce, avant tout réarrangement, correspond à l'expression de protéines de surface : CD45R, CD19, CD38. (Les différents CD et leur rôle sont résumés en annexe 1). Puis la phase tardive correspond au premier réarrangement génique et l'expression de récepteurs à l'interleukine 7. (Les différentes interleukines et leur rôle sont précisés en annexe 2).

Au stade de la cellule pré-B s'opèrent le deuxième réarrangement et l'expression d'une chaîne lourde mu associée à des chaînes légères. Ce stade s'accompagne aussi de l'expression du marqueur CD20.

Le stade de lymphocyte immature correspond à la présentation d'une IgM à sa surface et à l'expression du marqueur CD21.

Au cours de ces phases, la présence de cellules stromales non –lymphoïdes, qui apportent des facteurs nécessaires à la différenciation comme l'interleukine 7, est indispensable.

Les lymphocytes immatures quittent alors la moelle osseuse pour gagner la rate par la circulation périphérique.

L'activation se fait ensuite grâce à une interaction entre récepteurs et antigène. Celle-ci dépend de deux types de signaux : l'un par la stimulation du récepteur par son antigène et l'autre par les molécules CD19 et CD21 de la cellule présentatrice de l'antigène.

Un récepteur à antigène est constitué d'une immunoglobuline de surface qui possède un élément de transduction du signal et qui est associée à une séquence ITAM.

Cette séquence, une fois phosphorylée (par des tyrosine kinases), va permettre à des kinases cytoplasmiques d'être phosphorylées à leur tour et donc d'être activées. Leurs cibles enzymatiques sont la phospholipase C, les protéines de la voie Ras et la phosphatidylinositol-3 kinase. La phospholipase activée scinde le phosphatidylinositol en Inositol triphosphate et diacylglycérol. D'un côté l'IP3 libère le calcium des réserves, qui peut ainsi être utilisé par des enzymes nécessitantes comme la calcineurine. De l'autre côté, le DAG active la protéine kinase de type C. Toutes ces enzymes activées agissent ensuite au niveau des facteurs de transcription de l'ADN tel NF- $\kappa$ B ou NFAT-1 pour construire la réponse immunitaire.

## **A.7 – Capacité des lymphocytes B à produire des immunoglobulines [2]**

Il existe deux situations possibles : soit les lymphocytes B agissent de manière autonome pour produire les immunoglobulines (qui sont alors principalement des IgM), soit une coopération avec les lymphocytes T est nécessaire. La situation dépend de la structure de l'antigène (les antigènes thymo-indépendants sont de grande taille).

La coopération nécessite plusieurs étapes au niveau moléculaire.

Tout d'abord, il y a internalisation de l'antigène grâce à l'immunoglobuline de surface. Celui-ci est ensuite dégradé en peptides puis présenté aux lymphocytes T par l'intermédiaire du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) à la surface du lymphocyte B.

Le CMH est exprimé grâce aux signaux induits par la fixation de l'antigène sur son récepteur. Il permet la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T.

D'autres signaux ont permis l'expression de molécules d'adhésion LFA-1/ICAM-1 et des molécules B7-2. Les premières renforcent les conjugués qui vont se former entre les deux familles de lymphocytes, et les secondes favorisent l'interaction avec le CD28 exprimé sur le lymphocyte T. Une fois les conjugués cellulaires stables entre lymphocyte B et T, des cytokines et des récepteurs de membrane comme le ligand de CD40 sont produits par le lymphocyte T. L'interaction entre le CD40 présent sur le lymphocyte B et le ligand du CD40 porté par le lymphocyte T permet la prolifération des lymphocytes B et joue un rôle auprès des cytokines pour permettre la différenciation. Les principales cytokines nécessaires à la production d'immunoglobuline sont les interleukines IL-2, IL-4, IL-5, IL-10.

Lymphokine	Augmentation	Réduction
IL2	Ig	
IFN $\gamma$	IgG2a	IgG1, IgG2b, IgG3, IgE
IL4 (impliquée dans la commutation isotypique)	IgG1, IgE	IgG2a, IgG2b, IgG3
IL5 synergie avec IL4	IgM, IgA, IgG	
IL10	IgM, IgG, IgA	

Tableau 4 : Rôle des différentes lymphokines sur les taux d'immunoglobulines [2]

L'interleukine-2 est une cible médicamenteuse. Synthétisée principalement par les lymphocytes T, il s'agit d'un monomère de 15,5kDa représentant 133 acides aminés et possédant un pont disulfure indispensable à son activité.

Son récepteur, de haute affinité, se compose de trois chaînes polypeptidiques :

La chaîne alpha (CD25) est la seule qui soit spécifique de l'IL2. Les deux autres chaînes bêta et gamma sont présentes dans les récepteurs d'autres cytokines. Alpha et bêta servent pour la fixation de l'IL-2, bêta et gamma pour le signal que cette fixation induit. Ce récepteur à l'IL-2 est notamment présent sur la membrane des lymphocytes T et B.

## A.8 – Les lymphocytes T [7, 8]

Sachant qu'une partie de la production d'immunoglobulines par les LB dépend de l'interaction de ces derniers avec les LT, il est important d'expliquer ici la formation des lymphocytes T.

Les lymphocytes T participent à l'immunité à médiation cellulaire. Ils possèdent sur leur membrane le TCR comprenant une sous-unité de reconnaissance, une sous-unité de signalisation (CD3) et des co-récepteurs (CD4 ou CD8 qui reconnaissent respectivement les C.M.H. II et I). La formation de lymphocytes résulte d'un processus de maturation et de sélection.

Les cellules pro-thymocytes se transforment au niveau du cortex du thymus ; les thymocytes sont d'abord double négatifs : CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> puis deviennent double positifs : CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>. Une sélection positive a ensuite lieu par interaction des thymocytes avec les C.M.H. des cellules épithéliales du thymus; cette sélection signifie que le thymocyte peut poursuivre sa maturation. Suite à cette interaction le thymocyte devient simple positif : CD4<sup>+</sup> si il a interagit avec un C.M.H. de classe II, CD8<sup>+</sup> si l'interaction se fait avec un C.M.H. I. Une deuxième sélection se produit alors par mort de thymocytes ayant une forte affinité avec le C.M.H. d'un auto-antigène. Dans ce cas le thymocyte serait délétère pour l'organisme. Seuls les thymocytes ayant une faible affinité avec le C.M.H. d'un auto-antigène sont conservés. Deux catégories de LT matures sont obtenues : LT CD8<sup>+</sup> et LTCD4<sup>+</sup>.

Leur activation résulte de leur rencontre avec une cellule présentatrice d'antigènes. Les LT CD4<sup>+</sup> naïfs interagissent avec des cellules présentatrices d'anticorps porteuses de C.M.H. II. Ces signaux seront développés plus tard. Il s'agit de la mise en place de molécules d'adhérence, de l'activation du TCR par sa liaison au C.M.H. et de la liaison de molécules de co-stimulation. L'activation du TCR suite à la fixation du peptide entraîne la production de signaux nucléaires qui activent les gènes de la prolifération pour passer de la phase G0 à G1. La co-stimulation se fait elle, entre autres, par interaction du CD28 du LT avec le récepteur B7 de la cellule présentatrice d'antigènes et permet la transcription d'IL2 et de son récepteur pour passer de la phase G1 à S. Les lymphocytes ainsi activés deviennent LT helpers (LT CD4) et LT cytotoxiques (LT CD8) et peuvent exprimer de nouveaux récepteurs à cytokines et produire de nouvelles cytokines (pour les LTh).



## B – L'hypogammaglobulinémie iatrogène

### B.1 – Définition [5, 9, 10]

L'hypogammaglobulinémie est un déficit immunitaire qui correspond à un déficit en immunoglobulines dans le sang. Il existe de nombreuses causes à ce déficit, les hypogammaglobulinémies sont donc classées en hypogammaglobulinémies primaires et hypogammaglobulinémies secondaires. Parmi les étiologies des déficits immunitaires primaires se trouvent les agammaglobulinémies, le DICV, le syndrome d'hyper IgM, le déficit sélectif en IgA et le déficit en sous-classes d'IgG. Les déficits immunitaires secondaires peuvent apparaître lors des situations suivantes :

- néoplasique : Leucémie Lymphoïde Chronique, Lymphome Malin Non Hodgkinien, myélome multiple
- infectieuse : V.I.H., E.B.V., C.M.V., toxoplasmose, rubéole, certaines parasitoses
- pathologies avec fuite rénale ou hyper-catabolisme d'immunoglobulines
- médicamenteuse.

Un déficit en immunoglobulines peut avoir de multiples origines. Certaines sont dues à un arrêt de la différenciation lymphocytaire qui provoque une absence en lymphocyte B matures dans le sang. D'autres sont liés à des lymphocytes B circulants non- fonctionnels. Ceci résulte d'une défaillance intrinsèque au lymphocyte B ou d'une anomalie dans l'immunité cellulaire T, les lymphocytes T étant essentiels à l'immunité humorale.

### B.2 – Diagnostic

#### B.2.a - Clinique [5]

Ce sont des épisodes infectieux fréquents ou à manifestation anormale qui évoquent un déficit immunitaire, sans qu'il n'y ait de recommandations sur la liste exacte de ces signes. Ces infections sont majoritairement dues à des germes pyogènes ou extra-cellulaires, situés au niveau des sphères O.R.L., respiratoire ou digestive.

### *B.2.b – Examen biologique : dosage des immunoglobulines au laboratoire d'immunologie et allergologie du C.H.U. d'Angers [5]*

Après l'évocation clinique d'un déficit immunitaire, il est nécessaire d'approfondir la recherche par des dosages d'immunoglobulines.

Le dosage pondéral des classes d'immunoglobulines est d'avantage réalisé par néphélémétrie (utilisée au laboratoire d'immunologie et d'allergologie du C.H.U. d'Angers) que par immunodiffusion radiale.

Ce dosage s'accompagne très souvent d'une numération formule sanguine qui permet de révéler les anomalies cellulaires, utile dans ce cas particulièrement s'il y a une lymphopénie. Le phénotypage lymphocytaire peut aussi être réalisé. Il permet une analyse quantitative des lymphocytes circulants.

#### *B.2.b.1 – Principe de la néphélémétrie*

La néphélémétrie est une évaluation quantitative d'un produit (ici les immunoglobulines) par réaction immunochimique. Chaque dosage est réalisé avec un réactif propre pour chaque type d'immunoglobulines.

Le principe est la mesure de la lumière (émise par une diode) dispersée sur les complexes antigène-anticorps dans un liquide biologique, complexes formés avec un réactif antisérum correspondant. En effet il y a proportionnalité entre la quantité de complexe et l'intensité de la lumière diffusée. De plus celle-ci est renforcée par la présence de particules de latex dans les réactifs, permettant une mesure de faible quantité d'immunoglobulines.

Il existe donc une courbe de calibration obtenue avec des échantillons à différentes concentrations d'antigènes qui donnent une intensité de lumière diffusée propre à chaque concentration.

La lumière émise est dispersée par les complexes. Il existe cependant deux types de dispersion qui diffèrent en fonction du rapport constitué de la taille du complexe et de la longueur d'onde du rayon émis.

La dispersion de Rayleigh a lieu lorsque le diamètre du complexe est plus petit comparé à la longueur d'onde. Il s'agit d'une dispersion où la lumière est répartie symétriquement de tous les côtés, le rendement de lumière mesurée est donc faible (cf figure Annexe 3). C'est pourquoi il faut utiliser de préférence la dispersion Mie qui se produit lorsque le rapport est inversé : le diamètre du complexe est comparativement plus grand que la longueur d'onde (cf figure Annexe 3).

La lumière émise possède une longueur d'onde de 840 nm. Elle va frapper la cuvette contenant la solution avec les complexes, puis est diffusée sur les complexes avant de ressortir de la cuvette afin d'être mesurée. Elle est au préalable focalisée par un système de lentille. Il faut ensuite soustraire le rayon primaire constitué de la lumière qui n'a pas été dispersée grâce à un diaphragme. La détection des rayons se fait alors par une diode hybride qui capte les rayons dispersés dans un angle solide entre 13 et 24 degrés. L'intensité de lumière diffusée est ensuite transformée en signal électrique. Celui-ci est alors comparé aux courbes de calibrations.

Il s'agit de courbes de type Heidelberger-Kendall. Elles donnent la quantité d'antigènes présents dans le liquide biologique par rapport au signal électrique pour un réactif donné à une concentration donnée.

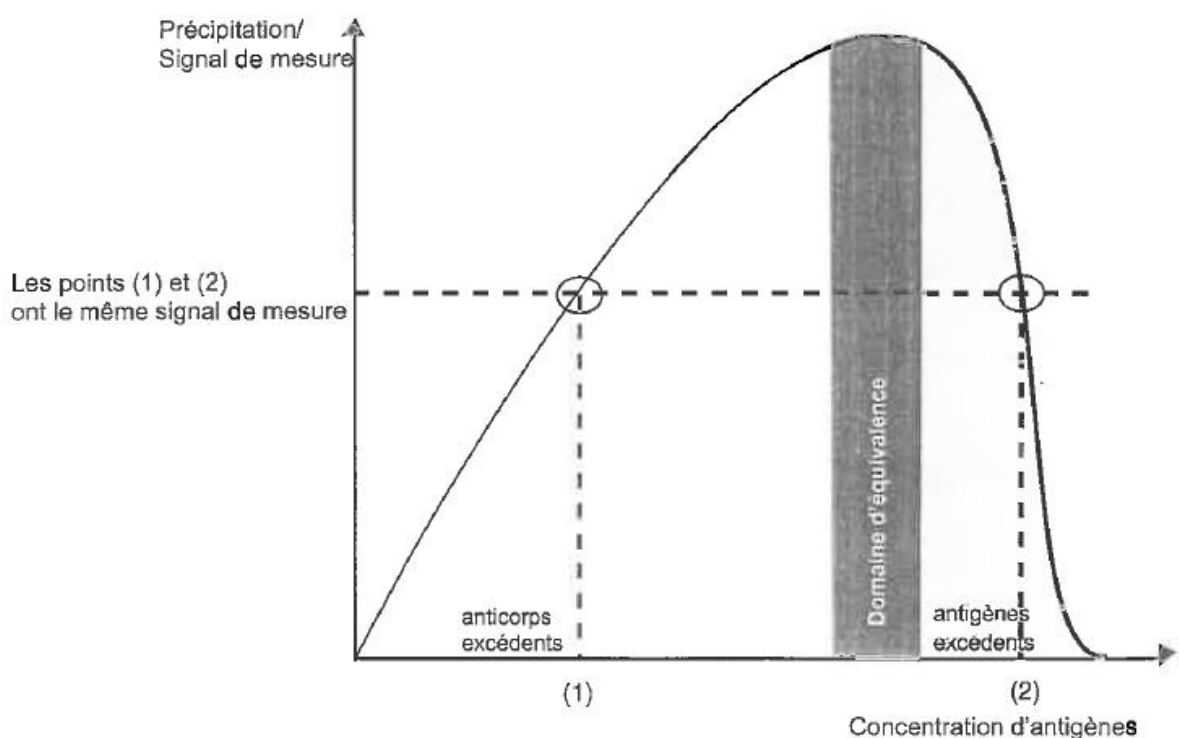


Figure 6 : Courbe de Heidelberger-Kendall [Annexe 3]

Ce type de courbe présente trois domaines :

1. Le premier domaine correspond à un excédent d'anticorps (réactif), chaque antigène est donc obligatoirement lié pour former un complexe. C'est dans cette zone qu'il y a proportionnalité entre la quantité d'antigènes et le signal. En effet, plus il y a de complexes formés, plus la solubilité de la solution diminue
2. Le domaine d'équivalence qui correspond à un équilibre entre quantité d'antigènes et anticorps donc la plus forte concentration de complexe. La solubilité de la solution est minimale
3. Le dernier domaine avec excédent d'antigènes se manifeste par une augmentation rapide de la solubilité du fait de l'augmentation de la proportion d'antigènes libres. La courbe possède donc sur ce domaine un très faible coefficient directeur.

On peut donc obtenir la concentration dans le premier et le dernier domaine. Cependant l'optimisation du système permet de ne pas avoir la formation du dernier domaine et donc de n'utiliser que le premier domaine pour un résultat plus précis du fait de l'allure de la courbe. Chaque échantillon à analyser est dilué jusqu'à obtenir une concentration interprétable avec la courbe étalon.

#### B.2.b.2 – Réactifs utilisés au laboratoire d'immunologie et d'allergologie d'Angers

Les réactifs utilisés sont les « N Antisérums anti-immunoglobulines humaines (IgG, IgA et IgM) » pour le dosage de ces trois immunoglobulines humaines dans le sérum, le plasma hépariné ou sur EDTA ou les urines et le LCR. Ces réactifs sont obtenus par immunisation de lapins avec les immunoglobulines humaines hautement purifiées. Avec ces réactifs, il est utilisé une méthode VLintegral sur des échantillons de sérum à doser dilués au 1/400 pour les IgG et 1/20 pour les IgM et IgA. Il convient de faire attention en cas d'immunoglobuline monoclonale qui peut engendrer un résultat faussement bas. Les domaines de références sont : 7,0 à 16,0 g/L pour les IgG, 0,7 à 4,0 g/L pour les IgA et 0,4 à 2,4 g/L pour les IgM.

### B.2.c – L'hypothèse médicamenteuse

Si l'hypogammaglobulinémie est confirmée, il faut se poser la question d'un déficit immunitaire secondaire, en particulier l'hypothèse iatrogène. Les principaux médicaments pouvant porter la responsabilité de l'hypogammaglobulinémie sont cités dans le tableau ci-dessus, avec la fréquence d'hypogammaglobulinémie provoquée par ces traitements.

Fréquent	Assez fréquent	Rare
Cyclophosphamide (Endoxan <sup>®</sup> )	Carbamazépine (Tégréol <sup>®</sup> )	Valproate de sodium (Dépakine <sup>®</sup> )
Corticoïdes	Phénytoïne (Di-hydan <sup>®</sup> , Dilantin <sup>®</sup> )	Levetiracetam (Keppra <sup>®</sup> )
Rituximab (Mabthera <sup>®</sup> )	Sulfasalazine (Salazopyrine <sup>®</sup> )	Clonazepam (Rivotril <sup>®</sup> )
Imatinib (Glivec <sup>®</sup> )	Sels d'or	Phénobarbital (Gardénal <sup>®</sup> )
	D-pénicillamine (Trolovol <sup>®</sup> )	Acide acétylsalicylique (Aspirine <sup>®</sup> )
		Azathioprine (Imurel <sup>®</sup> )
		Ciclosporine (Neoral <sup>®</sup> , Sandimmun <sup>®</sup> )
		Captopril (Lopril <sup>®</sup> )
		Thyroxine (Lévothyrox <sup>®</sup> , L- thyroxine <sup>®</sup> )
		Chlopromazine (Largactil <sup>®</sup> )

Tableau 5 : Principaux médicaments hypogammaglobulinémiants [11]

Si l'hypothèse iatrogène est retenue comme étant la cause de l'hypogammaglobulinémie, il est nécessaire de faire une enquête de pharmacovigilance pour juger de l'imputabilité de la molécule.

### **B. 3 - Manifestations cliniques [5]**

Les déficits humoraux se manifestent par des infections, qui sont souvent à l'origine du diagnostic. Des conséquences cliniques d'ordre lésion inflammatoire chronique ou diarrhées sont aussi retrouvées. Cependant les hypogammaglobulinémies provoquées par des traitements médicamenteux sont rarement responsables d'infections et lorsque celles-ci ont lieu, une neutropénie est le plus souvent retrouvée en parallèle.

### **B.4 – Thérapeutiques [5]**

Il existe une prévention pour les complications infectieuses : la substitution par des immunoglobulines polyvalentes sous forme d'injection. Seuls les patients déficitaires en IgG peuvent en bénéficier.

Un traitement antibioprophylactique peut aussi être utilisé en prévention, ou une antibiothérapie en curatif.

## **C – Les immunosuppresseurs : pourvoyeur d'hypogammaglobulinémies ?**

Les immunosuppresseurs sont responsables d'hypogammaglobulinémies de manière fréquente pour les corticoïdes et rare pour d'autres immunosuppresseurs (cf tableau 11).

Cet effet secondaire n'est pas toujours corrélé à une expression clinique, d'où une absence de recherche de leur mécanisme pour certaines molécules. Il faut aussi penser qu'une baisse d'Ig dans une sous-classe d'Ig peut être masquée par la compensation d'une autre sous-classe d'Ig.

Il n'existe pas de mécanisme commun à toutes les molécules hypogammaglobulinémiantes, mais chacune d'elle agit différemment sur l'immunité pour induire une diminution de production d'immunoglobuline ou une augmentation de leur catabolisme. De même, il n'existe pas de mécanisme d'action commun à tous les immunosuppresseurs. [5, 11]

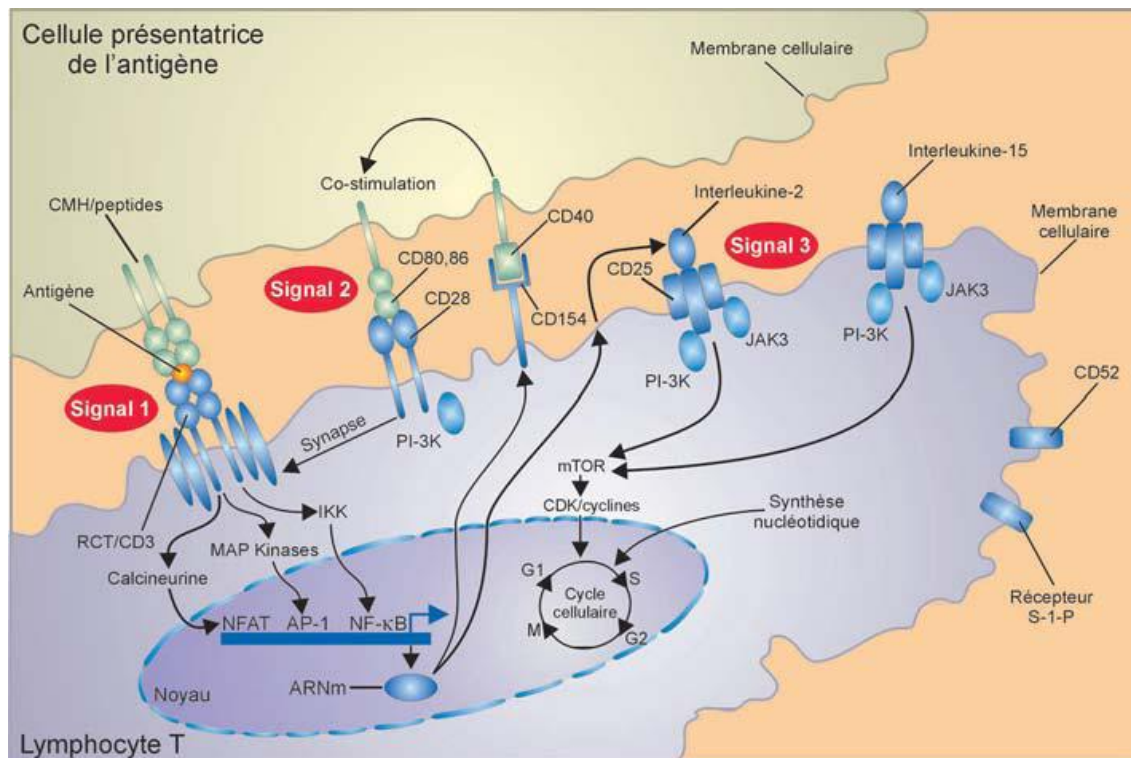
## C. 1 – Le rejet de greffe [12, 13]

Afin d'expliquer leur mécanisme d'action, il est nécessaire d'expliciter l'utilité des immunosuppresseurs en thérapeutique. Les immunosuppresseurs sont utilisés pour éviter le rejet de greffe. Les deux principaux types de rejet sont le rejet aigu et le rejet chronique.

Le rejet chronique est un mécanisme lent de réaction immunitaire du donneur contre les structures vasculaires du greffon.

Le rejet aigu est provoqué lorsque les lymphocytes T du receveur reconnaissent les antigènes du donneur, et réagissent contre le greffon en quelques jours. Dès la mise en contact du greffon avec le système vasculaire du receveur, les cellules présentatrices d'antigènes exprimeront les antigènes du donneur après une fragmentation en peptides de ceux-ci pour les associer au CMH2. Les LT vont reconnaître cette association. Ceci provoque entre autre l'activation de LT CD4 spécifiques de l'antigène puis la prolifération et la différenciation.

L'activation est une des étapes clés qui sera la cible des traitements immunosuppresseurs. Il s'agit de la signalisation induite par cette liaison entre le LT et les cellules présentatrices d'antigènes qui permet la synthèse des cytokines. Il existe trois signaux, qui sont la cible des immunosuppresseurs.



**Figure 7 : Les signaux de l'activation lymphocytaire [14]**

Légende : AP-1 : *activating protein-1* ; CDK : *cyclin-dependent kinase* ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; JAK3 : *Janus kinase 3* ; mTOR : *mammalian-target-of-rapamycin* ; NFAT : *nuclear factor of activated T cells* ; NF : *nuclear factor* ; PI-3K : *phosphoinositide-3-kinase* ; RCT : récepteur de la cellule T ; S-1-P : *sphingosine-1-phosphate*

### **C. 1. a. Le premier signal**

Suite à la présentation de l'antigène au niveau du TCR, la phospholipase C  $\gamma$  est activée, grâce au TCR et au CD3, par les tyrosine kinases : Ick et ZAP-70. Le phosphatidyl-inositol-biphosphate est alors hydrolysé pour donner les produits inositol-triphosphate et diacylglycérol. Ce dernier active la protéine-kinase C qui agit pour un même objectif que l'IP3.

En effet, celui-ci se fixe sur un de ses récepteurs cytosoliques, entraînant la libération de calcium du réticulum endoplasmique et l'ouverture de canaux calciques « CRAC ». Le calcium ainsi libéré se complexe avec la calmoduline puis à la calcineurine A. Celle-ci possède un site qui s'auto-inhibe. La calcineurine liée au complexe calcium-calmoduline permet le déplacement de l'auto-inhibition qui dévoile le « nuclear factor activated T cytosolique » phosphorylé. La déphosphorylation a alors lieu, puis le NFATc activé devient NFAT nucléaire.



D'un autre côté, le DAG libère (par intermédiaire de la protéine kinase C  $\theta$ ) le NF- $\kappa$ B de son inhibiteur pour lui permettre la migration jusqu'au noyau.

Une autre voie est activée par les tyrosine kinases, celle des mitogen-activated protéins kinases qui activent le facteur AP-1 grâce aux kinases ERK et JNK.

Les facteurs de transcription AP-1, NF- $\kappa$ B et NFATn sont donc présents au niveau du noyau, permettant la dé-répression des gènes rendant possible la synthèse des cytokines. Le CD40 ligand, l'IL2 et la chaîne alpha du récepteur à l'IL2 sont exprimés. La cellule passe alors de l'état G0 à l'état G1 nécessaire à la préparation à la mitose.

### *C. 1. b. Le deuxième signal*

Afin d'activer le lymphocyte T, il est nécessaire qu'il y ait liaison entre des molécules exprimées à la surface du lymphocyte et de la cellule présentatrice d'antigènes. Les complexes LFA-1 et ICAM-1 vont permettre la stabilisation de l'association des deux cellules. Le CD40L synthétisé à l'étape précédente permet aussi de renforcer cette liaison et donc l'expression sur les CPAG de CD80 et CD86 qui induisent le signal que donne le CD28 du lymphocyte.

Les molécules CD2 et CD28 sont celles qui vont permettre l'activation en tant que telle. S'en suit une production de cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 et du récepteur à l'IL-2 dans sa totalité (chaînes alpha, bêta et gamma associées). La fixation de l'IL-2 à son récepteur (sur le lymphocyte T) induit le troisième signal.

### *C. 1. c. Troisième signal*

Ceci provoque l'activation de tyrosine kinases qui vont provoquer une cascade d'activation enzymatique. Il existe plusieurs voies : une voie de MAP kinase, une initiée par la Janus kinase 3 (mettant en jeu les protéines STAT5) et la voie de la Janus kinase 1.

La Janus kinase 1 phosphoryle la phosphatidyl-inositol-3 phosphate kinase. Celle-ci active la

protéine kinase B qui va stimuler le cycle cellulaire et en parallèle réduire l'apoptose, modifier le métabolisme du lymphocyte et modifier la traduction des ARN messagers.

La protéine kinase B a aussi la capacité de favoriser la traduction par la phosphorylation de la mTOR kinase (mammalian target of rapamycin). En effet la mTOR phosphorylée sépare la P70S6 kinase de 4EBP1. Ce dernier peut alors être phosphorylé par la mTOR et est dissocié en un complexe de deux parties dont eIF-4E, capable de se fixer sur la coiffe ribosomale pour permettre la traduction des ARN messagers.

Puis la phase G1 passe à la phase S, qui permet au lymphocyte T de procéder à une mitose. Les protéines STAT5 de la voie de la JAK3 induisent l'expression de récepteurs aux chémokines et de molécules d'adressage nécessaires au lymphocyte pour rejoindre le tissu cible.

Les lymphocytes T peuvent alors envahir le greffon.

Cependant le rejet chronique est le résultat d'une production d'anticorps (allo-anticorps spécifiques du donneur) par les lymphocytes B. Il est donc aujourd'hui nécessaire de réfléchir sur ce problème et de chercher des immunosuppresseurs capables d'agir à la fois sur les LT mais aussi sur les LB. [15]

## C. 2 – Les différents immunosuppresseurs

Le schéma ci-dessous reprend les différentes interventions des immunosuppresseurs qui vont être détaillés ensuite, sur les signaux du rejet aigu de greffe.

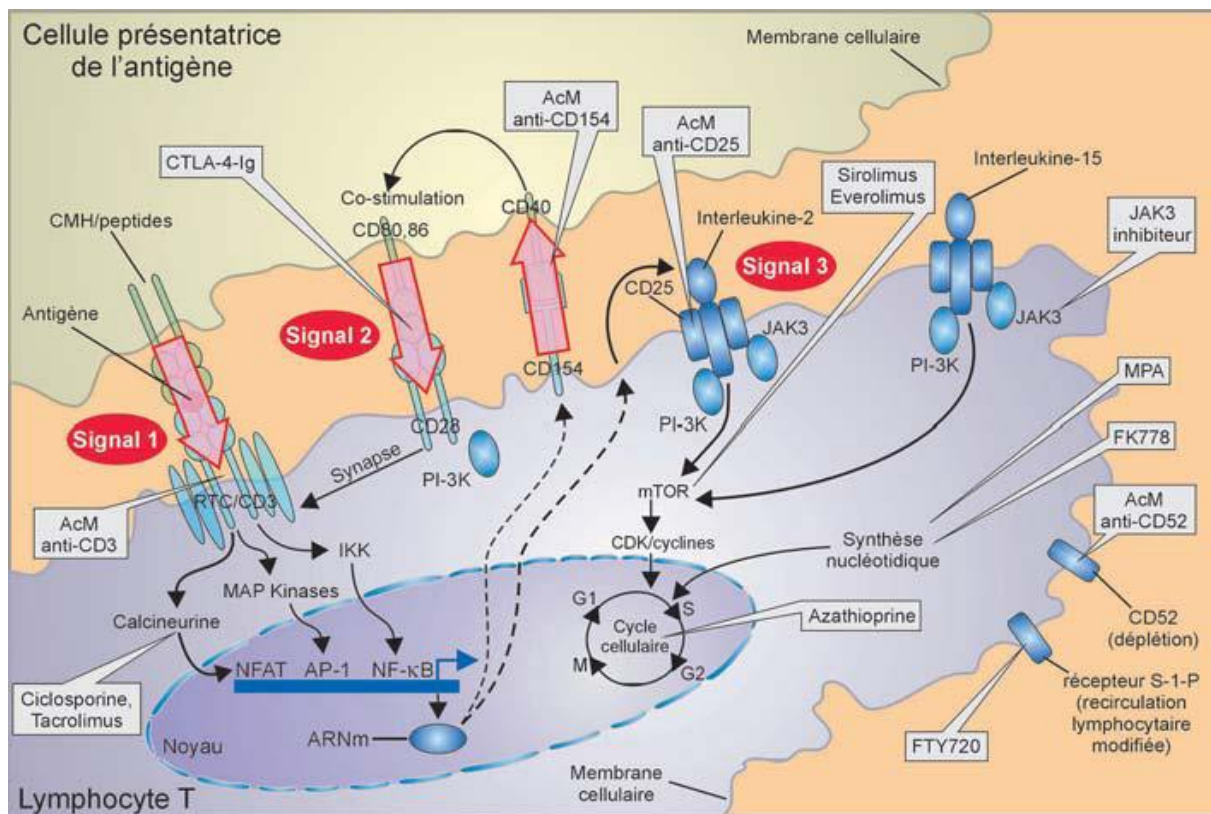


Figure 8 : Place des différents immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire [14]

Légende : AP-1 : *activating protein-1* ; CDK : *cyclin-dependent kinase* ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; JAK3 : *Janus kinase 3* ; mTOR : *mammalian-target-of-rapamycin* ; NFAT : *nuclear factor of activated T cells* ; NF : *nuclear factor* ; PI-3K : *phosphoinositide-3-kinase* ; RCT : récepteur de la cellule T ; S-1-P : *sphingosine-1-phosphate*

## C. 3 – Corticoïdes [12, 16-18]

Les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses indications, pour leurs propriétés anti-inflammatoire, analgésique, immunosuppressive par exemple. Leur utilisation fréquente a permis de mettre en évidence leurs effets secondaires et notamment leur action sur le système immunitaire au regard des infections qu'ils peuvent induire.

### C. 3. a – Mécanisme d'action moléculaire [1,19]

Les corticoïdes circulent de manières libres ou liés aux *cortisol-binding protéins* dans le sang. La forme libre est celle qui est active et va aller se lier aux récepteurs cytoplasmiques GR $\alpha$  aux glucocorticoïdes. Ce récepteur est constitué de trois domaines : N-terminal, C-terminal et une liaison à l'ADN. C'est dans le domaine C-terminal que se fixe la molécule médicamenteuse. Ceci entraîne la dissociation de deux molécules chaperonnes Hsp90. GR $\alpha$  va aller se situer au niveau du noyau, permettant l'activation ou la répression de transcription du GRE (Glucocorticoïd Responsive Element). Parmi les gènes concernés par le GRE il y a, par exemple, celui d'une protéine qui inhibe le facteur NF $\kappa$ B : il s'agit de l'I $\kappa$ B $\alpha$  dont la synthèse est augmentée en présence de glucocorticoïdes. Le complexe GR $\alpha$  interfère donc avec les facteurs NF $\kappa$ B (sous unités 65) et AP-1.

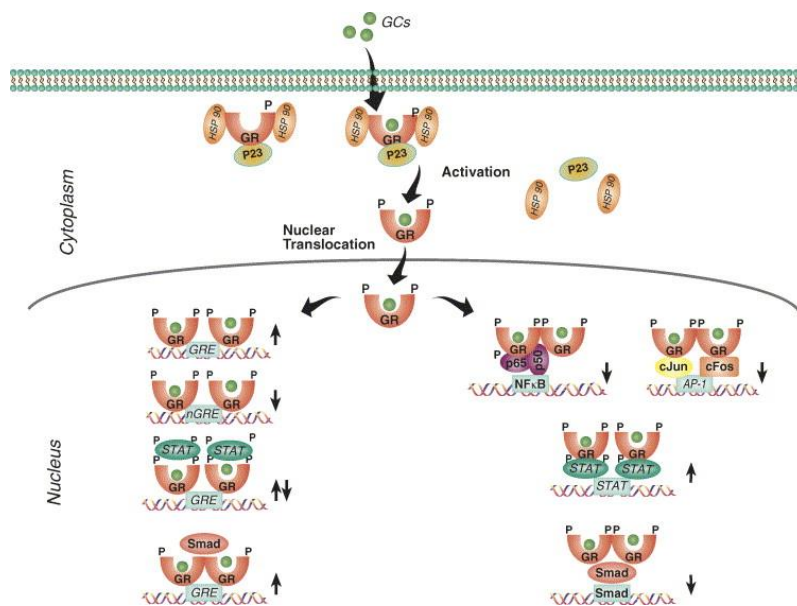


Figure 9 : Schéma de l'action moléculaire des corticoïdes [20]

En parallèle, les glucocorticoïdes pourraient désacétyler les histones qui maintiennent la configuration de la chromatine, resserrant l'ADN pour rendre plus difficile l'accès à des facteurs de transcription. Le résultat est une diminution de la synthèse de produits.

### *C. 3. b – Mécanisme d'action cellulaire et conséquences sur les immunoglobulines*

[16, 19, 21 - 24]

La cortisone, du fait de son comportement semblable à l'ACTH, joue sur l'immunité par des voies de signalisations intracellulaires. L'action des AIS sur le système immunitaire repose principalement sur l'immunité cellulaire et de façon restreinte sur l'immunité humorale. Les différents éléments du système immunitaires concernés sont :

- monocyte et macrophage : ils ont sont redirigés vers les secteurs lymphoïdes au détriment des vaisseaux et leur chimiotactisme et capacité de phagocytose sont altérés. Ils perdent une partie de leur synthèse de monoxyde d'azote et de cytokines IL1, IL 6 et TNF- $\alpha$ . De plus, leur maturation est diminuée, entraînant une diminution de leur migration au site d'infection. D'autre part l'expression du CMH de type 2 est aussi altérée.
- polynucléaire : leur quantité dans les vaisseaux augmente et leur apoptose est inhibée mais ils ne se présentent plus au site d'infection.
- cytokine : leur synthèse est diminuée du fait de l'inhibition des gènes codant les cytokines par les glucocorticoïdes. Celles touchées sont IL1, IL2, IL3, IL4, IL6, IL12, GM-CSF, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ . Par exemple il a été démontré que la dexaméthasone inhibe la production d'IL6 par des cellules mononuclées du sang périphérique stimulées par des anti-CD3 et anti-CD28, de 0,1 à 1000 ng/mL.
- lymphocyte T : comme les monocytes, les lymphocytes et particulièrement les LT CD4 diminuent dans les vaisseaux, du fait de l'orientation vers le secteur lymphoïde par les glucocorticoïdes et d'une augmentation de leur apoptose. En parallèle, les glucocorticoïdes diminuent leur activation et leur prolifération. Diminuant la réponse LTh1, ils inhibent aussi la synthèse des cytokines IL2 IFN et TNF par les LTh1 et IL1 et IL12 par les macrophages dont l'activation dépend des LTh1.

- interaction entres cellules : comme expliqué précédemment, les corticoïdes inhibent la transcription des gènes pro-inflammatoires par interaction avec le NFκB par modification de sa structure. Or la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1 est issue de la transcription de ces gènes sur lesquels est situé le facteur de transcription NFκB.
- lymphocyte B: ils sont, comme les LT, dirigés vers les secteurs lymphoïdes et l'altération de leur fonction se traduit par une baisse de production d'immunoglobulines. Ce phénomène est dû à la baisse de synthèse de cytokines IL1 à IL6 et INF nécessaire au mécanisme de production.

Une publication de 1950 constatait déjà cet effet sur les immunoglobulines [24] :

Les corticoïdes sont connus comme procédant à un hyper-catabolisme protéique. Aussi il est possible que les immunoglobulines voient leur taux décroître du fait d'un hypercatabolisme avec intervention d'hormones. Après des tests réalisés sur des animaux grâce à la radioactivité, il est trouvé un hypercatabolisme d'IgG et une décroissance de tous les types d'immunoglobulines. Cet hypercatabolisme pourrait être expliqué par une action au niveau des enzymes de dégradation ou encore au niveau du transport des immunoglobulines.

### *C. 3. c – Caractéristiques des hypogammaglobulinémies sous corticoïdes* [11]

Leur effet sur la production d'immunoglobulines a été rapporté dans de nombreux cas chez des individus suivant un traitement de corticoïdes, tant sur un court que sur un long terme. L'hypogammaglobulinémie reste modérée sous traitement par corticoïde, de l'ordre de 4-5 g/L d'Ig.

#### *C. 3. c. 1. Traitements courts* [9, 25]

Une étude avec un court traitement de 8 jours de prises ponctuelles de corticoïdes chez 21 patients asthmatiques a été menée. Les doses allaient de 20 à 250 mg/jour de prednisone en

voie orale ou intraveineuse, sans qu'aucun patient n'ait pris de molécule similaire dans les quatre mois précédant l'étude. L'observation est une diminution du taux d'IgG et d'IgA de 20% par rapport à 1% chez les témoins non traités.

La corrélation de plusieurs études montre que des traitements courts induisent une diminution des Ig totaux qui se révèle 1 à 2 semaines après le début du traitement et se prolonge même après l'arrêt du traitement.

#### C. 3. c. 2. Traitements longs [9]

Pour leur effet en traitement de longue durée, une étude montre aussi une baisse du taux d'IgG chez 12 patients parmi les 101 personnes concernées par l'étude, soit une incidence d'hypogammaglobulinémie supérieure à 10%. Celle-ci est retrouvée plus particulièrement aux doses de 5 mg/dL sur un traitement de deux ans.

Le déficit en Ig se manifeste donc tant sur traitement ponctuel qu'au long court.

#### C. 3. c. 3. Voies d'administration [26, 27]

Il existe plusieurs voies d'administration de corticoïdes. Une étude montre que l'hypogammaglobulinémie est retrouvée de façon très majoritaire chez les patients ayant une prise par voie orale par rapport à la voie inhalée. Cependant seule l'IgG est surtout concernée, les cas de panhypogammaglobulinémie étant rares. Une autre étude confirme qu'il existe bien une diminution du taux d'IgG pour les patients asthmatiques sous prednisolone à dose supérieure à 12,5 mg par jour et que celle-ci reste indépendante de la durée du traitement. Cependant aucune variation n'est observée chez les patients sous corticoïdes inhalés.

#### C. 3. c. 4. Variations en fonction des principes actifs [22,28]

Devant la diversité des corticoïdes, une étude montre qu'il existe des atteintes très variées des différents corticoïdes sur les taux sériques en immunoglobulines. C'est pourquoi les mécanismes d'action cellulaires et moléculaires des corticoïdes sur l'immunité ne sont pas encore élucidés.

Néanmoins, le potentiel *in vitro* d'inhibition de synthèse d'IgG est attribué par ordre décroissant : indométhacine, piroxicam, ibuprofène, aspirine.

#### C. 3. c. 5. Conséquences de l'hypogammaglobulinémie induite par les corticoïdes [9, 25]

Dans toutes ces études, il n'est reporté aucune conséquence clinique remarquable chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie engendrée par corticoïdes. De même, la réponse à un vaccin observée chez des enfants asthmatiques sous corticostéroïdes à haute dose est identique à celle des enfants témoins. L'hypogammaglobulinémie qu'ils présentent n'influe donc pas sur leur capacité à réagir face à une infection.

Cependant, chez des patients qui présentent certaines pathologies, la réponse peut être autre. Chez des patients sous corticoïdes ayant une dysplasie broncho-pulmonaire, 65% sont en situation d'hypogammaglobulinémie et 50% n'ont pas une réponse normale en anticorps face à la diphtérie et au tétanos. Cette étude conclue aussi sur un lien entre la dose de corticostéroïdes administrée et la durée d'état d'hypogammaglobulinémie. Celle-ci est aussi étroitement liée à la fréquence des infections chez ces patients. Cependant, une étude réalisée chez des enfants asthmatiques sous corticostéroïdes et présentant un déficit en IgG montre qu'il n'existe pas de corrélation entre la dose d'AIS reçue et la sévérité de l'hypogammaglobulinémie.

La conclusion est donc que certaines pathologies prédisposent à un risque d'hypogammaglobulinémie qui est accentué par les corticostéroïdes.



Les facteurs qui peuvent donc mener à des complications liées à une hypogammaglobulinémie sont la dose de corticostéroïdes et la présence d'une pathologie sous-jacente.

## C. 4 – Immunosuppresseurs hors corticoïdes

Il existe de nombreux types d'immunosuppresseurs possédant chacun leur site d'action et leur propre action sur l'immunité. Le tableau ci-dessous recense les différents immunosuppresseurs commercialisés en France.

Mécanismes d'action	Molécules
<u>Déplétant</u>	
-déplétant T	Anticorps polyclonaux Anti-lymphocytaires
-déplétant B	Rituximab (chimiothérapie)
<u>Inhibiteur de l'action lymphocytaire</u>	
-inhibiteur du signal 1	Anti-calcineurine : Ciclosporine, Tacrolimus
-inhibiteurs du signal 2	Belatacept, Abatacept
<u>Inhibiteur de la prolifération lymphocytaire</u>	
-inhibiteurs du signal 3	Anti-CD25, Inhibiteur de mTOR
-inhibiteur de la synthèse d'acide nucléique	
->base purique	Azathioprine, MMF
->base pyrimidique	Leflunomide
-alkylant	Cyclophosphamide (chimiothérapie)

Tableau 6 : Les différents immunosuppresseurs commercialisés en 2008 en France  
et leur mode d'action [14]

### *C. 4. a - Inhibiteur de synthèse d'IL2*

#### *C. 4. a. 1. Inhibiteur de calcineurine [1,9,13,29]*

##### C. 4. a. 1. a. Présentation

Ciclosporine et tacrolimus sont les deux molécules de cette classe d'immunosuppresseurs, agissant par diminution de production de cytokines. La ciclosporine est un décapeptide cyclique hydrophobe qui permet de stopper le cycle cellulaire des lymphocytes en phase G0 ou G1, de manière spécifique et réversible. Le tacrolimus fait partie des macrolides, du genre des lactones, et entraîne une inactivation des lymphocytes T dont découle un arrêt de la prolifération des lymphocytes B.

##### C. 4. a. 1. b. Action moléculaire

Ils interfèrent donc avec la transduction du signal d'activation par le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T. Leurs récepteurs sont des récepteurs spécifiques intracellulaires qui appartiennent à la famille des immunophilines. Il s'agit de la cyclophiline pour la ciclosporine et de FKBP12 pour le tacrolimus (le FKBP12 fixe aussi le sirolimus). Ces protéines intracellulaires sont ubiquitaires et leur domaine peptidyl-proline isomérase permet la fixation des médicaments. Une fois ces complexes formés, ils vont inhiber l'action de la calcineurine de manière non-compétitive et partielle avec l'inhibition à 50% pour le tacrolimus et 65% pour la ciclosporine. Il faut cependant noter que la ciclosporine est cinquante fois moins active que le tacrolimus.

La calcineurine est une phosphatase indispensable à l'activation du facteur de transcription NF-AT et celui-ci est totalement inactif en présence d'un inhibiteur de la calcineurine, même si l'inhibition de celle-ci est incomplète.

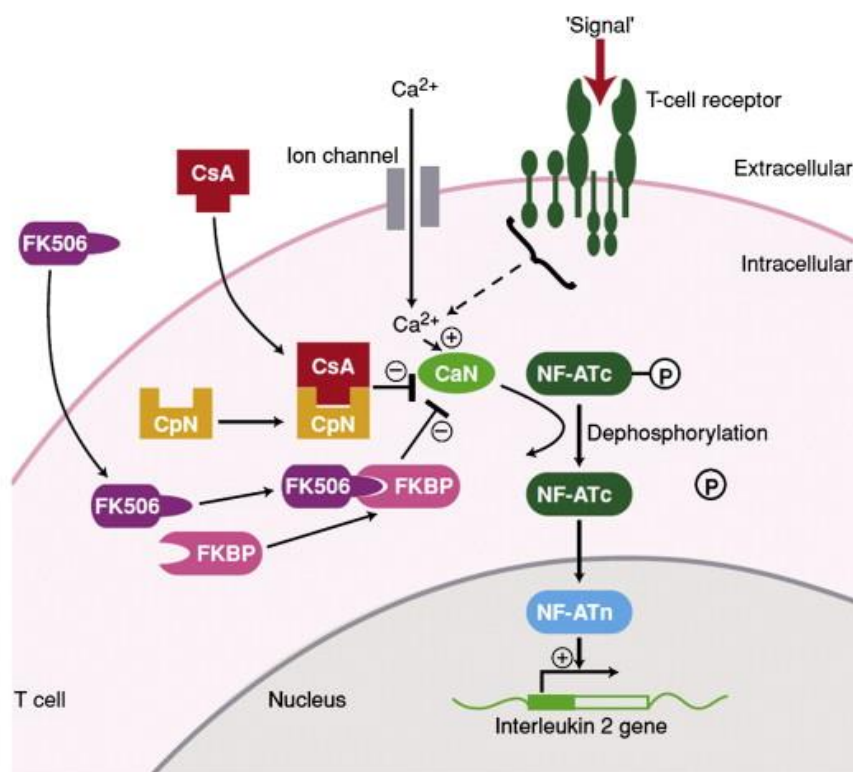


Figure 10 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (CsA) et du tacrolimus(FK506) [7]

D'autres voies de signalisation sont aussi atteintes : celles de l'activation de NF $\kappa$ B, AP-1, jun et de kinases. Ces inhibitions induisent la diminution de la transcription de nombreux gènes codants pour des cytokines, en particulier IL2 (nécessaire à la prolifération et différenciation des lymphocytes) et son récepteur, mais aussi l'IL3, l'IL4, l'IL5, l'IL6, l'IFN- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$ , le GM-CSF et le ligand CD-40L. De plus, l'IL-2 dont le gène n'est plus transcrit, voit sa sécrétion bloquée par le tacrolimus, de manière indépendante de la transcription. [30]

#### C. 4. a. 1. c. Action sur les immunoglobulines

*C. 4. a. 1. c. 1. Action sur les LB indépendamment des LT: au niveau de la différenciation du LB [31, 32]*

Pour analyser la réponse des lymphocytes B face à un facteur de différenciation en présence de tacrolimus et de ciclosporine, la production d'immunoglobulines indépendante des lymphocytes T est étudiée. Les cellules utilisées correspondaient à des lymphocytes B déjà activés mais incomplètement différenciés, stimulés par l'IL6 : agent de différenciation de lymphocyte B produit par les macrophages et LT *in vivo*. Deux types de lignées sont utilisés :

les cellules SKW6.4 qui sont des lymphocytes B dont la sécrétion d'IgM est dépendante de l'IL6, et les cellules CESS produisant de la même manière des IgG. La ciclosporine A inhibe à hauteur de 64% la production d'IgG stimulée par l'IL6 mais n'a pas d'influence sur la production d'IgM. Le tacrolimus n'inhibe ni celle d'IgG ni celle d'IgM. La déduction est que le tacrolimus n'a pas d'effet direct sur les lymphocytes B quant à leur réponse à un facteur de différenciation. La ciclosporine interagit directement dans la réponse d'un lymphocyte B face à un facteur de différenciation.

*C. 4. a. 1. c. 2. Action sur les LB indépendamment des LT : au niveau de l'apoptose des LB [33]*

Parmi les études *in vivo*, ni une action sur l'induction d'apoptose des LB ni sur leur prolifération n'a été démontrée. Seule une faible décroissance de LB1a et LB1b a été remarquée avec la ciclosporine mais les anticorps anti-ABO produits par les LB1a ne sont pas pour autant diminués. Pour sa part le tacrolimus provoque une diminution de LB1a mais une augmentation de LB1b.

Tous ces résultats concourent à montrer que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes B a aussi une part d'activité sans l'intermédiaire des lymphocytes T.

*C. 4. a. 1. c. 3. Action sur les LT [34]*

*In vitro* leur action sur les lymphocytes T a été étudiée afin de savoir si leur seule action sur les LT est suffisante pour expliquer la majorité de l'inhibition de la production d'Ig par les LB. Les lignées cellulaires utilisées sont des PMBC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) qui sont ensuite sélectionnées en LB ou LT CD4+. De manière globale ciclosporine et tacrolimus engendrent une inhibition de leur prolifération (et légèrement de leur activation par la ciclosporine) qui ne peuvent donc plus activer les lymphocytes B. Quant à l'activation de fonction des lymphocytes T *helpers*, elle est inhibée par les deux molécules mais de manière différente car ce ne sont pas les mêmes marqueurs de différenciation (CD) qui sont retrouvés à la surface des lymphocytes.

En parallèle, toutes les cytokines voient leur production inhibée par les inhibiteurs de calcineurine, toutefois pas de manière significative pour l'IL5 par le tacrolimus et l'IL4, IL5 et IL10 pour la ciclosporine. De même, l'expression du CD40L à la surface du LT est inhibée de manière significative par le tacrolimus mais pas par la ciclosporine. L'inverse se produit pour le co-simulateur CD278 qui est inhibé de manière beaucoup plus forte par la ciclosporine. Le taux d'IL2 produit par les lymphocytes T est fortement affecté par les deux molécules.

Il résulte de cet effet sur les cytokines une absence de signal de différenciation nécessaire aux lymphocytes B, entraînant un manque de signaux d'activation et de *switch* de classe.

De plus, l'inhibition des LT, activant les LB, par les inhibiteurs de calcineurine paraît suffisante pour inhiber la production d'immunoglobulines.

Après avoir regardé l'action des inhibiteurs de calcineurine indépendamment sur les LB et les LT, il est intéressant d'observer leur action sur l'interaction entre ces deux types de lymphocytes.

#### *C. 4. a. 1. c. 4. Action sur l'interaction entre LT et LB: l'activation des LB [2, 31, 34 - 36]*

Une étude analyse les effets *in vitro* de médicaments sur la production d'immunoglobulines dépendante des LT. Ceci correspond à l'activation des LB suite à un contact avec un antigène thymodépendant, phénomène présent de manière physiologique. Les cellules utilisées sont des cellules mononuclées du sang périphérique stimulées par l'agent mitogénique PokeWeed Mitogen. Cet agent est une lectine permettant, uniquement en présence de lymphocytes T, la stimulation des lymphocytes B dans leur activité de production d'Ig.

L'expérience rapporte que le tacrolimus est un inhibiteur de production d'immunoglobulines dépendante des LT par ces cellules stimulées par le PWM. L'inhibition est moins importante avec la ciclosporine.

*C. 4. a. 1. c. 5. Action sur l'interaction entre LT et LB : action sur la différenciation des LB dépendante de l'IL 6 (produite par les LT) [32,37]*

Comme rapporté ci-dessus (cf paragraphe C. 4. a. 1. c. 1.), le tacrolimus n'agit pas directement sur les lymphocytes B quant à leur réponse à un facteur de différenciation, contrairement à la ciclosporine. Cependant, *in vitro*, le tacrolimus inhibe fortement la production d'IL6 par des PMBC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) suite à leur rencontre avec des anticorps (anti-CD3 et CD28). La ciclosporine agit de la même façon mais de manière 100 fois moins puissante. Le tacrolimus empêche donc la formation de l'IL6, nécessaire à la différenciation des lymphocytes B.

Au sujet de l'action des inhibiteurs de calcineurine au niveau de la différenciation des lymphocytes B : la ciclosporine inhibe de manière directe le lymphocyte dans sa production d'immunoglobulines. Ceci a lieu préférentiellement au niveau de sa différenciation (réaction à l'IL6). Le tacrolimus porte son action sur les lymphocytes B indirectement sur la différenciation en inhibant de la production d'un des signaux de différenciation (IL6). Il en résulte une inhibition globalement relativement semblable par les deux inhibiteurs de calcineurine de la production d'immunoglobulines.

Ciclosporine et tacrolimus empêchent le passage du lymphocyte B en cours d'activation en cellules sécrétrices d'anticorps avec une action 100 fois plus forte pour le tacrolimus.

*C. 4. a. 1. c. 6. Action sur les immunoglobulines à proprement dit grâce à la cyclophiline [38, 40]*

Au niveau des effets uniquement sur les immunoglobulines par la ciclosporine, *in vitro* il y a une inhibition de l'expression d'IgG et de leur sécrétion, de manière dépendante du temps et de la dose. Il a été étudié la production d'IgG2b par des cellules MF20 (cellules murines hybrides) de manière indépendante des LT. L'expression n'est pas bloquée au niveau de la transcription mais en post-traductionnel. En effet, en post-traductionnel, les IgG sont sécrétés par les lymphocytes B grâce à des enzymes et protéines chaperonnes du réticulum endoplasmique (cf partie C. 4. a. 1. a). La cyclophiline est une de celles-ci : elle se lie aux IgG durant la biosynthèse de ces derniers et grâce à son domaine PPIase (peptidyl-prolyl cis-

trans isomérase), permet des modifications de la conformation des protéines. Or la ciclosporine augmente le taux de cyclophiline B extracellulaire et est elle-même liée à la cyclophiline. La ciclosporine supprime ainsi toute action de la cyclophiline sur la conformation de l'IgG. L'action d'hypo-IgG est donc due en partie à l'effet de la ciclosporine sur la cyclophiline B.

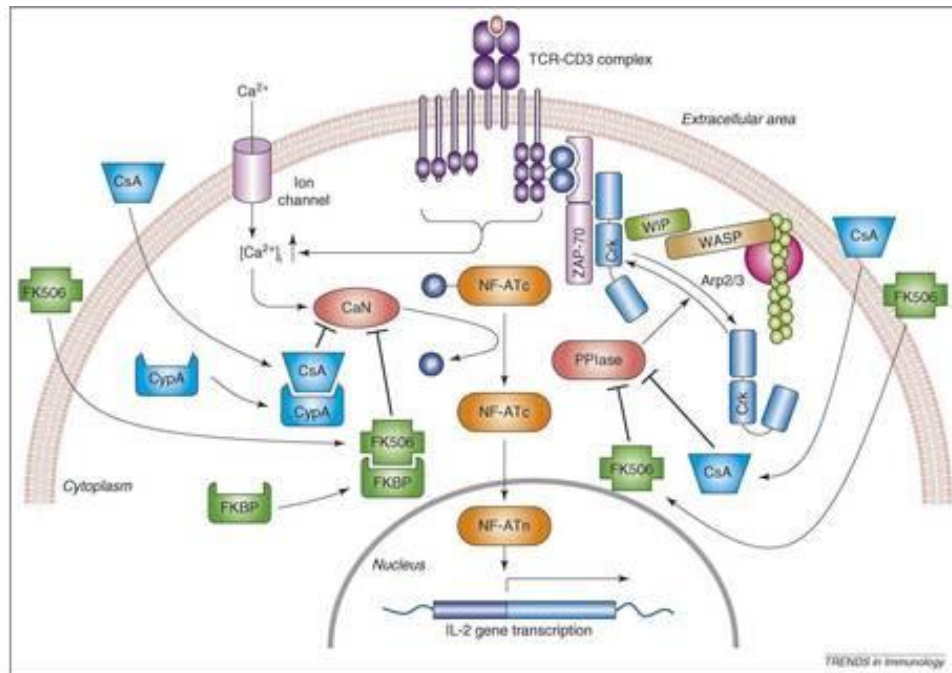


Figure 11 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (CsA) et du tacrolimus (FK506) avec la cyclophiline [39]

En parallèle, la ciclosporine, en mobilisant la cyclophiline hors du réticulum endoplasmique, engendre l'interruption des complexes protéiques se formant dans le réticulum. Il s'agit d'un stress réticulo-endoplasmique de manière dose-dépendante. La protéine membranaire Homocysteine-induced ER (réticulum endoplasmique) est connue comme étant une protéine produite de manière importante en cas de stress réticulo-endoplasmique : elle permet le maintien d'une homéostasie du calcium intra-réticuloplasmique ainsi que la fonction mitochondriale des cellules neuronales. Cette protéine intervient ainsi dans le mécanisme de dégradation intracellulaire des protéines nommées ERAD (endoplasmic reticulum associated protein degradation) par formation d'un complexe. Ce mécanisme permet de maintenir un état normal de la cellule en cas de stress. L'expression de HERP étant augmentée en présence de ciclosporine, les IgG sont dégradées de manière proportionnelle. La ciclosporine dégrade donc aussi les IgG.



La modulation du taux d'immunoglobulines par les inhibiteurs de calcineurine est présente par différents mécanismes.

#### C. 4. a. 1. d. Cinétique de décroissance des taux d'immunoglobulines *in vitro* [41]

*In vitro*, une étude sur des souris s'est intéressée à l'effet de la ciclosporine sur la réponse lymphocytaire B (IgM spécifique et IgM non-spécifiques) face à la bactérie *Nocardia brasiliensis* (pathogène intra-cellulaire dont la protection efficace pour l'organisme sont les IgM). Il s'agit de souris BALB/c traitées pendant 40 jours par immunosuppresseurs à partir du jour suivant l'injection de la suspension bactérienne. La décroissance d'IgM totaux par la ciclosporine A, après immunisation et présence de la molécule, se fait de manière relativement linéaire pendant 30 jours jusqu'à un taux très faible. Une diminution des LB 1 (produisant des IgM non spécifiques) est corrélée aux taux décroissants d'IgM non – spécifiques. Cependant les IgM spécifiques ne sont diminuées, tout comme le nombre des lymphocytes les produisant (LB) contrairement au IgG spécifiques (ne permettant pas de protection) qui le sont de manière significative au bout de 30 jours.

#### C. 4. a. 1. e. Cinétique de décroissance des taux d'immunoglobulines *in vivo* [42]

*In vivo*, les réponses humorales et cellulaires ont été recherchées chez des patients greffés rénaux sous différents protocoles immunosuppresseurs. De nos jours les patients greffés sont soumis à des bi-thérapies ou tri-thérapies; la ciclosporine n'est donc pas donnée seule. Dans cette étude la ciclosporine est associée à de la prednisone (10 mg per os) et la ciclosporine est administrée sous la forme Néoral® pour atteindre une concentration sanguine de 150 ng/mL. L'association de prednisone et ciclosporine A ne semble pas modifier, par rapport à un groupe témoin, ni la prolifération des lymphocytes ni le taux d'IgG anti-hémocyanine de patelle suite à l'administration 14 jours plus tôt de l'antigène hémocyanine de patelle (les patients sont naïfs à cet antigène). Il faut ajouter qu'en parallèle de l'étude *in vivo*, la même étude est menée *in vitro* avec des cellules PBMC, ne donnant pas non plus de modification

de la prolifération lymphocytaire. Quant à la réponse humorale à un antigène déjà connu, les études divergent, probablement en fonction de la spécialité administrée.

#### C. 4. a. 1. f. Réponse au vaccin [43]

La réponse à la vaccination est diminuée par la prise de ciclosporine, d'autant plus lorsqu'elle est associée au mycophenolate. Pour la vaccination contre l'influenza, 5 patients sur 16 patients sous ciclosporine ne présentent pas de titre protecteur d'IgG pour les trois antigènes de l'influenza quatre semaines après l'injection. Aucun d'eux n'a cependant développé d'infection. Cependant pour le vaccin anti-pneumococcique, huit semaines après l'injection, tous les patients sous ciclosporine ont développé un titre suffisant d'anticorps. Il faut cependant noter que les patients présentaient avant l'étude un taux de protection suffisant, soit lié à un contact antérieur avec *Streptococcus pneumoniae*, soit lié à une vaccination antérieure ; ils n'étaient donc pas naïfs à cette bactérie. Il convient donc pour les patients sous immunosuppresseurs de maintenir une vaccination, en sachant que notamment pour l'influenza, il sera nécessaire de vacciner les proches car certains patients peuvent ne pas atteindre le taux d'IgG pour une protection.

#### C. 4. a. 2. Glucocorticoïdes

Voir partie C. 3.

### ***C. 4. b - Blocage des récepteurs membranaires des lymphocytes***

#### C. 4. b. 1. Anticorps polyclonaux [1, 12, 29]

##### C. 4. b. 1. a. Présentation [44]

Ces sérums sont utilisés pour désensibiliser l'organe en vue de la transplantation. Il s'agit de sérums composés de plusieurs anticorps dirigés contre les molécules exprimées par le lymphocyte, permettant la communication intercellulaire et la migration des lymphocytes.

Les cibles sont les anticorps anti-HLA, leurs ligands CD3 CD4 et CD8 et les molécules d'adhésion. Ils peuvent également contenir des anti-CD20 (uniquement présents à la surface des LB), CD38 et CD38 et d'autres encore. Les cellules ciblées sont donc principalement les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B, les LNK, les cellules dendritiques et cellules endothéliales.

#### C. 4. b. 1. b. Action moléculaire

Une fois les traitements liés au niveau moléculaire à leur cible, le résultat est la lyse des lymphocytes avec l'aide du complément. Différents mécanismes sont impliqués : la cytotoxicité dépendante du complément, l'ADCC (Antibody-Dependent Cell mediated Cytotoxicity), l'activation induite par apoptose. L'ensemble est ensuite phagocyté par le système réticulo-endothélial. Seuls les lymphocytes sont profondément affectés.

#### C. 4. b. 1. c. Action sur les lymphocytes [44 - 46]

Malgré la lyse des LT, l'organisme parvient à rétablir leur nombre grâce à l'expansion homéostatique périphérique (HPE) et la thymopoïèse. L'HPE résulte de l'IL7 qui permet le passage de LT naïfs à LT mature ou mémoire. S'y ajoute la thymopoïèse qui est la synthèse de novo de LT naïfs.

Avec la lyse des LT, un remaniement de ceux-ci est donc ensuite observé dans les mois suivants le traitement. Plusieurs études recherchant la cinétique de ces traitements montrent *in vivo* que six mois après le traitement, les lymphocytes T mémoire sont prédominants, ainsi que les LT CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>. En effet, une étude sur la Thymoglobuline<sup>®</sup> observe sa cinétique pour optimiser son utilisation, ainsi que les modulations de LT qu'elle induit. Les 17 transplantés rénaux de l'étude bénéficient d'un traitement par mycophénolate mofétil, tacrolimus et corticostéroïdes. Aux différentes doses administrées

(1,5 mg/kg de J0 à J3 après transplantation ou 3 mg/kg à J0 et J3), le constat est le même : il est observé une décroissance franche de LT CD4, CD3 et CD8 dès la première semaine.

L'action sur les LB reste aujourd'hui expliquée uniquement par des résultats *in vitro*. En effet dans l'étude citée ci-dessus, les lymphocytes B ne sont pas affectés par le traitement jusqu'à six mois après le traitement. L'action de la thymoglobuline a été étudiée *in vitro* en recherchant son action sur l'apoptose des LB naïfs et activés. Les résultats montrent qu'il existe dans la thymoglobuline de nombreux composants contre les protéines de surface des LB, dont les fragments F(ab)2 pour 90% (appartenant à la voie du complément). Cependant lors de l'étude, si il est provoqué l'inhibition de l'apoptose, non pas par la voie du complément mais par voie de la cathepsine ou de la caspase, l'apoptose de LB diminue. La cathepsine est une protéase située dans le lysosome amenant l'autophagie de la cellule. La voie de la caspase consiste à la dégradation de protéines par catalyse avec la caspase (cytoplasmique) après un résidu aspartate, entraînant des modifications de la morphologie des LB qui conduit à l'apoptose. La thymoglobuline induit donc, *in vitro*, l'apoptose de lymphocytes B par voie de la caspase ou de la cathepsine.

Il est aussi important de noter que les LT activant les LB sont nécessaires à la production globale d'anticorps, il devrait en découler une déplétion de synthèse d'anticorps sous ces traitements.

Actuellement le mécanisme de déplétion lymphocytaire par les anticorps polyclonaux n'a pas encore été découvert dans son intégralité.

#### C. 4. b. 1. d. Cinétique de l'hypogammaglobulinémie [45 - 48]

Il faut noter que le temps de demi-vie de ces molécules est de deux à trois jours.

Une étude comparant la thymoglobuline à un autre traitement (eculizumab) renseigne sur la cinétique de déplétion lymphocytaire. A administration de 15 mg/kg de J0 à J3 de thymoglobuline, les patients (ayant aussi comme traitement du tacrolimus, solumédrol et mycofénoate mofétil) ont une moyenne de lymphocytes passant de 1280

cellules/microlitres en pré-transplantation à 305 à 1 mois. Ce taux remonte ensuite progressivement (930 après 1 an). La conclusion de l'étude suggère donc éventuellement de se tourner vers une alternative thérapeutique à la thymoglobuline comme par exemple l'eculizumab.

Pour la cinétique d'apparition de l'hypogammaglobulinémie, six enfants ayant reçu de la thymoglobuline rentrent dans une étude visant à observer l'apparition de rejet aigu de greffe et le retard de fonctionnement du greffon. La moitié d'enfants traités par thymoglobuline (3 mg/J à J0, J1, J3 et J5) présentent à 1, 3 et 6 mois une hypogammaglobulinémie (IgG 300-400 mg/dL). Cependant aucune conséquence clinique n'a été notée chez ces enfants.

#### C. 4. b. 1. e. Réponse au vaccin [49]

Sur 22 patients ayant reçu de la thymoglobuline, les paramètres liés à la vaccination antigrippale ont été recherchés en les comparant à ceux de 38 patients sous basiliximab. La réponse immunitaire chez les personnes vaccinées dans la première année après administration de l'un des deux traitements cités ci-dessus est plus faible dans le groupe sous thymoglobuline. De plus leur taux d'IgM, 16 mois après l'administration de thymoglobuline, est aussi inférieur à ceux sous basiliximab. Néanmoins ces différentes réponses du vaccin influenza chez les personnes sous thymoglobuline ne sont pas significatives.

#### C. 4. b. 2. Anticorps monoclonaux [12,13]

##### C. 4. b. 2. a. Abatacept

##### *C. 4. b. 2. a. 1. Présentation [50, 51]*

Produit par la méthode d'ADN recombinant, l'abatacept est une protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) et une partie Fc modifiée d'IgG1 humaine.

Cette protéine de fusion empêche l'interaction entre le CD28 et CD80/CD86. L'abatacept se lie au CD80/86 de la même manière que le CD28 le fait lui-même. La fraction Fc d'IgG1 dont il est composé permet d'être un récepteur soluble pour le CD80/CD86.

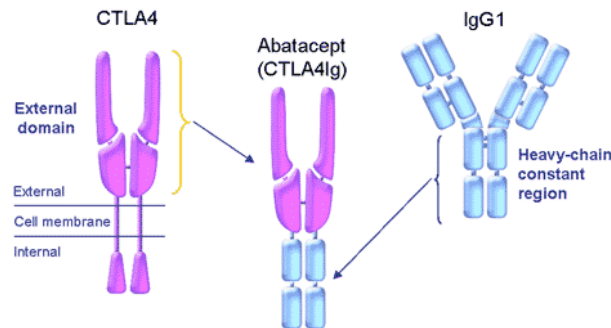


Figure 12 : Constitution de l'abatacept [52]

#### *C. 4. b. 2. a. 2. Action sur les Ig, LB et LT [53,55]*

L'abatacept se lie au CD80 et CD86. Or le CD80 permet la production, par les LB, d'IgG après signal par de l'IL4. L'abatacept apporte donc une baisse de la différenciation de LB ainsi que de l'expression de ses marqueurs CD80, CD86 et CD20.

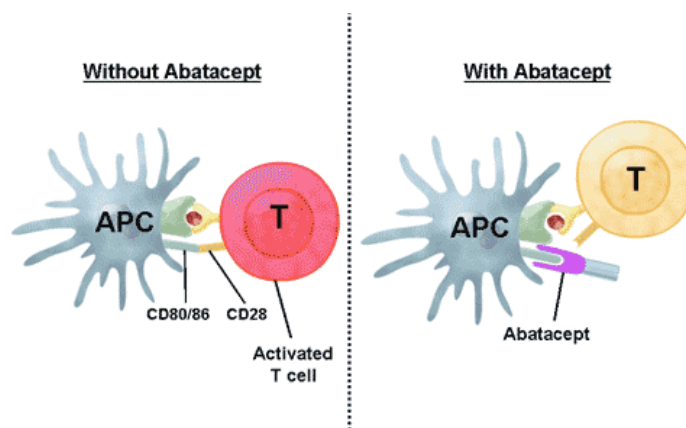


Figure 13 : Mécanisme d'action de l'abatacept [54]

Au niveau de son action sur les LT, il diminue la production d'IFN $\gamma$  ainsi que la catégorie CD28- des LT. Le CD28 est nécessaire à la production de cytokine permettant la prolifération de LT ainsi que la différenciation de LT naïfs en LT cytotoxiques. L'abatacept empêche la

production des cytokines IL2 et INF $\gamma$  par les LTh1. De plus, les LT voient leur expansion limitée. Une anergie des LT est induite par l'abatacept.

*In vivo* comme *in vitro*, il inhibe la réponse immunitaire en inhibant la prolifération de lymphocytes T et en agissant sur la réponse humorale.

#### C. 4. b. 2. b. Belatacept [13, 56]

##### *C. 4. b. 2. b. 1 Présentation*

Il s'agit d'une association entre le fragment Fc d'un IgG et la molécule CTLA-4 (CD152). Celle-ci a été ensuite modifiée afin d'obtenir une meilleur liaison à CD86 et CD80(B7).

##### *C. 4. b. 2. b. 2. Mode d'action moléculaire [45]*

Le complexe agit de manière compétitive avec le CD28 des lymphocytes, nécessaire au deuxième signal.

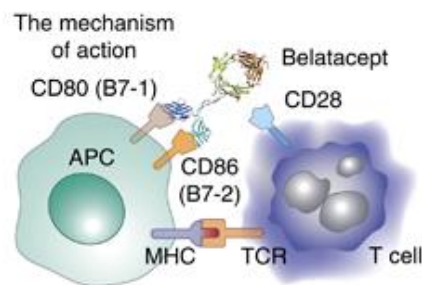


Figure 14 : Mécanisme d'action du belatacept [57]

De plus il induit une enzyme de signal négatif, l'indoléamine 2,3-dioxygénase, qui empêche la prolifération cellulaire en dégradant le tryptophane. Il a été démontré qu'en cas d'absence de ce signal B7, il est observé une totale anergie des lymphocytes T.

#### *C. 4. b. 2. b. 3. Action sur les LT et Ig [58, 59]*

*In vitro* des LT CD4 ont été stimulés par des cellules porteuses de CD80 ou CD86 puis exposés au belatacept, le constat est une inhibition de la prolifération de LT par rapport à l'abatacept de trois à dix fois plus importante. La même expérience menée sur des LT CD8 montre que seul le belatacept inhibe leur prolifération.

Une étude suit 28 patients durant 6 mois avec administration de belatacept (18 patients) à 10 mg/kg puis 5mg/kg associé au MMF et corticoides, ou ciclosporine (10 patients) associé aussi au MMF et corticoides. Au niveau des lymphocytes, leur quantité globale est identique, que les patients soient traités par belatacept ou ciclosporine. Cependant il existe une disparité parmi les différents types de lymphocytes entre les deux groupes : une diminution significative de LT CD4 pour le belatacept. Cependant les taux de lymphocytes B CD19 sont identiques aux taux de personnes sans traitement.

Le belatacept semble donc entrainer des taux de LT inférieur à ceux retrouvés avec d'autres traitements immunosupresseurs. A l'inverse, les LB ne semblent pas affectés.

*In vivo*, suite à l'injection d'un antigène à des singes, puis à l'administration de belatacept et abatacept, le taux d'anti-antigène est dosé pendant 42 jours. Avec les deux anticorps monoclonaux, ce taux diminue de manière dose-dépendante par rapport à celui de contrôle et le belatacept entraine jusqu'à 50% d'inhibition de la réponse immunitaire anti-corps.

Le traitement par belatacept interagit donc avec les LT et les Ig mais il n'est pas démontré d'interaction avec les LB.

#### C. 4. b. 2. c. Les anti-TNF $\alpha$ [60, 62 - 65]

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire, trimère possédant deux récepteurs différents. Il permet la libération de cytokines inflammatoires (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, GM-CSF) et active les facteurs d'adhésion endothéliale (ICAM-1, ...).



Plusieurs molécules appartiennent aux anti-TNF. L'infliximab est un anticorps anti-TNF chimérisé de souris et d'Homme. L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux humains contre le TNF. L'étanercept est une protéine de fusion soluble composée de la protéine p74 du récepteur au TNF et du fragment Fc d'une Ig humaine. Le certolizumab est le fragment pégylé Fab d'un anticorps anti-TNF monoclonal humanisé.

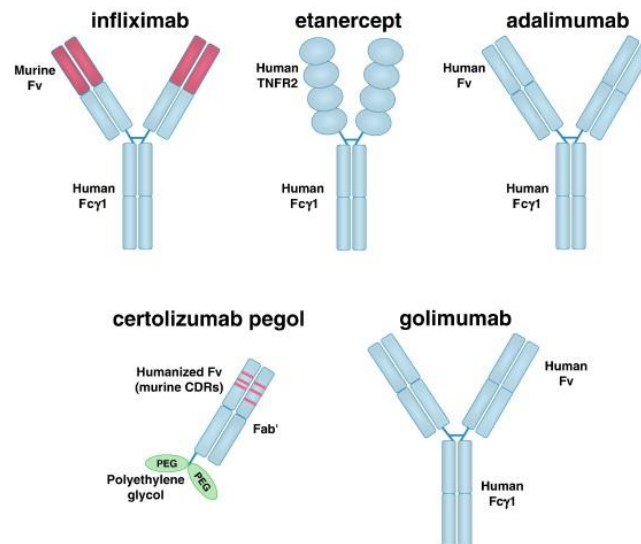


Figure 15 : Les différents anti-TNF [61]

Les anti-TNF ne semblent pas être à l'origine d'un déficit en Ig, mais à l'inverse auraient tendance à augmenter leur production. Il est d'ailleurs remarqué que l'IL2 n'est pas diminuée en cas de traitement par infliximab. La réponse vaccinale pour les patients traités par anti-TNF diffère selon les études.

#### C. 4. b. 3. Les anti-récepteurs de l'IL2 [12, 13]

Il s'agit du daclizumab et basiliximab.

##### C. 4. b. 3. a. Le récepteur à l'IL2 [66]

Le récepteur à l'IL2 est constitué de trois chaînes transmembranaires dont la chaîne  $\alpha$  (ou CD25) se trouve uniquement sur les LT activés et les chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  qui se trouvent sur les récepteurs d'autres cytokines. L'association des trois chaînes est indispensable à la

transmission du signal intracellulaire par liaison de haute affinité avec l'IL2. En effet, après liaison à l'IL2, les tyrosines des chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  sont phosphorylées pour permettre la transduction du signal pour la transcription (STAT5). De son côté, la chaîne  $\alpha$  (CD25) ne possède pas ces propriétés et son rôle serait dans la stabilisation de la liaison de l'IL2 avec son récepteur.

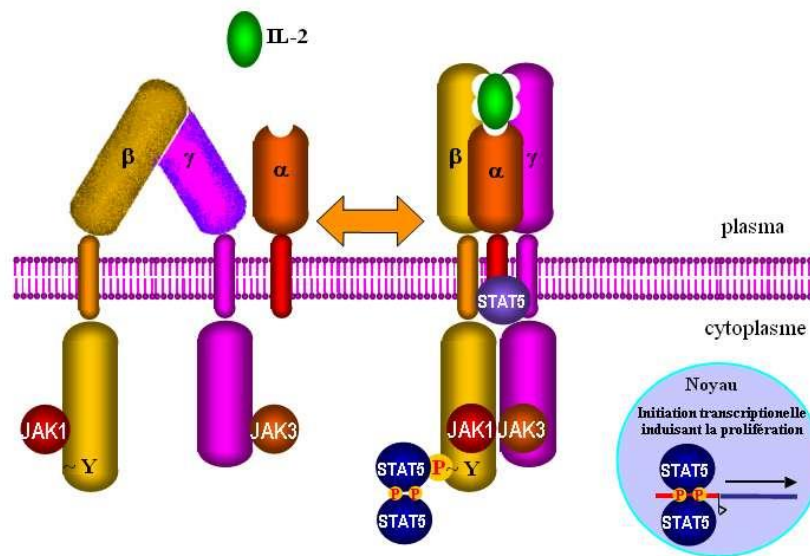


Figure 16 : La voie de l'IL2 [67]

Les anti-récepteurs de l'IL2 bloquent cette chaîne alpha, limitant ainsi la fixation de l'IL2 sur son récepteur. Cependant les deux autres chaînes sont fonctionnelles et permettent de fixer ces interleukines, l'inhibition de l'IL2 n'est donc pas totale. Les anticorps anti-récepteurs de l'IL2 n'ont donc une activité optimale que plusieurs semaines après la dernière administration.

#### C. 4. b. 3. b. Les anti-récepteurs de l'IL2 : présentation et caractères communs [49]

Ces anti-récepteurs d'IL2 sont des anticorps chimérisés ou humanisés dirigés contre le CD25 qui entre exclusivement dans la structure du récepteur à l'IL2. Dès de faibles concentrations d'anti-CD25, il est constaté l'inhibition de la prolifération des cellules lymphocytaires en présence d'IL2, et ce de manière dose-dépendante.

Même si l'action principale est donc d'empêcher la liaison de l'IL2 à son récepteur, l'anti-CD25 murin semble modifier l'expression du CD25 à la surface des lymphocytes T et créer une déplétion de lymphocytes T porteurs de CD25.

La cible principale est la chaîne alpha, mais les chaînes gamma et bêta sont aussi affectées par les anti-CD25 car il y a une diminution de la prolifération des cellules en présence d'IL7 (qui a la chaîne gamma en commun avec l'IL2) et l'IL 15 (chaîne bêta). Cependant il s'agit d'une inhibition plus faible.

#### C. 4. b. 3. c. Daclizumab [66,68]

Une étude cherche à trouver le mode d'action moléculaire du daclizumab. Pour cela des lymphocytes T humains sont soumis *in vitro* à une exposition de 20 minutes de daclizumab à la dose de 5 µg/mL. Il est montré que le daclizumab n'affecte pas la viabilité des cellules mais atténue la phosphorylation de la tyrosine induite par l'IL2 des chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  ainsi que de l'association de ces deux chaînes en présence d'IL2. Cependant dans cette étude, le pourcentage d'expression à la surface du lymphocyte T des trois chaînes du récepteur n'est pas modifié. Ceci montre ainsi l'action du daclizumab au niveau du récepteur à l'IL2, qui en l'absence de CD25 n'est pas phosphorylé et ne peut donc donner son signal. L'étude montre ainsi un blocage de l'activation du signal de transcription STAT5.

Cependant, il n'est pas indiqué si ce blocage est complet. *In vitro* en utilisant des cellules PBMC activées mises en contact avec 0,1 µg/mL de daclizumab, une étude recherche si l'inhibition du récepteur à l'IL2 est complète. Il est observé que le daclizumab affecte le nombre de cellules productrices d'IL2 (LT CD4) et d'IFN $\gamma$  (LT CD4 et CD8) en le diminuant de 40 à 50%. C'est pourquoi indirectement il inhibe la sécrétion de cytokine (l'IL5 et IFN $\gamma$ ) par les lymphocytes T et en même temps engendre une accumulation d'IL2 extracellulaire du fait du blocage de la régulation de la chaîne  $\alpha$ . Néanmoins Il s'agit donc d'un blocage incomplet. L'IL2 accumulée peut alors tout de même exercer un signal grâce aux chaînes  $\beta$  et  $\gamma$ . Lorsqu'il est ajouté des anti-IL2 ou anti-IL2R $\beta$  au daclizumab, l'inhibition de la prolifération atteint 90%. L'action du daclizumab est donc incomplète.

#### C. 4. b. 3. d. Basiliximab

##### *C. 4. b. 3. d. 1. Action sur les Ig [69]*

Le basiliximab ne semble pas avoir d'effet sur les taux d'Ig sanguin. Les lymphocytes B ne sont pas touchés par ce traitement au niveau de leur quantité.

##### *C. 4. b. 3. d. 2. Cinétique de l'action sur l'immunité [69]*

Une étude cherche à déterminer la cinétique de l'incidence immunologique du basiliximab *in vivo* auprès de 6 patients traités par basiliximab puis bénéficiant ensuite de la triple immunosuppression suivante : ciclosporine, azathioprine et corticoïdes. Dès les premières heures après les deux injections (la première injection deux heures avant transplantation, puis la seconde quatre heures après transplantation), il y a une forte chute du taux de LT CD25+ : 24 heures après la greffe, le pourcentage de LT CD25+ perd 13 points. A 7 jours, le taux perd 14,5 points par rapport au taux initial. Celui-ci n'est pas retrouvé dans les 8 semaines. Cependant les taux de lymphocytes totaux, lymphocytes B et T, suivent une allure identique à celle du groupe témoin. La conclusion de l'étude revient à le considérer le basiliximab comme capable de couvrir le patient transplanté rénal avec 6 à 8 semaines d'immunosuppression en agissant sur les LT.

##### *C. 4. b. 3. d. 3. Réponse au vaccin [49]*

Aucune différence n'est notée par rapport à un témoin pour la réponse au vaccin contre l'influenza sous basiliximab.

Malgré leur activité inhibitrice de LT, les anti-récepteurs d'IL2 ne semblent pas perturber les taux d'Ig.

### *C. 4. c - Inhibiteur de prolifération de lymphocytes*

#### *C. 4. c. 1. Inhibiteurs de mTOR (mammelin target of rapamycin) [1, 9, 13, 70]*

##### C. 4. c. 1. a. Présentation

Il s'agit des macrolides rapamycine (sirolimus) et évérolimus (dérivés de la rapamycine), dont l'action porte sur les lymphocytes activés au niveau de leur passage de la phase G1 à S. Le rôle de la rapamycine est d'empêcher la prolifération des lymphocytes activés, provoquée par l'IL-2, IL-4 et IL-6.

##### C. 4. c. 1. b. La mTOR [70]

mTOR est une sérine-thréonine kinase qui régit la croissance cellulaire notamment en agissant sur la traduction grâce à deux facteurs : la kinase S6K1 et la protéine 4E-BP1. Ainsi mTOR est au cœur de la voie de signalisation de réponse aux agents mitogènes. Cette voie ne sera pas entièrement décrite dans ce document. La protéine S6K1 permet de phosphoryler une protéine ribosomale (6S) de la sous-unité 40S. Cette sous-unité est responsable de la formation d'unités pyrimidines dont est formée une partie terminale des ARNm.

En parallèle, pour que cet ARNm soit traduit, la petite sous-unité du ribosome cité ci-dessus doit être recrutée : ce recrutement se fait grâce à un complexe protéique eIF-4F. L'une de ses composantes protéiques, eIF-4E peut interagir avec une autre protéine : 4E-BP1. Dans ce cas la traduction de l'ARNm ne peut avoir lieu, la cellule concernée reste en phase G1. Le degré de phosphorylation de 4E-BP1 donne le degré de traduction de l'ARNm.

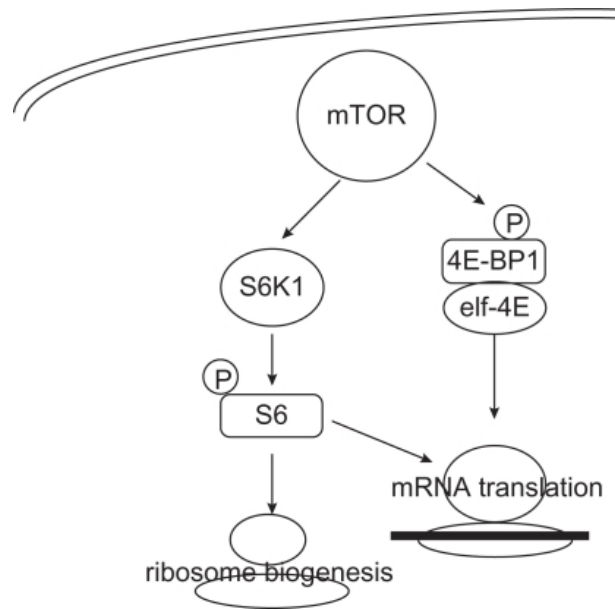


Figure 17 : Action des mTOR [71]

#### C. 4. c. 1. c. Mode d'action moléculaire

Les inhibiteurs de mTOR utilisent l'immunophiline FKBP12 afin d'inhiber mTOR. En effet la rapamycine (macrolide lipophile) complexe avec l'immunophiline FKBP12, lui-même complexe inhibiteur de croissance. Cet ensemble va ensuite se fixer au niveau du domaine *FKBP-rapamycin binding domain*, proche du site catalytique de la protéine kinase TOR. Ceci créerait alors un encombrement stérique empêchant l'activité de la kinase.

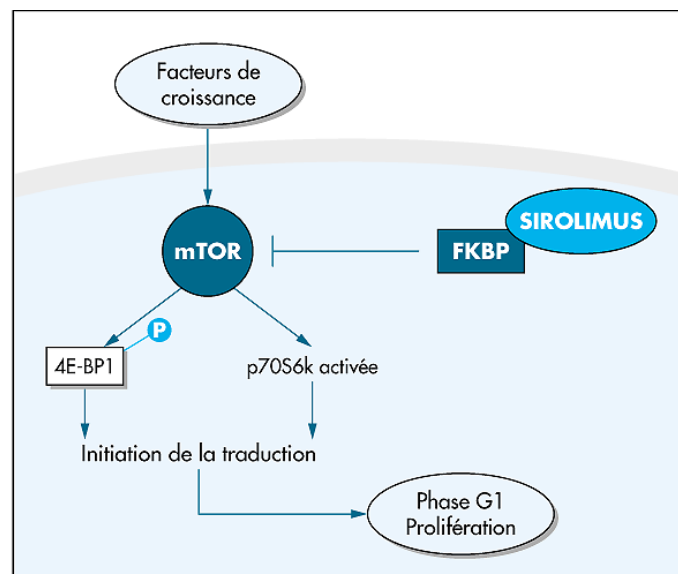


Figure 18 : Action du sirolimus [72]

La rapamycine a plus spécifiquement une action sur mTORC1, nécessaire à la régulation de la traduction (par les protéines S6K1 et 4E-BP1). La protéine S6K1 bloquée, il n'y a plus de traduction des ARNms possédant un domaine en 5' riche en polypirimidines et qui codent les ribosomes et les éléments de la traduction. Cette traduction, inhibée par la rapamycine, l'est aussi par l'intermédiaire de la phosphorylation de 4E-BP1.

Cependant mTOR possède d'autres activités sur la transcription, l'organisation du cytosquelette, l'autophagie, les protéines kinases C et la production de protéines de stress cellulaire. Ainsi les inhibiteurs de mTOR seraient responsables de la diminution d'expression de gènes anti-apoptotiques *via* le proto-oncogène Bcl-2, et de la stimulation de complexes jouant un rôle dans le cycle cellulaire (cdk4-cycline D et cdk2-cycline E).

#### C. 4. c. 1. d. Rapamycine [33, 73]

##### *C. 4. c. 1. d. 1. Action sur les Ig par les LB et LT [36, 74]*

Au niveau des lymphocytes T, la rapamycine crée une inhibition (plus légère que la ciclosporine) de l'acquisition de molécules à la surface du lymphocyte T activé : la rapamycine empêche de manière significative l'expression de CD40L par le LT et du co-stimulateur CD278. Ceci diminue l'activation des LT mais pas leur prolifération, et inhibe donc l'action des lymphocytes B activés par les CD40 des LT.

Elle agit donc directement sur la différenciation du lymphocyte B. La rapamycine possède ainsi une forte action sur la synthèse d'immunoglobulines, tant LT dépendante que LT indépendante. En effet, la rapamycine joue également sur des lymphocytes pré-activés, en présence d'IL6 et d'IL2. Cette baisse du taux d'immunoglobulines est proportionnelle à la dose, mais son effet diminue avec le temps. De plus, elle engendre une augmentation de l'apoptose des LB producteurs d'immunoglobulines de manière dose dépendante et inhibe leur prolifération.

La rapamycine inhibe également toutes les cytokines exceptée l'IL3, mais ce toujours de manière moins prononcée que la ciclosporine.

La conclusion est donc que la rapamycine en dose équivalente aux doses thérapeutiques (8ng/mL) utilisées inhibe avec une grande ampleur la production d'immunoglobulines par les lymphocytes en présence de LT.

#### *C. 4. c. 1. d. 2. Réponse au vaccin [43]*

Un certain nombre de patients, transplantés et traités par rapamycine, ne montre pas de réponse suffisante (doublement du nombre d'anticorps) à la vaccination contre l'influenza. Cependant ce pourcentage de réponse insuffisante n'atteint pas les 50%.

#### C. 4. c. 1. e. Évérolimus [75]

L'administration d'évérolimus, seul ou en association, engendre une décroissance identique de la prolifération de LB. Dans le cas où il est associé à du MPA (acide mycophénolique), la décroissance est accrue par rapport au MPA seul. L'évérolimus seul ou associé au MPA inhibe la fonction présentatrice d'antigène du LB, de manière plus forte lorsqu'il est associé. Cependant il ne possède pas d'influence sur l'apoptose des lymphocytes B. De la combinaison de ses effets sur l'immunité, il résulte que la production d'IgG est diminuée en présence d'évérolimus.

#### *C. 4. c. 2. Les anti-métabolites [1, 12, 13, 29]*

##### C. 4. c. 2. a. Présentation

L'azathioprine et l'acide mycophénolique forment la classe des anti-métabolites. Même si la cible commune de l'azathioprine et de l'acide mycophénolique est le métabolisme des bases de l'ADN, leur mode d'action est différent. De manière générale, les deux molécules ne permettent ni la mitose ni la prolifération monoclonale des lymphocytes.



#### C. 4. c. 2. b. Azathioprine

##### *C. 4. c. 2. b. 1. Mode d'action moléculaire*

L'azathioprine peut s'intercaler parmi des acides nucléiques, du fait de sa structure analogue à une base purique, l'acide inosinique. Ce sont ses métabolites actifs 6-mercaptopurine, thiomermapurine et méthyl-nitro-imidazole qui bloquent la production d'adénosine monophosphate et de guanosine monophosphate, par inhibition de la phosphoribosyl-pyrophosphate synthase.

##### *C. 4. c. 2. b. 2. Action sur les Ig [76]*

L'ADN étant altéré, les proliférations des lymphocytes, les fonctions des lymphocytes T et la synthèse d'immunoglobulines par les lymphocytes B sont touchées.

En plus de cette action sur l'ADN, l'azathioprine interagit dans le signal de stimulation donné par le CD28, indispensable à la vie du lymphocyte T : il y a donc apoptose en présence d'azathioprine.

La conséquence sur la production d'Ig est la suivante : la réponse humorale *in vivo* à un antigène montre que l'azathioprine engendre une production d'immunoglobulines de 67% de la production normale (laboratoire 1) à 94% (laboratoire 2) selon les laboratoires.

##### *C. 4. c. 2. b. 3. Cinétique de la décroissance des taux d'immunoglobulines [41]*

Concernant l'évolution des taux d'immunoglobulines lorsqu'il y a présence d'azathioprine, la décroissance d'IgM par l'azathioprine se fait de manière relativement linéaire au niveau du temps, jusqu'à 30 jours après immunisation et ajout d'azathioprine. L'azathioprine engendre aussi de très bas taux d'IgM spécifiques ainsi qu'une baisse significative du taux d'IgG spécifiques à 30 jours.

#### *C. 4. c. 2. b. 4. Réponse au vaccin [43, 77]*

Les résultats de la réponse humorale au vaccin contre *l'influenza* chez les patients sous azathioprine divergent : certaines études ne montrent aucune différence significative par rapport à des patients témoins, d'autres notent une diminution de la réponse humorale, néanmoins plus faible que sous traitement par ciclosporine.

#### C. 4. c. 2. c. Acide mycophénolique [78]

##### *C. 4. c. 2. c. 1. Présentation*

L'acide mycophénolique dont le mycophénolate mofétil est une prodrogue, possède une structure analogue à celle des purines.

##### *C. 4. c. 2. c. 2. Action moléculaire*

Il contrôle la synthèse de novo des nucléotides de la guanosine en inhibant de manière sélective, réversible et non-compétitive l'inosine monophosphate deshydrogénase. Il n'y a donc pas de GMP formé, nécessaire à la synthèse d'ADN. La prolifération des lymphocytes T et B est alors impossible, ainsi que la synthèse d'anticorps (les autres cellules utilisent d'autres voies de synthèse des purines, non-inhibées par le MMF).

##### *C. 4. c. 2. c. 3. Action sur les Ig [76, 79]*

*In vivo*, le MMF à 2mg/jour donne respectivement une production d'Ig de 17 à 50% de production normale et à 3mg/jour de 10 à 60%. Il s'agit d'une inhibition de la formation des anticorps dépendante de la dose de mycophénolate mofétil, inhibition qui est totale à la dose de 30mg/kg.

Plus spécifiquement pour les IgG, une expérience sur le rat porte sur la réponse anticorps face au virus à hémagglutinine *influenza*, sous traitement par acide mycophénolique. Les

résultats montrent une baisse significative du taux d'IgG2a, IgG2b et IgG3, et plus faiblement d'IgG1. Cependant, lorsque l'acide mycophénolique est administré après l'injection d'antigène, il est observé une augmentation de tous les isotypes d'immunoglobulines. C'est donc que l'acide mycophénolique inhibe uniquement la réponse primaire humorale et principalement les isotypes dépendant de la production de l'INF $\gamma$ . Des remarques préalables permettent d'expliquer en partie ce phénomène. En effet, il existe une action sur les cytokines, et des études *in vitro* montrent qu'après vingt-quatre heures d'action d'acide mycophénolique, seule la production de GM-CSF est réduite mais qu'après quarante-huit heures, toutes les cytokines (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, INF $\gamma$  et TNF- $\alpha$ ) voient leur production diminuée.

Les mêmes résultats sont retrouvés *in vitro* : diminution de la fréquence de production d'IgG2a par les cellules après vingt-quatre heures d'exposition à l'acide mycophénolique, et ce de manière dose-dépendante.

#### *C. 4. c. 2. c. 4. Action sur les LB [33, 73, 75]*

Le MMA inhibe de manière dose dépendante la prolifération des LB, jusqu'à 48h après que ceux-ci aient été stimulés. Cet effet sur la prolifération est d'autant plus fort lorsque le MMA est associé à l'évérolimus. Toujours de manière dose dépendante, il provoque une augmentation du nombre d'apoptoses de LB (plus particulièrement les LB1b).

Par ailleurs, le MMA seul ou associé à l'évérolimus inhibe la fonction présentatrice d'antigène du LB, plus fortement lorsqu'il est associé.

#### *C. 4. c. 2. c. 5. Action sur les LT [34, 76]*

Les LB activés par les CD40 des LT voient leur action inhibée par MMA. En effet celui-ci diminue la prolifération des LT mais pas leur activation. De plus, l'acide mycophénolique diminue l'expression de molécules d'adhésion sur le lymphocyte T (démonstré sur l'homme). Le MMA empêche de manière significative l'expression de CD40L par le LT ainsi que le co-

stimulateur CD278. Au niveau de la synthèse de cytokines, l'étude *in vitro* ne relève pas d'inhibition mais celle-ci peut exister chez certains individus.

Le MMA même à dose faible inhibe avec une grande ampleur la production d'IgG et IgM par les lymphocytes B en présence de LT.

C. 4. c. 2. c. 6. *Observation in vivo* de MMF associé à d'autres immunosuppresseurs [42, 80, 81]

Plusieurs études *in vivo* montrent bien que lorsque du MMF est ajouté au traitement, il y a une modification de l'immunité.

- Lorsqu'il y a switch d'azathioprine (1-2 mg/jour) par du MMF (1-2 g/jour), il est observé d'autant plus d'inhibition de la prolifération lymphocytaire. Cependant il existe une exception : les patients ayant un traitement ne contenant pas de MMF ont moins de LB que l'association MMF et ciclosporine.
- *In vivo*, l'association de prednisone et ciclosporine A ne semble pas modifier le taux d'IgG spécifique suite à l'administration de l'antigène hémocyanine de patelle. Avec ajout de MMF, 5 patients sur 7 n'ont pas de réponse de la part des lymphocytes B, ce qui suggère que le MMF abroge la réponse des lymphocytes B *in vivo* face à un nouvel antigène.
- En regardant les anticorps anti-HLA, il est observé que 69% des patients ayant un traitement de ciclosporine, tacrolimus, prednisone, présentent une absence d'anticorps anti-HLA. Après introduction de MMF plusieurs années après la greffe, ce taux passe à 72%. Enfin si le MMF est administré directement en post-greffe, ce taux est de 83%.

Quel que soit le traitement auquel le MMF est associé, l'immunité humorale est affectée.

C. 4. c. 2. c. 6. *Cinétique de variation des taux d'immunoglobulines* [41]

La cinétique de décroissance d'IgM par le MMF consiste en une décroissance jusqu'à 5 jours après le début du traitement et l'immunisation, puis à un retour à la normale à 15 jours et à nouveau une décroissance, mais avec des taux d'IgM restant toujours normaux. Cependant

les IgM spécifiques ne sont pas en plus faible concentration en présence de MMF, alors que les IgG spécifiques le sont significativement au bout de 30 jours.

#### *C. 4. c. 2. c. 7. Réponse au vaccin [42, 43, 82]*

L'impact du MMF sur la réponse humorale au vaccin contre l'influenza a été étudié. Un groupe de patients traités par prednisolone, ciclosporine et MMF présente une proportion d'échecs de réponse à l'immunisation plus importante que pour un groupe traité par prednisolone, ciclosporine et azathoprine. Le groupe traité avec du MMF contient des patients pour lesquels il n'y a aucune réponse humorale à l'un des trois antigènes testés. Le MMF diminue donc d'avantage la réponse de patients sous inhibiteur de calcineurine face au vaccin contre l'influenza.

#### C. 4. c. 2. d. Leflunomide

##### *C. 4. c. 2. d. 1. Présentation [83 - 85]*

Le leflunomide agit sur la synthèse de novo des pyrimidines par inhibition de la DHODH. Or ces pyrimidines sont essentielles pour une complète activation des lymphocytes. Le leflunomide stoppe donc les lymphocytes dans leur cycle cellulaire. De manière encore plus forte, il limite la prolifération des lymphocytes.

Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* ont prouvé qu'il existe une inhibition de la formation d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B en présence de leflunomide. Les différentes actions du leflunomide sur les LB seraient une inhibition de leur prolifération, de leur différenciation et de leur sécrétion d'Ig. L'hypothèse d'une inhibition de tyrosine kinases pourrait expliquer l'inhibition de la différenciation des LB. Le leflunomide inhibe donc la formation d'Ig de manière indirecte par les LT et de manière directe par les LB. Cette dernière se fait tant en présence de LT qu'en leur absence.

#### *C. 4. c. 2. d. 2. Action sur les LB [84, 86]*

Il a été prouvé que l'action du leflunomide sur la DHODH conduit à l'inhibition de la prolifération des LB, qui est réversible par addition d'uridine (tant que le leflunomide reste à faible dose). L'uridine est une pyrimidine, pyridines qui sont les cibles du leflunomide. Cet effet anti-prolifératif vient de l'augmentation de la protéine p53 causée par la déplétion en pyrimidine. La p53 active l'expression de l'inhibiteur de la CDK (cycline dependant kinase), enzyme qui permet la progression dans le cycle cellulaire au cours des phases G1 et S. Il s'agit d'un mécanisme de protection des cellules pour éviter un ADN endommagé.

D'après Siemasko et al. [86], L'inhibition de la prolifération cellulaire par le leflunomide n'a lieu que rarement (7% d'inhibition) si celui-ci n'est apporté que 48 heures après stimulation des LB par des lipopolysaccharides. S'il est mis directement en contact avec les LB en même temps que la stimulation, le pourcentage d'inhibition atteint 74%.

#### *C. 4. c. 2. d. 3. Action sur les Ig [86]*

L'étude de Siemasko et al. analyse le comportement du leflunomide sur les IgM et IgG.

##### *C. 4. c. 2. d. 3. a. IgM [84, 86]*

La capacité du leflunomide à inhiber la sécrétion d'IgM est liée à sa capacité d'agir sur la prolifération de LB car le pourcentage d'inhibition de ces deux paramètres sont proches (16% d'inhibition de sécrétion d'IgM si le leflunomide est apporté 48 heures après la stimulation par lipopolysaccharides, 61% dans l'autre cas).[86] Ce lien entre inhibition de la prolifération et baisse du taux d'IgM peut être illustré par deux exemples.

- Du fait de l'inhibition de la DHODH, il y a une diminution de pyrimidines, or celles-ci sont nécessaires à la fonction lymphocytaire. Parmi celles-ci il y a par exemple l'acide sialique-CMP (nucléotide lié à un ose) qui, en son absence de liaison avec un substrat particulier (Sia6LacNAc), fait que les souris présentent une baisse du taux d'IgM et une altération de la prolifération lymphocytaire.

- En présence d'uridine (qui restaure la prolifération lymphocytaire), le taux d'inhibition d'IgM retombe à 22% contre 69% sans ajout d'uridine, après 48 heures d'incubation avec le leflunomide et facteur de stimulation.[86]

#### C. 4. c. 2. d. 3. b. IgG [86]

A l'inverse, l'inhibition de la sécrétion d'IgG n'est pas uniquement liée avec la prolifération des LB mais aussi par un autre mécanisme lié avec la différenciation du LB en LB sécréteur d'Ig. En effet, dans les conditions expliquées ci-dessus dans l'étude de Siemasko et al., lorsque le leflunomide est ajouté 48 heures après stimulation, il y a toujours une inhibition de la sécrétion de 70% (96% si la simulation a lieu simultanément à l'ajout de leflunomide). En présence d'uridine, le pourcentage d'inhibition ne perd que 20 points contre 47 pour les IgM.

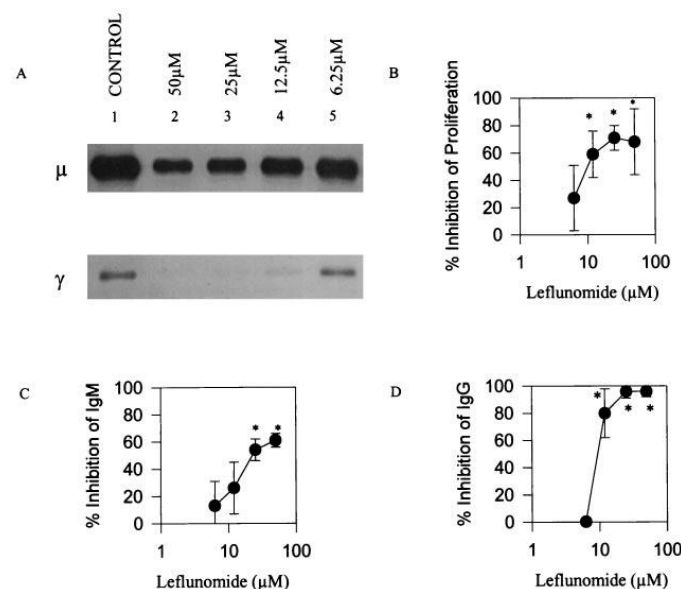


Figure 19 : Inhibition de la prolifération de LB avec des concentrations de leflunomide variables (B), inhibition de la production d'IgM et IgG par le leflunomide. (C et D) [86]

Les \* signifient qu'il existe une différence significative avec les groupes témoins.

#### C. 4. c. 2. d. 3. c. Le cas de l'IgG1 [84, 86]

L'étude prend ensuite pour exemple l'IgG1, produit en présence d'IL4. Le leflunomide, en présence ou en absence d'uridine, provoque une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de la JAK3 kinase ainsi que de STAT6, enzymes de réponse à l'IL4 qui permettent la production d'IgG1. Ainsi, la STAT6 ne peut plus se lier à son site de fixation sur la région promotrice du gène exprimant l'IgG1 .

En plus de son action sur la DHODH, le leflunomide inhibe donc l'activité des tyrosine kinases, nécessaire à la production d'Ig. De nombreuses études se contredisent quant à l'effet du leflunomide sur les cytokines. Cinq tyrosine kinases sont connues comme étant affectées par le leflunomide : EGFR, p56lck, p59fyn, JAK1 et JAK3. Cependant leur inhibition reste 150 à 900 fois moins forte que l'action du leflunomide sur la DHODH. De plus, les concentrations à atteindre pour une inhibition des tyrosine kinases semblent difficiles à atteindre *in vivo*.

Ainsi, les IgG et IgM voient leur production inhibée de manière dose dépendante et la production d'IgG est plus sensible au leflunomide. A 50 microgrammes de leflunomide, la sécrétion d'IgG est inhibée à 96%, celle d'IgM à 61%. A une dose de 12,5 microgrammes, une inhibition est retrouvée, respectivement de 80 et 26%.

La baisse du taux d'Ig est donc due à la fois à la réduction du nombre de LB (prolifération) mais aussi à l'inactivation des enzymes nécessaires au signal de différenciation indispensables aux LB pour devenir producteurs d'IgM et IgG.

#### C. 4. c. 2. d. 4. Action sur les LT [84, 87]

Au niveau des lymphocytes T, le leflunomide augmenterait la quantité de LT anergiques qui se comporteraient comme des cellules suppressors de LT. En effet les LT traitées par leflunomide expriment bien à leur surface leurs marqueurs et cytokines mais il n'y a pas d'expansion clonale et les LT produisent du TGF  $\beta$ , facteur bloquant l'activation lymphocytaire, le cycle cellulaire et induisant l'apoptose. Ceci conduit donc à une diminution



de leur prolifération, et s'il y a un ajout d'uridine, la prolifération lymphocytaire est restaurée, de la même manière que pour les lymphocytes B.

L'inhibition de la prolifération des LT par le leflunomide se fait de manière dose-dépendante. Cependant le gène promoteur d'IL2 n'est pas affecté ainsi que les tyrosine kinases calcium dépendante, qui font partie du signal de transduction.

# **PARTIE 2 :**

# **ETUDE RETROSPECTIVE**

## A. Objectifs de l'étude

De nos jours, la part que les immunosuppresseurs tiennent dans l'hypogammaglobulinémie, tant dans son apparition que dans son intensité et sa durée, est peu renseignée. Or selon une étude rétrospective déjà réalisée au Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers, 10% des personnes en hypogammaglobulinémie le sont par leur traitement immunosuppresseur dû à une greffe rénale.

Ainsi l'objectif de notre travail est de décrire une population de malades transplantés rénaux avec hypogammaglobulinémie en 2005, et son suivi jusqu'en 2013. Leurs données seront comparées à une population de patients avec hypogammaglobulinémie (en 2005) liée à leur traitement par corticoïdes. Ceci nous permettra de voir si les immunosuppresseurs administrés ont un rôle dans la survenue de l'hypogammaglobulinémie des malades greffés.

L'objectif secondaire est de définir si les immunosuppresseurs sont pourvoyeurs d'hypogammaglobulinémie *in vivo* afin d'optimiser la stratégie thérapeutique et d'évaluer les risques de complications afin de les prévenir.

## **B. Matériel et méthode**

Les données ont été recueillies de manière rétrospective. Les données de l'analyse descriptive sont celles de patients transplantés rénaux ayant une hypogammaglobulinémie en 2005. Les données de l'analyse comparative sont celles de cette population et d'une population sous corticoïdes ayant une hypogammaglobulinémie en 2005.

### **B. 1. Les patients**

#### ***B. 1. a. Population cible***

La population étudiée comprend les patients adultes greffés rénaux avant 2010 et présentant en 2005 des taux d'IgG inférieurs à la norme du laboratoire en fonction de leur âge et de leur sexe. Les dosages d'immunoglobulines sériques (IgG, IgA et IgM) ont été réalisés au laboratoire d'immunologie et d'allergologie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers. Ces patients sont suivis dans le service de néphrologie du C.H.U. d'Angers. Ils ont bénéficié de dosages d'Ig suite à un bilan annuel ou en dehors de ce cadre.

La population témoin comprend les patients avec une hypogammaglobulinémie en 2005 étant sous corticoïdes. Les dosages d'immunoglobulines ont été réalisés dans les mêmes conditions que celles de la population cible. Les patients de la population comparative proviennent de différents services du C.H.U. d'Angers et les dosages ont été adressés au laboratoire par ces services. Les données qui sont comparées entre la population étudiée et la population témoin sont celles issues de la population générale d'origine, population de l'étude menée par Séverinne Devanne pour son mémoire soutenu en 2012.

#### ***B. 1. b. Critère d'inclusion et d'exclusion***

La base de données de la population générale d'origine dont proviennent les populations étudiées et témoin, comprend les données rétrospectives à 5 ans collectées au sein du C.H.U. d'Angers. Il s'agit de données cliniques, biologiques et de traitement des patients avec hypogammaglobulinémie en 2005 et leur devenir immunologique et clinique en 2010 en fonction des thérapeutiques reçues.

Les critères d'inclusion de la population générale d'origine sont:

- taux d'IgG inférieur à la norme du laboratoire (fonction de l'âge et du sexe)
- adultes et enfants sans limite d'âge

Les critères d'exclusion de la population générale d'origine sont :

- patients adressés pour un dosage d'IgG par un médecin généraliste ou spécialiste de ville, ou patient provenant d'un autre centre hospitalier

Sont inclus dans la population étudiée les personnes issues de la population générale possédant les critères suivants :

- médicaments pris responsables d'hypogammaglobulinémie : immunosuppresseurs
- nom du médicament : tous traitement immunosuppresseur (hors mabthéra)
- greffés rénaux
- date de naissance : <1990

Sont inclus dans la population témoin les patients issus de la même cohorte et possédants les critères suivants :

- médicaments pris responsables d'hypogammaglobulinémie : corticoïdes

### ***B. 1. c. Période d'inclusion et durée de l'étude***

Il s'agit d'une étude rétrospective à 8 ans des patients greffés rénaux entre 2004 et 2005 présentant un taux d'IgG abaissé entre le 01/01/2005 et le 31/12/2005. Quatre patients seront greffés à nouveau après 2005. Leurs données thérapeutiques cliniques et biologiques se répartissent entre la date du dernier dosage avant la greffe de chacun, jusqu'au 31/12/2013.

## **B. 2. Les données collectées**

### ***B. 2. a. Données immunologiques***

Le premier recueil de données est celui des valeurs des dosages biologiques de chacun des patients inclus, par consultation des dossiers biologiques des patients dans le logiciel GLIMS: date de différents dosages, dosage en IgG, IgA et IgM, dosages en lymphocytes.

### ***B. 2. b. Données cliniques et thérapeutiques***

Les dossiers des patients ont été consultés afin d'obtenir les données thérapeutiques et cliniques grâce au logiciel Crossway. Cependant les données collectées par Séverinne Devanne sont les dossiers papiers des patients consultés soit dans les services respectifs des patients soit aux archives centrales du C.H.U. d'Angers.

## **B. 3. Analyse statistique**

Les analyses descriptives ont été présentées pour l'ensemble des données recueillies sur les sujets inclus dans l'étude. Les variables qualitatives ont été étudiées en termes de fréquence et pourcentage selon les modalités du paramètre. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne, écart type ou médiane et intervalle interquartile.

Pour les analyses univariées, des tests statistiques adéquats ont été utilisés en fonction de la distribution des variables (tests paramétriques ou non paramétriques) pour décrire les caractéristiques des patients. La description des associations entre les différents paramètres étudiés a été faite à l'aide du test de chi-2 ou de Fisher.

Dans la mesure où les sujets inclus dans l'étude ont été suivis pendant plusieurs années, une modélisation adéquate prenant en compte le suivi longitudinal a été effectuée pour l'analyse des différents paramètres concernés pour décrire l'hypogammaglobulinémie.

La correction de l'IgG a été par la suite étudiée selon la méthode de Kaplan Meier en présentant l'incidence cumulée sous forme de courbe. L'événement d'intérêt étudié était la correction de l'IgG. L'année de correction a été considérée comme date de correction pour

l'ensemble de la population étudiée. Les patients ont été suivis depuis l'année 2005 jusqu'à la date de la dernière nouvelle. Les patients ne présentant pas l'événement ont été censurés à la date de la dernière nouvelle. L'analyse a été présentée pour l'ensemble de la population ainsi que pour les patients sous corticoïdes et sous immunosuppresseurs.

L'ensemble des analyses ainsi que les analyses en sous-groupe ont été réalisées à titre exploratoire dans la mesure où les visites de suivi et les examens biologiques effectués n'ont pas été réalisés de façons standard et protocolaire et que les patients ne disposaient pas du même délai de suivi.

Tous les tests ont été effectués avec un risque alpha fixé à 0.05, bilatéraux.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata version 12.1 (Stata Corp, Texas).

## C. Résultats

Sur la cohorte de départ de Séverinne Devanne, 64 patients étaient sous immunosuppresseurs, soit 19% des personnes présentant une hypogammaglobulinémie en 2005 au C.H.U. d'Angers. Or 24 d'entre eux bénéficient d'une mabthérapie, que nous ne considéreront pas comme étant un immunosuppresseur. Parmi les 40 patients sous immunosuppresseurs, il est retrouvé une leucémie lymphoïde chronique et 3 autres hémopathies. Les 36 autres patients souffrent de néphropathie, dont 33 ont été greffés d'un rein entre 2004 et 2005 soit 82,5% de transplantés rénaux chez les personnes en hypogammaglobulinémie avec un traitement immunosuppresseur. Au C.H.U. d'Angers, il y a eu 36 greffes rénales en 2004 et 38 en 2005, ce qui fait que 44.5% des patients greffés entre 2004 et 2005 ont présenté une hypogammaglobulinémie. Enfin parmi ces 33 greffés, 2 sont nés après 1990. Notre étude porte donc sur 31 patients adultes présentant une hypogammaglobulinémie en 2005.

### C. 1. La population de l'étude

Notre population étudiée comporte 87% d'hommes et 13% de femmes (cf tableau 7). L'âge de la population reste assez hétérogène, il varie de 18 à 75 ans lors du dosage en 2005. La moyenne d'âge en 2005 est de 48 ans (écart-type :  $\pm 14,2$ ) avec une médiane à 50,5 ans (cf figure 20).

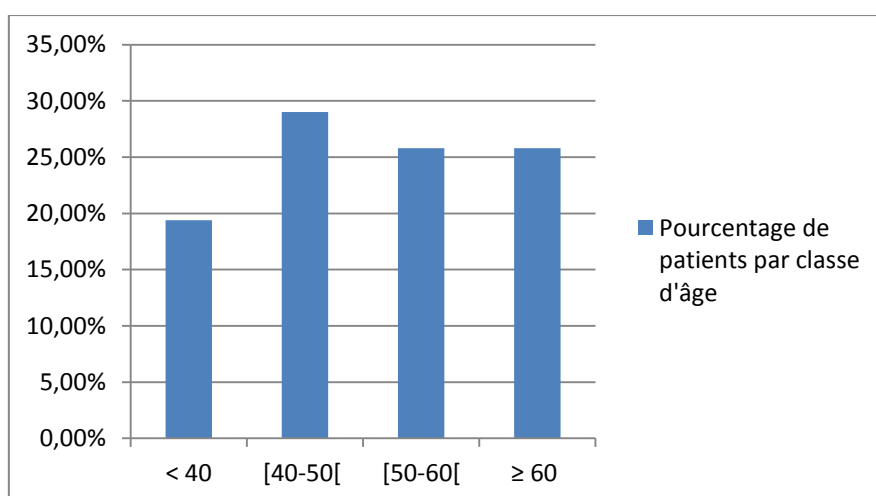


Figure 20 : Pourcentage de patients par classe d'âge en 2005 dans la population étudiée en 2005



	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Sexe (n=31)</b>		
Homme	27	87,10%
Femme	4	12,90%
<b>Age à la greffe en année (n=31)</b>		
< 40	6	19,4%
[40-50[	9	29%
[50-60[	8	25,8%
≥ 60	8	25,8%
<b>Traitement d'induction (n=26)</b>		
Absence	5	19,2%
Anti-récepteur de l'IL2 (simulect ou zenapax)	13	50%
Anticorps polyclonaux (thymoglobuline)	8	30,8%
<b>Rejet de greffe (n=31)</b>		
Non	18	58,1%
Si oui : aigu*	8	25,8%
Si oui : chronique*	5	16,1%

Tableau 7 : Caractéristiques des patients de la population étudiée

\* Le rejet aigu est provoqué lorsque les lymphocytes T du receveur reconnaissent les antigènes du donneur, avec réaction contre le greffon en quelques jours. Le rejet chronique est un mécanisme lent de réaction immunitaire du donneur contre les structures vasculaires du greffon (voir partie 1 - C. 1.).

### *C. 1. a. Données cliniques de la greffe*

Rappelons que les patients ont été greffés entre 2004 et 2005. Quatre patients seront greffés à nouveau après 2005. Les indications de greffe rénale sont variables dans notre population étudiée, et se répartissent selon le tableau suivant :

	effectif (n=31)	pourcentage(%)
Insuffisance rénale chronique	6	19,4
maladie de Berger	5	16,1
néphropathie tubulo-intersticielle chronique	5	16,1
Polykystose	7	22,6
autre cause rénale-urologique	8	25,8
<b>autre cause rénale-urologique (n=8)</b>		
Uropathie	1	12,5
Néphroangiosclérose	3	37,5
Glomérulonéphrite	3	37,5
néphropathie diabétique	1	12,5

Tableau 8 : Pathologies à l'origine de la greffe

Les pathologies motivant la greffe sont donc diverses.

Moins de la moitié des greffés a fait un rejet, 5 ont eu un rejet chronique et 8 un rejet aigu. Les rejets ont lieu pour moitié dans les six mois après la greffe, et pour l'autre moitié plus d'un an après la greffe. La médiane pour les rejets aigus est de 4 mois, celle pour les rejets chroniques est de 13 mois.

#### *C. 1. b. Taux d'immunoglobulines G en 2005 pour la population étudiée*

Le taux moyen d'IgG en 2005 pour la population étudiée est de 483 mg/dL. Les valeurs d'IgG en 2005 ont une médiane de 508 mg/dL [197 - 649].

#### *C. 1. c. Immunoglobulines monoclonales en 2005*

Un quart des patients présente une immunoglobuline monoclonale lors du dosage d'immunoglobulines en 2005. Les trois quarts des immunoglobulines monoclonales retrouvées comprennent une IgG seule (trois cas), ou associée à une IgA monoclonale (un cas) ou associée à une IgM monoclonale et une IgA monoclonale (un cas). Ces immunoglobulines monoclonales sont anormales et peuvent créer un déséquilibre par compensation dans les taux d'Ig sériques. Les résultats des dosages d'immunoglobulines sont donc influencés par la présence d'immunoglobulines monoclonales.

### *C. 1. d. Les traitements*

#### *C. 1. d. 1. Le traitement d'induction*

Avant la greffe, 83% des patients étudiés ne sont pas en hypogammaglobulinémie. En effet, 4 des patients de la population présentent une hypogammaglobulinémie dans les années précédant la greffe, dont 1 retrouvera un taux normal d'IgG avant d'être greffé ainsi qu'après la greffe (cf figure 21).

80% des patients ont reçu un traitement d'induction (celui-ci n'étant pas systématique chez les patients âgés). 38% ont reçu un anti-récepteur à l'IL2 (Simulect® ou Zenapax®), le reste (62%) a reçu un des anticorps polyclonaux (Thymoglobuline®).

En comparant les dosages d'IgG, IgA et IgM avant la greffe et juste après celle-ci, on observe une chute moyenne importante pour les IgG de 337.8 mg/dl (écart-type : 189mg/dL). La baisse des taux d'IgA (baisse moyenne : -61.1 mg/dL, écart-type 54 mg/dL) et d'IgM (baisse moyenne : -48.0 mg/dL, écart-type 70 mg/dL). Les IgG sont donc les plus touchés par les traitements d'induction. Il faut noter que lors des premiers dosages post greffe, le traitement immunosuppresseur a été installé également.

L'évaluation de la baisse d'Ig (mg/dl) en fonction du type de traitement d'induction utilisé est la suivante :

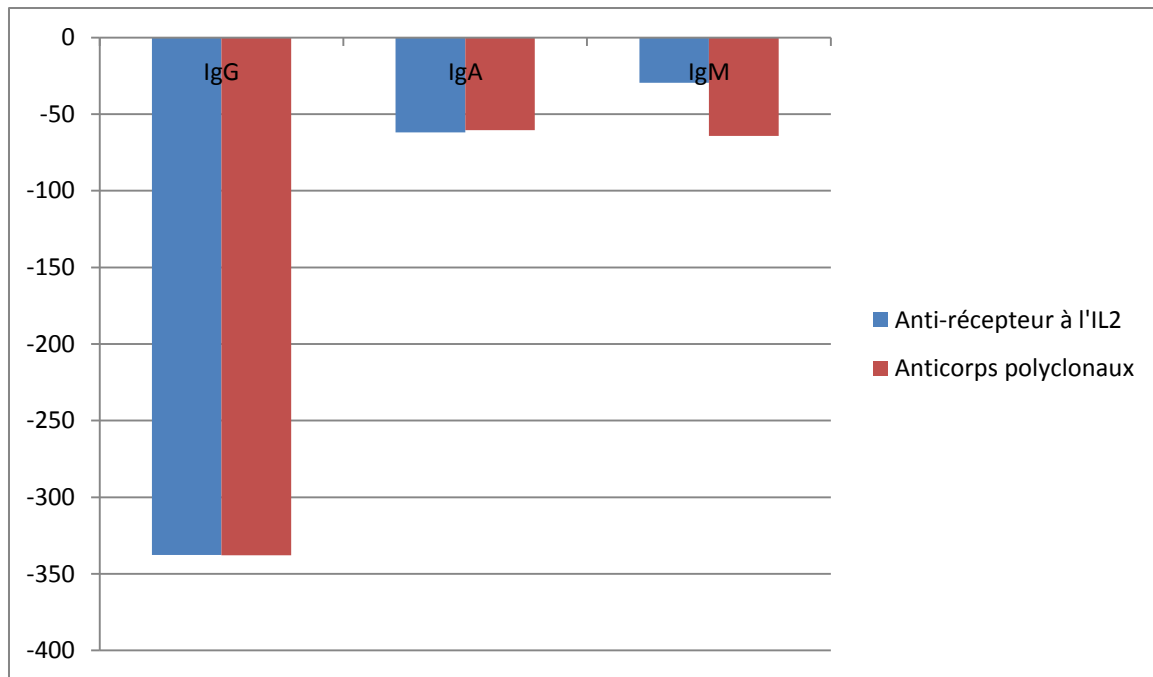


Figure 21 : Baisse moyenne d'IgG en fonction du type de traitement d'induction

Il n'est pas possible de conclure sur une différence entre les baisses d'IgG, IgA et IgM en fonction du type de traitement d'induction.

#### C. 1. d. 2. Les traitements immunosuppresseurs au premier dosage après la transplantation

L'immunosuppresseur le plus prescrit à la sortie de la greffe et retrouvé lors du premier dosage est le mycophénolate mofétil Cellcept® : 74% des patients ont eu ce traitement. Viennent ensuite les corticoïdes pour 65% des patients, le tacrolimus Prograf® pour 45% des patients, la ciclosporine Néoral® pour 19% d'entre eux et enfin pour un patient du mycophénolate mofétil Myfortic®. Lors du premier dosage, la trithérapie est le plus souvent en cours (61,2%). La plus commune combine mycophénolate mofétil Cellcept®, tacrolimus Prograf® et corticoïdes. Les bithérapies associent du MMF Cellcept® au tacrolimus Prograf® (54,4% des bithérapies), aux corticoïdes (27,3% des bithérapies), à la ciclosporine Néoral® ou encore du MMF Myfortic® à la ciclosporine Néoral®.

### C. 1. d. 3. Les traitements prescrits

Les patients de la population étudiée bénéficient d'un traitement immunosuppresseur tout au long de leur suivi. Nous définirons trois groupes selon les traitements administrés. Sur l'ensemble des traitements administrés, c'est à dire de la greffe à décembre 2013, une trithérapie représente 45% des traitements, il s'agit de l'association mycophénolate mofétil Cellcept®, tacrolimus Prograf® et corticoïdes (groupe 1). En effet, 45% des patients en ont reçu depuis leur greffe. 22% des patients ont reçu non-exclusivement cette trithérapie : un changement de traitement a eu lieu au cours de leur suivi (groupe 2). 33% de patients n'ont pas eu cette trithérapie mais d'autres traitements (groupe 3). Trois groupes sont ainsi formés : le groupe 1 comprend les patients sous trithérapie, le groupe 2 les patients non-exclusivement sous trithérapie et le groupe 3 les patients n'ayant pas reçu cette trithérapie.

Les différents traitements ayant été administrés aux patients au long de leur suivi de 2005 à 2013, et leur répartition par groupe, sont présentés dans le tableau suivant.

Patients sous immuosuppresseurs (n=31)	Ensemble d'immunosuppresseurs administrés	Pourcentage des ensembles d'immunosuppresseurs
<b>Groupe 1 (n=14)</b>	Cellcept; Prograf; corticoïdes	45%
<b>Groupe 2 (n=7)</b>	Cellcept; Prograf; corticoïdes associé à Myfortic/ Néoral/ Rapamune/ Certican	7%
<b>Groupe 3 (n=10)</b>	Néoral; Cellcept; corticoïdes Néoral; Prograf; Myfortic Cellcept; Prograf; Myfortic Cellcept; Prograf; Myfortic Cellcept Cellcept; Prograf Néoral; Prograf; Myfortic	33%

Tableau 9 : Différents types de traitements reçus

Deux patients de la population cible ont reçu un traitement d'immunoglobulines polyvalentes. Leur traitement était alors composé de Cellcept® et Prograf® pour l'un et de corticoïdes et Néoral® pour l'autre.

#### C. 1. d. 4. Evolution des taux d'IgG, IgA et IgM

La population des 31 patients sous immunosuppresseurs regroupe 154 dosages d'Ig réalisés entre 2006 et 2012. La répartition entre les trois groupes est la suivante : 70 dosages pour le groupe 1, 40 pour le groupe 2 et 44 pour le groupe 3. Le nombre de dosage est proportionnel au nombre de personnes par groupe. Les patients de la population témoin sont toujours sous immunosuppresseurs dès lors qu'ils sont greffés. Nous définirons comme « hypo-IgG » la présence d'hypogammaglobulinémie parmi les immunoglobulines G, de même pour les IgA et IgM.

##### C. 1. d. 4. a. IgG

La courbe de recouvrement d'un taux normal d'IgG est la suivante:

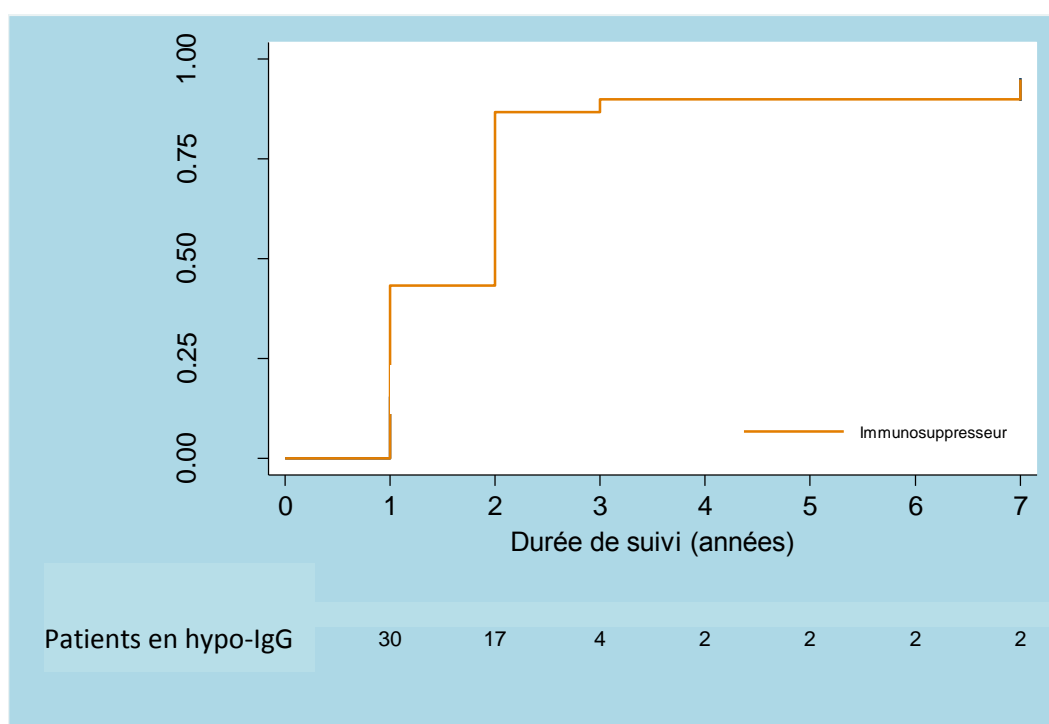


Figure 22 : Correction en IgG de 2005 à 2013 des patients de la population étudiée

Dès la première année après l'état d'hypo-IgG, 50% des patients retrouvent un taux normal d'IgG (moyenne : 627 mg/dL, médiane 652 mg/dL [679 - 1210]), et presque la totalité des patients (2 patients restent encore en hypo-IgG) en deux ans. L'état d'hypo-IgG est donc relativement rapidement corrigé pour les patients greffés.

Après 2006, en moyenne, le groupe 1 possède des taux moyens d'IgG de 860 mg/dL alors que le groupe 2 a une moyenne de 770 mg/dL. Cette différence n'est pas significative ( $p=0,55$ ). De même il n'existe pas de différence significative entre les groupes 1 et 3 sur le taux d'IgG ( $p=0,86$ ).

En observant le nombre de patients en hypo-IgG par année, il ressort de ces données que ce critère semble apparaître de manière aléatoire. La caractéristique d'hypo-IgG ne dépend donc pas du temps après la greffe. Il n'est pas possible de réaliser une évolution par année en fonction des groupes, car les traitements de chaque patient varient d'une année à l'autre.

D'autre part, aucun de ces trois groupes n'entraîne plus de 50% de hypo-Ig parmi les 31 patients. Le groupe 1 provoque en moyenne 31% d'hypo-IgG alors que le groupe 2 n'en provoque que 25% et le groupe 3, 16%. La trithérapie du groupe 1 n'est donc pas le traitement qui induit le plus de baisse de taux d'IgG comme expliqué ci-dessus, mais elle semble être le traitement qui peut parfois induire un taux faible d'IgG allant jusqu'à l'hypo-IgG. Cependant sur les 154 dosages réalisés entre 2006 et 2012 pour les 31 patients, on ne note pas de différence significative au niveau de la présence d'hypo-IgG entre les différents groupes de traitements.

#### C. 1. d. 4. b. IgA

En 2005, 45% des patients sont en hypo-IgA. Après 2005, 58.5% des dosages en IgA de la population étudiée sont inférieurs aux valeurs normales. Entre les trois groupes des traitements immunosuppresseurs, il n'existe pas de différence significative ni en terme de valeurs absolue d'IgA ni en terme d'hypo-IgA. De plus, le nombre d'hypo-IgA par année en fonction des groupes est aléatoire, sans différence significative.

#### C. 1. d. 4. c. IgM

Lors des dosages en 2005, 39% des patients de la population étudiée possèdent des IgM inférieurs à la normale. 72.5% des dosages en IgM après 2005 de la population étudiée ne rentrent pas dans les valeurs normales et sont donc hypo-IgM. Pour les IgM entre les trois groupes, le constat est le même que pour les IgA : Il n'existe pas, entre les trois groupes, de différence significative en termes de valeur d'IgM, de nombre d'hypo-IgM et de nombre de personnes en hypo-IgM par année.

#### C. 1. d. 5. Conséquences des traitements sur le rejet de greffe

Parmi les 31 patients sous immunosuppresseurs, on n'observe pas de disparité d'apparition de rejet ni chronique ni aigu en fonction des trois groupes de traitements. On ne peut conclure car l'échantillon est trop petit, la trithérapie du groupe 1 ne semble donc pas créer plus de rejet, aigu ou chronique, que les autres traitements.

Groupe	rejet aigu (n=8)	rejet chronique (n=5)
1	3	2
2	2	2
3	3	1

Tableau 10 : Nombre et type de rejet en fonction des groupes de traitement.

#### C. 1. d. 6. Conséquences des traitements sur la survenue d'infection

Plus de la moitié des greffés rénaux (16 sur 31) ont développé une (13 cas) ou plusieurs infections (trois cas). La majorité (62,5%) des infections sont liées au C.M.V.. Les autres infections retrouvées sont très diverse (gale, pseudomonas,...). Ces infections surviennent en moyenne 10 mois après la greffe mais la moitié d'entre elles ont lieu dans les 4 mois et demi suivants la greffe. Cependant l'infection au C.M.V. n'est pas liée à l'hypogammaglobulinémie mais plutôt à l'altération des LT due aux immunosuppresseurs.

	Effectif (n=31)	Pourcentage (%)
<b>Infection (n=31)</b>		
Absence	15	48,4
Présence	16	51,6
<b>Type d'infection si présence d'infection (n=16)</b>		
CMV	10	62,5
Autres	6	37,5
<b>Délai entre la greffe et l'apparition de l'infection si présence infection (n=16)</b>		
[0-4[ mois	5	29,4
[4-7[ mois	4	23,6
[7-12] mois	3	17,6
> 12 mois	5	29,4

Tableau 11 : Infections : type et délai d'apparition



	Effectif	Pourcentage (%)
Groupe 1 (n=14)	8	57%
Groupe 2 (n=7)	4	57%
Groupe 3 (n=10)	4	40%

Tableau 12 : Répartition des patients avec présence d'infection en fonction des groupes de traitements

Le pourcentage de personnes ayant présenté une infection reste stable selon les groupes, il n'est pas possible de conclure sur une l'apparition d'infection en fonction du groupe de traitement.

#### C. 1. d. 7. Conséquences des différents groupes de traitements sur le taux de lymphocytes

En 2005, 8 patients (sur 14 renseignés, soit 57%) présentent des taux de lymphocytes bas. En moyenne, les taux de lymphocytes entre 2005 et 2013 sont de 1,5 giga/L (médiane : 1,3 giga/L [0,09 - 5,15]. 13 patients parmi les 30 patients renseignés (soit 43%), présentent un taux bas de lymphocytes entre 2005 et 2013 (moyenne : 0.74 giga/L, médiane : 0.8 giga/L [0.09 - 0.99]. Sur les dosages de lymphocytes que nous avons pu relever entre 2005 et 2013 (148 dosages), 82.4% des dosages sont dans les valeurs normales (soit entre 1 et 4.5 giga/L pour les normes du laboratoire d'immunologie et d'allergologie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers). Les dosages ne rentrant pas dans les valeurs normales ont une moyenne de 0.73 giga/L. Entre les différents groupes de traitements il n'est pas noté de différence significative ( $p=0.3$ ) dans le nombre de dosages normaux en lymphocytes. Les traitements immunosuppresseurs ont donc une puissance semblable dans leur capacité à faire baisser le taux de lymphocytes, et celle-ci semble limitée car la majorité des dosages restent normaux.

## C. 2. Comparaison entre la population des 31 patients sous immunosuppresseurs et la population générale d'origine

### C. 2. a. Comparaison des taux d'immunoglobuline

#### C. 2. a. 1. IgG

En 2005, la population générale a une moyenne de taux d'IgG à 481 mg/dL (médiane 506 mg/dL [67 - 673]). En comparant les courbes de correction en IgG des populations générale et étudiée (cf figure 22), le constat est qu'en 1 an la population étudiée compte la moitié de patients ayant retrouvé un taux normal d'IgG, alors que dans le même délai, seul un quart de la population générale d'origine a un taux normal d'IgG. De plus, la quasi-totalité des patients de la population étudiée n'a plus d'hypo-IgG au bout de 7 ans, la population générale n'atteint que les 65% de personnes n'ayant plus d'hypo-IgG.

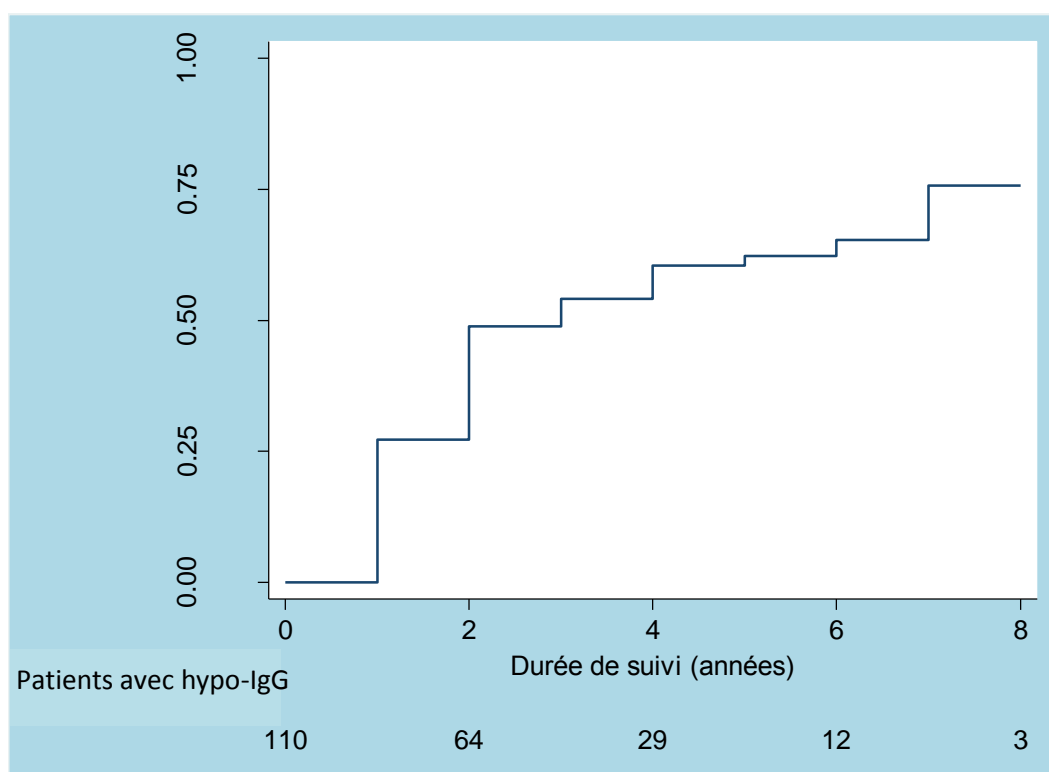


Figure 23 : Correction en IgG de 2005 à 2013 de la population générale d'origine

Il faut cependant relativiser ces résultats car seuls un tiers des patients de la population générale d'origine possède un suivi en IgG. De plus, quand bien même un patient possède un suivi de son taux d'IgG, il n'est pas régulier par année, la courbe de survie est donc peut-être sur ou sous-estimée.

Tous les dosages des patients entre 2006 et 2013 ont été regroupés. Les pourcentages de dosages en hypo-IgG sont présentés dans le tableau suivant, avec « n » correspondant au nombre de dosages.

Effectif de dosages hypo-IgG	
Population générale d'origine (n=299)	154
Population étudiée (n=153)	37
Population totale hors patients sous immunosuppresseurs (n=145)	85

Tableau 13 : Persistance d' hypo-IgG entre 2006 et 2013 dans le suivi de la population avec hypogammaglobulinémie en 2005

Pour les patients sous immunosuppresseurs, un quart de leurs dosages entre 2006 et 2013 sont encore en hypo-IgG. Ce pourcentage est inférieur à celui des patients n'étant pas sous immunosuppresseurs.

En terme de valeur absolue, entre 2006 et 2013, le fait d'être sous immunosuppresseurs (population étudiée) est associé de manière significative à un taux d'IgG plus élevé que la population générale d'origine ( $p=0,000$ ). Ainsi, les patients sous immunosuppresseurs retrouvent d'avantage des valeurs normales d'IgG après un épisode d'hypo-IgG que l'ensemble de la population générale d'origine présentant une hypo-IgG en 2005.

### C. 2. a. 2. IgA

Le pourcentage de patients ayant un dosage en hypo-IA parmi les populations est le suivant :

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Pourcentage de la population générale d'origine en hypo-IgA	36.9	49.3	32.7	41.0	33.3	39.5	44.4	44.8
Pourcentage de la population étudiée en hypo-IgA	32.3	38.1	25	28.6	28.6	35	40	40.9

Tableau 15 : Pourcentage de patients en hypo-IgA parmi la population étudiée et la population générale d'origine, de 2005 à 2012

Les résultats entre les deux populations sont assez proches. Cependant, ces résultats sont biaisés car les patients de la population générale d'origine ne bénéficient que de peu de dosages. Les dosages en hypo-IgA entre 2006 et 2013 sont présentées dans le tableau suivant (n= nombre de dosages) :

Effectif de dosages en hypo-IgA	
Population générale d'origine (n=299)	145
Population étudiée (n=153)	87
Population totale hors patients sous immunosuppresseurs (n=145)	58

Tableau 16 : Dosages en hypo-IgA entre 2006 et 2013, des patients ayant une hypogammaglobulinémie en 2005

Il existe une différence significative ( $p=0,01$ ) de nombre de dosages en d'hypo-IgA entre les patients sous immunosuppresseurs et le reste de la population générale d'origine. En effet, il y a plus d'hypo-IgA chez les personnes sous immunosuppresseurs.

### C. 2. a. 3. IgM

Le pourcentage de patients présentant une hypo-IgM parmi les populations est le suivant :

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Pourcentage de la population générale d'origine en hypo-IgM	46.7	46.3	36.4	36.4	28.2	34.2	14.8	17.2
Pourcentage de la population étudiée en hypo-IgM	22.6	23.8	17.6	19.0	14.3	20	10	9.1

Tableau 17 : Pourcentage de patient en hypo-IgA parmi la population étudiée et la population générale d'origine, de 2005 à 2012

Le pourcentage de patients en hypo-IgM est plus élevé parmi la population générale d'origine. Cependant, ces résultats sont biaisés car les patients de la population générale d'origine ne bénéficient que de peu de dosages. Les pourcentages de dosages en hypo-IgM entre 2006 et 2013 sont les suivants (n=nombre de dosages):

Effectif de dosages en hypo-IgM	
Population totale (n=299)	161
Population étudiée (n=153)	111
Population totale hors patients sous immunosuppresseurs (n=145)	50

Tableau 18 : Dosages en hypo-IgM entre 2006 et 2013, des patients ayant une hypogammaglobulinémie en 2005

Les patients sous immunosuppresseurs présentent significativement ( $p=0.000$ ) plus de dosages en hypo-IgM entre 2006 et 2013 que la population en hypogammaglobulinémie en 2005.

### *C. 2. b. Infections sévères*

Parmi la population totale des personnes avec hypogammaglobulinémie en 2005, 18% d'entre eux (182 patients renseignés) présentent une infection sévère. Seulement 2 d'entre eux ont un traitement par immunosuppresseurs. Il s'agit de patients ayant présenté une infection assez rapidement après leur greffe : un mois pour l'un, quatre mois pour l'autre. Ces patients présentent une hypo-IgG au moment de l'infection, après leur greffe (IgA et IgM normales). Leurs traitements comportent la trithérapie Cellcept®, Prograf® et corticoïdes à doses normales. Les infections sont dues aux germes *Klebsiella* pour l'un et *Enterococcus* pour l'autre.

### *C. 2. c. Lymphocytes*

Parmi les patients ayant un dosage de lymphocytes réalisés en 2005, 37% (63 parmi 169 patients renseignés) présentent un taux bas de lymphocytes dans la population générale d'origine contre 57% pour la population étudiée. Il existe 53% de dosages normaux pour les patients sous immunosuppresseurs et 64% pour la population totale en hypogammaglobulinémie en 2005. Il n'existe donc pas de différence significative ( $p=0.4$ ) entre les 2 populations. Il est aussi constaté que l'hypogammaglobulinémie ne s'accompagne donc pas de dosages anormaux de lymphocytes dans la majorité des cas, cependant nous n'avons pas à disposition le phénotypage lymphocytaire complet de ces patients.

### **C. 3. Comparaison entre la population des 31 patients sous immunosuppresseurs (population étudiée) et la population présentant une hypogammaglobulinémie en 2005 causée par les corticoïdes (population témoin)**

#### ***C. 3. a. Comparaison des taux d'immunoglobulines***

Les patients ayant un traitement immunosuppresseur en 2005 possèdent pour la plupart un traitement par corticoïdes dans leur traitement. Ainsi nous pouvons comparer leur taux d'immunoglobulines en 2005 avec ceux des patients sous corticoïdes uniquement et en hypogammaglobulinémie en 2005. Cette population compte 44 patients sélectionnés à partir de la même base de données que celles dont est issue la population des patients sous immunosuppresseurs qui fait l'objet de cette étude. La population des personnes sous corticoïdes en 2005 possède les caractéristiques suivantes :

- hypogammaglobulinémie en 2005
- les médicaments responsables de leur hypogammaglobulinémie sont des corticoïdes.

En 2005 pour la population témoin, les taux d'IgG étaient en moyenne de 481 mg/dL, avec une médiane de 506 mg/dL ([161 - 673]). Toutes ces valeurs sont très proches de celles de la population étudiée.

Les courbes de correction en IgG de la population témoin avec la population étudiée ont été réalisées :

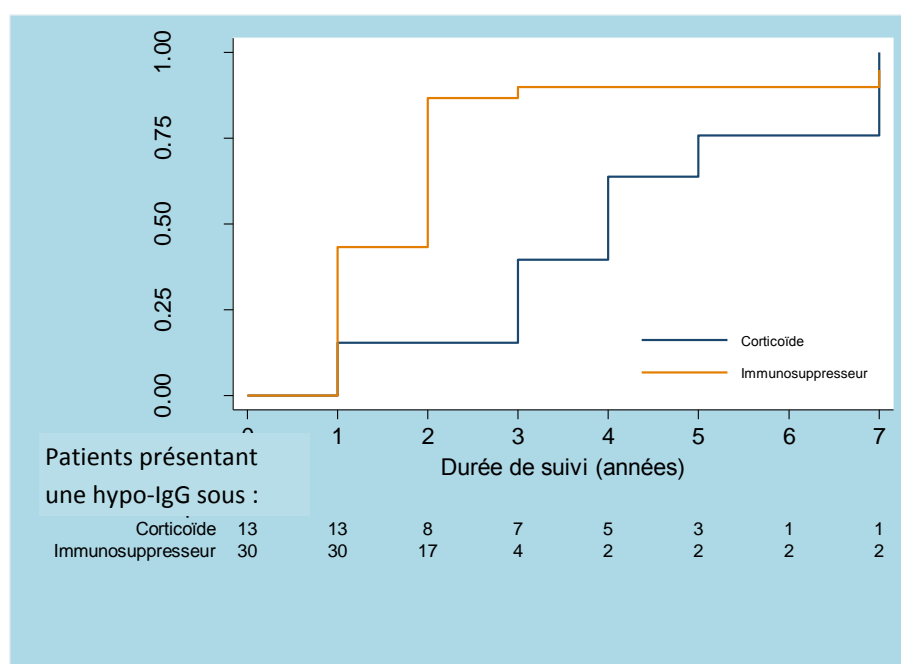


Figure 24 : Correction en IgG de 2005 à 2013 de la population témoin (sous corticoïdes) et de la population étudiée (sous immunosuppresseurs)

La population étudiée, dès la deuxième année, possède des patients ayant retrouvé un taux normal d'IgG, contrairement à la population témoin pour qui il faut attendre la quatrième année. Cependant, la population témoin obtient 100% de personnes avec un taux normal d'IgG après 7 ans. Il est à noter que ces courbes sont à interpréter avec précaution car les patients de la population témoin n'ont pas réalisé des dosages réguliers d'IgG, la courbe de survie peut donc être sur ou sous-estimée.

En 2005, 32% des patients de la population témoin et 32% de la population étudiée présentent une hypo-IgA. Pour les IgM, il est trouvé 55% de patient en hypo-IgM chez la population témoin contre 39% pour la population étudiée.

Dans l'évolution des patients après 2005 en terme d'IgG, il existe une différence significative du nombre d'hypo-IgG ( $p < 10^{-3}$ ) entre les deux populations. La population témoin compte d'avantage d'hypo-IgG que la population étudiée.

Pour les IgA et IgM après 2005, il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) du nombre de dosages en hypo-IgA parmi les deux populations. Cependant, c'est la population étudiée sous immunosuppresseurs qui présente plus d'hypo-IgA (96% contre 27% chez la population témoin) et d'hypo-IgM (72% contre 28% chez la population témoin).



Cependant ces résultats sont biaisés. En effet, les doses des patients sous corticoïdes uniquement sont inférieures (médiane : 4 mg d'hydrocortisone en 2005, [1 - 400]) aux doses de corticoïdes des patients sous immunosuppresseurs (médiane : 40 mg d'équivalent hydrocortisone en 2005, [4 - 600]). De plus, pour l'évolution après 2005, il n'existe que 23 dosages d'Ig chez les patients sous corticoïdes entre 2005 et 2013, et il n'est pas certain que les patients aient poursuivi leur traitement à base de corticoïdes après 2005.

### *C. 3. b. Comparaison des taux de lymphocytes*

En 2005, 64% des patients sous corticoïdes ont un taux faible de lymphocytes, 57% pour la population étudiée. Le taux de lymphocytes entre les deux populations ne présente pas de différence significative ( $p=0.5$ ), 53% des dosages sont normaux pour les patients sous immunosuppresseurs, 64% chez les personnes sous corticoïdes. Comme observé précédemment, les immunosuppresseurs ne semblent pas affecter considérablement le taux de lymphocytes.

### *C. 3. c. Comparaison du nombre d'infections*

Parmi les patients sous corticoïdes, seules 9 personnes ont développé une infection sévère (sur 35 patients renseignés). Chez les patients sous immunosuppresseurs, ce chiffre est de 2 patients, il n'existe donc pas de différence significative entre les 2 populations sur la survenue d'infections sévères.

## D. Discussion

Les objectifs de cette étude étaient de décrire la population de malades ayant bénéficié d'une greffe rénale et présentant une hypogammaglobulinémie en 2005 puis de la comparer avec la population générale d'origine et la population témoin de patients sous corticoïdes en hypogammaglobulinémie en 2005, afin de dégager l'influence des traitements immunosuppresseurs sur l'hypogammaglobulinémie. La difficulté de réalisation d'étude comparative entre les immunosuppresseurs sur une population réside dans le fait que les patients greffés cumulent la plupart du temps trois molécules d'immunosuppresseurs en même temps dont des corticoïdes avec un traitement annuellement réévalué pour l'ajuster. Ces ajustements se font tant en terme de dose, que de molécules, d'où la complexité de ne cibler qu'un principe actif pour l'étudier. Il se dégage trois axes de cette étude :

- taux d'immunoglobulines IgG, IgA et IgM, et de lymphocytes parmi la population cible
- comparaison des taux d'immunoglobulines et lymphocytes entre les différentes populations
- rôle des immunosuppresseurs donc les complications de l'hypogammaglobulinémie

Le premier fait notable sur la population de notre étude est la forte prédominance de sujets masculins. En effet, selon une étude épidémiologique française réalisée par C. Hiesse [88], les patients en insuffisance rénale terminale, donc nécessitant une greffe, sont majoritairement des hommes. Cependant notre population se répartit de manière homogène en termes d'âge et de pathologies entraînant la greffe rénale.

Concernant l'action des immunosuppresseurs sur les immunoglobulines, la première partie de cette thèse rappelle que ceux-ci agissent sur la déplétion lymphocytaire, l'action ou la prolifération des lymphocytes, selon le type de molécule.

Lors de la greffe, plusieurs traitements d'induction peuvent être administrés au C.H.U. d'Angers : anticorps polyclonaux ou anti-récepteur à l'IL2. Dans notre étude, leur effet sur les taux d'immunoglobulines, quelles qu'elles soient (G, A ou M) semble similaire. Ils sont d'ailleurs utilisés en proportions identiques pour les greffes, dans notre population de greffés rénaux. Tous les taux d'immunoglobulines post-greffe sont inférieurs à ceux en pré-

greffe, et les IgG sont particulièrement touchés. Or selon la littérature [69], les anti-récepteurs à l'IL2, notamment le basiliximab, n'auraient que peu d'effets sur les taux d'immunoglobulines *in vitro*. Cette différence s'explique peut-être par le fait que lors des dosages post-greffe, le traitement immunosuppresseurs est déjà mis en place, ce qui pourrait effacer les différences entre les deux traitements d'induction. Ces traitements d'induction risquent d'ailleurs de créer un biais dans notre étude. En effet, d'après une étude réalisée avec des enfants ayant reçu de la thymoglobuline, on peut observer une hypogammaglobulinémie jusqu'à six mois après l'injection [48].

La trithérapie la plus utilisée dans notre population est l'association de mycophenolate mofetil Cellcept®, de tacrolimus Prograf® et de corticoïdes. Il s'agit de l'association la plus courante en immunosuppression rénale [13]. Pour la majorité des patients (45%), ce traitement restera inchangé. On remarque que lorsque ce traitement reste identique en termes de molécules, il est retrouvé légèrement plus d'hypogammaglobulinémie, sans que cette différence soit significative. Cependant, les taux en valeurs absolues d'IgG, IgA et IgM, que le patient présente un changement de traitement ou non, sont globalement identiques entre les différentes prises en charges thérapeutique immunosuppressives. Tous les taux d'immunoglobulines décroissent après administration d'immunosuppresseurs, avec une chute plus marquée pour les IgG. Selon la littérature, tous les traitements administrés aux patients de l'étude sont responsables de diminution de taux d'immunoglobulines (cf partie 1). Ceci répond donc à l'une des problématiques portant sur le rôle des immunosuppresseurs dans l'hypogammaglobulinémie. Les immunosuppresseurs sont donc des traitements entraînant des taux d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) bas pouvant aller jusqu'à un seuil inférieur aux valeurs normales. Plus de 80% des dosages de lymphocytes de notre population sont normaux, avec des pourcentages similaires pour chaque groupe de traitement. Or selon la première partie de cette thèse, le mécanisme d'action des immunosuppresseurs comprend une action sur les lymphocytes. Celle-ci n'entraîne pas toujours une baisse du nombre de lymphocytes, mais le mycophenolate mofétil (traitement utilisé pour la majorité des patients de notre étude) provoque une diminution du taux de lymphocytes. [73] Il n'est cependant pas spécifié s'il s'agit d'une baisse allant jusqu'à des taux inférieurs à la normale, ce qui explique peut-être cette discordance entre notre étude et la littérature.

Il existe des différences significatives entre la population étudiée et les populations témoin et générale. En effet, quelle que soit la population à laquelle est comparée notre population étudiée, elle présente toujours de manière très significative d'avantage de dosages en hypo-IgA et IgM, mais moins en hypo-IgG. La comparaison de la population témoin sous corticoïdes avec celle sous immunosuppresseurs comporte de nombreux biais : dose administrées, type et durée de traitement. Elle montre que les immunosuppresseurs entraîneraient une diminution principalement des IgA et IgM mais pas des IgG. Les immunosuppresseurs sont indispensables en cas de greffe, c'est l'éviction du rejet de greffe qui est souhaitée. Le rejet de greffe consiste à un mécanisme de défense du système immunitaire contre un élément extérieur. Les premiers éléments immunitaires touchés par les immunosuppresseurs sont donc les IgA et IgM. A propos des taux de lymphocytes, il n'est pas retrouvé de différences significatives entre les trois populations, le pourcentage de dosages normaux dépasse toujours les 50%.

Au sujet de la population témoin sous corticoïdes, les doses administrées sont très faibles. Hors les résultats des taux d'IgG en 2005 sont très proches de ceux de la population étudiée (dont le traitement se compose de corticoïdes à doses supérieures, avec d'autres traitements immunosuppresseurs). Un doute est alors permis quant à l'agent causal réel responsable de l'hypogammaglobulinémie en immunoglobulines G de la population témoin en 2005, qui pourrait donc ne pas être le traitement de corticoïdes.

L'une des complications de la greffe est le rejet. Parmi les 31 patients de la population étudiée, 8 ont fait un rejet de greffe. Cependant, il n'existe pas de différence significative entre les différents groupes de traitements immunosuppresseurs quant à l'apparition de rejet dans notre étude.

Les infections des patients greffés sont liées à leur traitement immunosuppresseur. En effet, en regardant la réponse vaccinale après administration de mycophenolate mofetil pour le virus influenza, il est observé que celle-ci est nettement diminuée [82]. Le nombre de patients ayant présenté une infection dans notre population étudiée atteint les 50% mais il n'est pas retrouvé de différence entre les différents groupes d'immunosuppresseurs.

Notre étude ne nous permet donc pas de conclure sur des éléments en faveur d'un immunosuppresseur entraînant moins d'infection et de rejet. C'est d'ailleurs pour cela que

les thérapies immunosuppressives sont souvent modifiées au cours du traitement, c'est le cas des groupes 2 et 3 de notre étude.

La population de l'étude reste très restreinte (31 patients). Il faudrait donc une étude sur plusieurs hôpitaux afin de mieux apprécier les conclusions de cette étude. En effet, il n'y a eu au C.H.U. d'Angers que 36 greffes en 2004 et 38 en 2005. Il est à noter que nous n'avons pas pu exploiter les doses administrées, du fait de leur forte variabilité entre individus et au sein même du suivi de chaque patient. Un autre aspect à prendre en compte dans cette étude réside dans le fait qu'il s'agit de patients et qu'il ne faut donc pas exclure la mauvaise observance de ceux-ci.

**PARTIE 3**

**PLACE DU PHARMACIEN**

**D'OFFICINE DANS LA**

**THÉRAPIE**

**IMMUNOSUPPRESSIVE**

Ces patients, insuffisants rénaux, font l'objet d'un suivi régulier et d'une formation d'éducation thérapeutique au sein du Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers. Afin de s'inscrire dans un parcours pluridisciplinaire, un accompagnement par le pharmacien en complément et en dehors de l'hôpital peut être imaginé. Sachant que ce traitement est primordial pour le greffé, il est possible d'instaurer un réel dialogue entre le patient et le pharmacien. Le pharmacien peut ainsi se rendre disponible pour assurer l'approvisionnement, et échanger avec le patient afin de s'assurer de la bonne observance du traitement, et repérer d'éventuels signes d'effets secondaires. En effet, une infection ou une atteinte rénale doit être rapidement prise en charge.

Étant encore un domaine relativement récent et complexe, les thérapies immunosuppressives ne font pas encore l'objet d'un enseignement approfondi. Cependant, les médicaments immunosuppresseurs deviennent des thérapies ciblées et sortent des réserves hospitalières. Aussi, c'est le pharmacien d'officine qui est en mesure de les délivrer. C'est ici que se trouve toute l'importance d'une formation continue scientifique du pharmacien d'officine. Par exemple, pour la sortie de la réserve hospitalière du Cellcept® en 2004, l'HAS (Haute Autorité de Santé) a construit un document (en Annexe 2) regroupant les informations essentielles à la délivrance de ce médicament. Il est donc du devoir du pharmacien d'obtenir ces fiches informatives afin de l'aider pour une délivrance sécurisée. Il serait utile que ce type de document, en prenant exemple sur les fiches patient et fiche pharmacien de l'Observatoire des Médicaments des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques de la région Centre soit distribuées de façon systématique dans les officines. Le pharmacien peut lui aussi construire un document similaire afin de prévoir les questions des patients traités par immunosuppresseurs, ainsi que tous les outils pouvant être utiles au patient dans son traitement.

# CONCLUSION



Les immunosuppresseurs sont les indispensables alliés des patients ayant bénéficié d'une greffe, pour lutter contre son rejet. C'est en étudiant le fonctionnement de ce système immunitaire que les cibles moléculaires sont connues et qu'il est donc possible de les influencer grâce aux médicaments. Il s'agit d'ailleurs d'un extrait de la définition du médicament : « *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme [pour] modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action [...] immunologique* ». Les mécanismes d'action complexes des immunosuppresseurs diffèrent beaucoup selon les molécules. Les cibles principales communes sont les lymphocytes T et B et l'interaction entre ces deux types de cellule. Indirectement, les immunosuppresseurs influent donc sur les taux d'immunoglobulines.

L'hypogammaglobulinémie est un phénomène de baisse du nombre d'immunoglobulines G, A ou M, sous un certain seuil. Il peut en résulter des manifestations cliniques comme des infections. Une catégorie de patients est impactée par l'hypogammaglobulinémie, il s'agit des patients ayant bénéficié d'une greffe rénale.

Notre étude nous permet de dégager quelques résultats notables en la comparant avec la première partie de ce travail, issue de la littérature. Les immunosuppresseurs entraînent une diminution du taux d'immunoglobulines, principalement pour les IgG. Cependant, contrairement à ce que la littérature indique, les taux de lymphocytes de nos patients témoins sont peu impactés par leur traitement immunosuppresseur. Enfin, par rapport à une population présentant également une hypogammaglobulinémie liée à des causes diverses, les immunosuppresseurs entraînent moins d'hypo-IgG, mais plus d'hypo-IgA et d'hypo-IgM.

Ces traitements, autrefois réservés à la délivrance hospitalière, se retrouve aujourd'hui en pharmacie d'officine. Il est donc du ressort du pharmacien, au travers sa formation continue, de suivre les progrès en immunosuppression et de connaître au mieux ces médicaments. L'accompagnement de ces patients ayant un traitement vital doit faire partie de ses missions, au regard des devoirs du métier de pharmacien d'officine.

# **ANNEXES**

## Annexe 1 [2]

### Les clusters de différenciation et leur rôle

Cluster de différenciation	Rôle
CD1	présentation de l'antigène au LT
CD2	participe à l'adhésion pour l'activation de LT
CD3	transduction du signal du TCR et expression du TCR
CD4	activation du LT avec le CMH II, marqueur de différenciation thymique des LT
CD5	modulation de la signalisation venant du TCR ou du BCR
CD6	adhésion du thymocyte en développement aux cellules épithéliales, co-stimulation de LT mature
CD8	co-récepteur des LT pour le CMH I
CD9	adhésion et migration
CD11	sous-unité du LFA1 pour l'adhésion par liaison à ICAM 1
CD16	sous-unité du récepteur de faible affinité du fragment Fc impliqué dans la phagocytose des antigènes liés à un anticorps dans l'ADCC
CD19	partie du corécepteur des LB (avec CD21 et CD81), transduction du signal de développement, d'activation et de différenciation de LB
CD21	partie du corécepteur des LB (avec CD19 et CD81), transduction du signal de développement, d'activation et de différenciation de LB
CD22	adhésion et signalisation
CD23	synthèse d'IgE, libération de TNF, IL1, IL6, GM-CSF par les monocytes
CD25	chaîne $\alpha$ du récepteur à l'IL2
CD26	co-stimulation et activation des LT
CD27	co-stimulation pour l'activation des LT et LB
CD28	co-stimulation de la prolifération des LT et production de cytokines après liaison entre CD80 et CD86
CD29	chaîne $\beta$ de l'intégrine VLA1
CD30	stimulation de la prolifération ou de la mort cellulaire
CD31	molécule d'adhésion
CD32	récepteur du fragment Fc des Ig liées à un antigène
CD34	Adhésion
CD35	récepteur des particules recouvertes de C4b ou C3b, diminue l'activation du complément
CD37	transduction de signal
CD39	transduction de signal
CD40	développement, différenciation, commutation de classe des LB, apoptose de LB, stimulation de la production de cytokine par les macrophages et cellules dendritiques

CD45	activation LB et LT médiée par l'association entre antigène et son récepteur
CD50	costimulation dans la réponse immunitaire, régulation de l'adhésion dépendante de LFA1 et ICAM1
CD53	transduction du signal d'activation de LB
CD58	adhésion entre LTcytotoxique et cellule cible, entre cellule présentatrice d'antigène et LT
CD59	activation LT
CD64	phagocytose, endocytose, ADCC, libération de cytokine
CD69	activation précoce lymphocytaire, synthèse de cytokines et récepteur de cytokines, expression de proto-oncogène
CD70	costimulation de LB et LT et association avec le CD27
CD80	activation de LT
CD81	partie du corécepteur des LB (avec CD19 et CD21), transduction du signal de développement, d'activation et de différenciation de LB
CD82	production de cytokines, dissémination et prolifération de LT
CD86	costimulation de LT, stimulation de CD28, inhibition de CTLA4
CD89	Phagocytose
CD95	signaux inducteurs d'apoptose
CD98	activation cellulaire
CD100	activation et adhésion le LT

## Annexe 2 [2]

### Les interleukines : cibles et action

IL	produit par	Cible	Action
IL1	monocytes, macrophages, LB, cellules dendritiques	LTh, LB	costimulation de l'activation, maturation et expansion clonale
IL2	LTh1	LTh, LTc activé par un antigène	Prolifération
		LT spécifique d'un antigène	Croissance
		LTc	augmente l'activité
IL3	LTh, LNK	Hématopoïèse	croissance et différenciation
IL4	LTh2	LB activé par un antigène	costimulation et activation
		LB activé	prolifération et différenciation, commutation d'IgG1 en IgE
		LB repos	augmente le C.M.H. II
IL5	LTh2	LB activé	prolifération, différenciation, commutation en IgA
IL6	monocyte, macrophage, LTh2	LB en prolifération	différenciation terminale des plasmocytes
		Plasmocytes	sécrétion d'anticorps
IL7	moelle	cellule souche	différenciation des LB et LT
		LT repos	augmente l'expression d'IL2 et récepteur à l'IL2
IL9	LTh	LTh	mutagène, prolifération sans contact avec un antigène

IL10	LTh2	CPAG	diminue l'expression du C.M.H. 2
		Macrophage	empêche la production de cytokine
		LTh1	diminue la production de cytokine
IL12	macrophage, LB	LTc activé	synergie avec l'IL2 pour la différenciation en LT
		LTh1 activé	Prolifération
IL13	LTh	Macrophages	inhibe l'activation, libération de cytokine
IL15	LT	LT	Prolifération
		LB activés	prolifération, différenciation
IL16	LT CD8+	LT CD4+	synthèse de cytokine, absence de prolifération induite par la présence d'antigène
IL18	Macrophage	LT	prolifération IFN $\gamma$
IFN $\gamma$	LTh1, LTc	LB en prolifération	commutation vers l'IgG2a, blocage de la commutation vers IgGE et IgG1
		LTh2	inhibe la prolifération

## Annexe 3 [89]

### Document de sortie de la réserve hospitalière du Cellcept® rédigé par l'HAS



#### SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

## CELLCEPT® mycophénolate mofétil

PIH/6 mois  
T ≤ + 30°C

Dates de commercialisation en ville : janvier 2004  
(gélules et comprimés), mars 2006 (poudre pour  
suspension buvable)

#### Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	CIP
CELLCEPT® 250 mg, gélules, boîte de 100	157,80 €	359 525.8
CELLCEPT® 500 mg, comprimés, boîte de 50	157,80 €	359 527.0
CELLCEPT® 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable, boîte de 1 flacon	196,64 €	359 529.3

**SMR** Important

**ASMR** De niveau II (important) par rapport à l'azathioprine (IMUREL®)

Après une greffe, l'organe transplanté est reconnu comme du "non soi" par le système immunitaire du receveur qui réagit selon deux axes complémentaires. Les lymphocytes T du receveur détruisent directement les cellules du greffon porteuses d'antigènes étrangers; les lymphocytes B produisent des anticorps spécifiquement dirigés contre ces antigènes. Pour être toléré, l'organe greffé doit pouvoir être protégé des attaques du système immunitaire de l'hôte, d'où le traitement immunosuppresseur.

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est un immunosuppresseur sélectif de la famille des antimétabolites. C'est un ester de l'acide mycophénolique (MPA), inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il inhibe la synthèse des nucléotides à base de guanine. Le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

### 1. Conditions de prescription et de délivrance

#### ■ Mentions réglementaires

- Prescription initiale hospitalière (PIH) valable 6 mois
- Renouvellement possible par tout médecin pendant ces six mois
- Vérifier pour le renouvellement :
  - la présentation simultanée de l'ordonnance initiale
  - le report des mentions de l'ordonnance initiale (posologies et durées de traitement pouvant être modifiées)
  - le délai maximum de 6 mois fixé par l'AMM, pour le renouvellement de l'ordonnance initiale

#### ■ Contre-indications

- Hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou au MPA
- Femme allaitante
- Excipients à effet notoire : Polyéthylène glycol 400 (comprimés), lécithine de soja (suspension buvable), aspartam (suspension buvable)

#### ■ Interactions médicamenteuses

- Antiacides à base d'hydroxydes d'aluminium ou de magnésium, la cholestyramine : Risque de diminution de l'efficacité de Cellcept®
- Probenécide et par extrapolation les autres produits sécrétés dans les tubules rénaux : Risque d'augmentation de la concentration plasmatique de Cellcept®
- Vaccins vivants : Contre-indiqués chez les patients ayant une réponse immunitaire altérée (la réponse humorale aux autres vaccins peut être diminuée)

- ▶ Ne pas administrer Cellcept® en même temps que l'azathioprine (absence de données)
  - ▶ Aciclovir et valaciclovir : Augmentation des concentrations plasmatiques du mycophénolate mofétil (MMF) et de ces substances
  - ▶ Ganciclovir et valganciclovir : Augmentation des concentrations plasmatiques du MMF et de ces deux substances
  - ▶ Rifampicine : Diminution de l'exposition au MPA
  - ▶ Sirolimus : Chez les transplantés rénaux, l'administration concomitante de Cellcept® et de ciclosporine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA de 30-50 % comparé aux patients recevant l'association de sirolimus et de doses similaires de Cellcept®
  - ▶ Sévélamer : Administrer Cellcept® au moins une heure avant ou trois heures après la prise de Sévélamer afin de limiter l'impact sur l'absorption du MPA (diminution de l'absorption)
  - ▶ Norfloxacine et métronidazole : Diminution de l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de Cellcept®
  - ▶ Tacrolimus : Augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus lors de l'administration de doses répétées de Cellcept® (à la dose de 1,5 g deux fois par jour)
- **Grossesse et allaitement**
- ▶ Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse
  - ▶ Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt
  - ▶ Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par Cellcept® avant d'avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse
  - ▶ Grossesse : L'utilisation de Cellcept® n'est pas recommandée et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune alternative thérapeutique adaptée n'est disponible
  - ▶ Allaitement : Cellcept® est contre-indiqué chez la femme allaitante
- **Précautions d'emploi**
- ▶ Patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont Cellcept® : Risque accru de lymphomes et autres tumeurs malignes, notamment cutanées I (voir Partie 2, « Protection du patient et son environnement »)
  - ▶ Pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression : Contacter immédiatement le médecin
  - ▶ Surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à Cellcept® lui-même, aux médicaments concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs (voir Partie 2, « Suivi thérapeutique »)
  - ▶ Éviter une prescription de Cellcept® chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine
  - ▶ Ne pas administrer Cellcept® en même temps que l'azathioprine
  - ▶ Chez les patients immunodéprimés, les médecins doivent envisager un diagnostic de leucoencéphalopathie multifocale progressive parmi les diagnostics différentiels chez tous les patients présentant des symptômes neurologiques et une consultation avec un neurologue doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement justifiée
  - ▶ La prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de Cellcept® avec la cholestyramine et tous médicaments interférant sur le cycle entéro-hépatique car l'efficacité de Cellcept® pourrait être diminuée
  - ▶ Pendant le traitement, les vaccinations peuvent être moins efficaces. La vaccination antigrippale peut néanmoins s'avérer utile
  - ▶ Patients présentant les syndromes de Lesch-Nyhan et de Kelley-Seegmiller (déficit en inosine monophosphate déshydrogénase, rares) : Éviter le traitement par Cellcept®
  - ▶ Patients ayant une affection digestive sévère évolutive : Utiliser Cellcept® avec prudence (augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastrointestinale, d'hémorragie ou de perforation)
- **En pratique**
- ▶ Le mycophénolate mofétil peut être remis au patient dans un emballage ordinaire
  - ▶ Il est recommandé de délivrer au patient la suspension buvable après reconstitution par le pharmacien

## 2. Conseils au patient

### ■ Posologie et plan de prise

#### Utilisation en transplantation rénale

##### Adulte

- ▶ Par voie orale, le traitement par Cellcept® doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe
- ▶ La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), soit pour la poudre pour suspension buvable, 5 ml deux fois par jour.

##### Enfant et adolescent (âgés de 2 à 18 ans)

- ▶ La dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m<sup>2</sup> administrés par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour)
- ▶ Les gélules doivent être prescrites uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m<sup>2</sup>. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 m<sup>2</sup> et 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie est de 750 mg, deux fois par jour. Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie passe à 1 g, deux fois par jour
- ▶ Les comprimés doivent être prescrits uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup>, à la dose de 1 g, deux fois par jour



#### Enfant de moins de 2 ans

- » L'utilisation de Cellcept® est pas recommandée dans cette tranche d'âge (données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans insuffisantes)

#### Utilisation en transplantation cardiaque

##### Adulte

- » Par voie orale, le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque
- » La dose recommandée chez les transplantés est de 1,5 g, deux fois par jour

##### Enfant

- » Aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie

#### Utilisation en transplantation hépatique

##### Adulte

- » Cellcept® pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais de Cellcept® par voie orale dès qu'il peut être toléré
- » La dose recommandée chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour *per os* (dose quotidienne de 3 g)

##### Enfant

- » Aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie

#### Utilisation chez le sujet âgé (≥ 65 ans)

- » Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques sont appropriées pour les patients âgés

#### ▲ Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale

- » Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) : Dose maximale autorisée de 1 g deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postérieure à la greffe

### ■ Modalités d'administration

#### Gélules et comprimés

- » À avaler au cours ou en dehors des repas avec un verre d'eau, sans écraser les comprimés ou ouvrir les gélules

#### Suspension buvable

- » Administrer à l'aide de la seringue doseuse fournie. Si nécessaire, administrer par sonde nasogastrique de diamètre minimum de 8 French (diamètre intérieur minimum : 1,7 mm)

#### Préparation à la suspension

- » Agiter vigoureusement le flacon fermé à plusieurs reprises afin de fluidifier la poudre
- » Verser 94 ml d'eau purifiée dans un verre gradué
- » Ajouter environ la moitié du volume total d'eau purifiée dans le flacon et agiter le flacon fermé pendant environ une minute
- » Ajouter le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute
- » Retirer le bouchon de sécurité enfant avant d'introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon
- » Refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permet le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assure la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants
- » Indiquer la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon

### ■ Observance

- » Respecter strictement la dose prescrite

### ■ Conservation

- » T ≤ + 30°C (gélules, comprimés, suspension buvable avant et après reconstitution)
- » Dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité (gélules et comprimés)
- » La suspension reconstituée a une durée de conservation de 2 mois (poudre pour suspension buvable)

### ■ Suivi thérapeutique

- » Contrôler la numération globulaire chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des second et troisième mois et une fois par mois pendant le reste de la première année
- » Surveiller l'apparition d'une neutropénie. Elle peut être liée à Cellcept®, mais aussi aux médicaments concomitantes, à des infections virales ou à une combinaison des trois. Si une neutropénie apparaît, (taux de polynucléaires neutrophiles < 1,3.10<sup>9</sup>/µl), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement
- » Contacter immédiatement le médecin devant toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression

### ■ Effets indésirables

#### Liste complète - voir RCP

- » Diarrhées, leucopénie, infections généralisées et vomissements
- » Risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées
- » Infections opportunistes (candidoses cutanéo-muqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès)

### ■ Protection du patient et son environnement

- ▶ Ne pas écraser les comprimés, ni ouvrir les gélules
- ▶ En cas d'inhalation ou de contact accidentels de la poudre contenue dans les gélules ou de la suspension reconstituée avec la peau ou les muqueuses : Bien laver au savon et à l'eau
- ▶ Éviter absolument tout contact avec les yeux : Dans le cas contraire, rincer les yeux à l'eau courante et consulter si besoin un ophtalmologue
- ▶ Minimiser l'exposition au soleil et aux rayons UV : Porter des vêtements protecteurs et utiliser un écran solaire à indice de protection élevé du fait du risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir Partie 1, « Précautions d'emploi »)

### ■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit en vigueur

## 3. Caractéristiques du médicament

### ■ Médicaments à même visée thérapeutique que Cellcept®

Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Ciclosporine (Sandimmun® capsules molles à 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Sandimmun® capsules molles à 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Sandimmun® capsules molles à 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)
Ciclosporine (Néoral® capsules molles à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Néoral® capsules molles à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Néoral® capsules molles à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)
Tacrolimus (Prograf® gélules à 0,5 mg, 1 mg et 5 mg)	—	Tacrolimus (Prograf® gélules à 0,5 mg, 1 mg et 5 mg)
Corticoïdes à fortes doses	Corticoïdes à fortes doses	Corticoïdes à fortes doses
Mycophénolate sodique (Myfortic® comprimés gastro-résistants à 180 et 360 mg)	—	—
Azathioprine (Imurel® comprimés sécables à 50 mg)	Azathioprine (Imurel® comprimés sécables à 50 mg)	Azathioprine (Imurel® comprimés sécables à 50 mg)
Évérolimus (Certican® comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg ; comprimés dispersibles à 0,1 mg et 0,25 mg)	Évérolimus (Certican® comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg ; comprimés dispersibles à 0,1 mg et 0,25 mg)	—
Sirolimus (Rapamune® comprimés enrobés à 1 mg et 2 mg ; solution buvable à 1 mg/ml)	—	—

### ■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ Associé à d'autres immunosuppresseurs, Cellcept® peut être un immunosuppresseur de première intention en transplantation rénale, hépatique et cardiaque. Sa forme "poudre pour suspension buvable" répond à un besoin thérapeutique en transplantation rénale, chez les enfants, notamment de deux à six ans et en transplantation rénale, hépatique et cardiaque chez les adultes ayant des dysphagies.

### ■ Population cible

- ▶ Selon l'Établissement Français des Greffes, 2423 transplantations rénales, 933 transplantations hépatiques et 317 transplantations cardiaques ont été réalisées en 2004. En transplantation rénale, 78 enfants de moins de 15 ans ont été greffés en 2003
- ▶ Toujours selon l'Établissement Français des Greffes, au 31 décembre 2003 :
  - 21 982 malades étaient porteurs d'un greffon renal
  - 6370, d'un greffon hépatique
  - 3331, d'un greffon cardiaque
- ▶ La population cible de Cellcept® (gélule, comprimé et poudre pour suspension buvable) peut être estimée à 31 600 malades
- ▶ On ne dispose pas de données permettant d'estimer la population cible de la seule forme poudre pour suspension buvable

#### 4. Abréviations

<b>ASC</b>	Aire sous courbe plasmatique
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
<b>MNF</b>	Mycophénolate mofétil
<b>MNU</b>	Médicament non utilisé
<b>MPA</b>	Acide mycophénolique
<b>PIH</b>	Prescription initiale hospitalière
<b>SMR</b>	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
<b>T</b>	Température de conservation

---

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://www.afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

Laboratoire Roche  
Tél : 01 46 40 51 91

## Annexe 4

### Extrait de la notice de l'automate BN ProSpec®

Il est possible de générer une **dispersion Mie** ou **Rayleigh** :

- Si le diamètre de particule comparativement à la longueur d'onde de la lumière est **petit**, il s'agit de la **dispersion Rayleigh**. La lumière est dispersée presque **symétriquement** de tous les côtés. Le rendement lumineux pour la mesure est réduit.

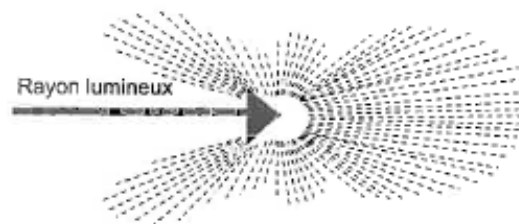


Figure 14.5.1.1 - 1 Dispersion Rayleigh

- Si le diamètre de particule comparativement à la longueur d'onde de la lumière est **grand**, il s'agit de la **dispersion Mie**. Plus la taille des particules augmente, plus la lumière est dispersée principalement **vers l'avant**. Ceci permet un meilleur rendement lumineux pour la mesure.

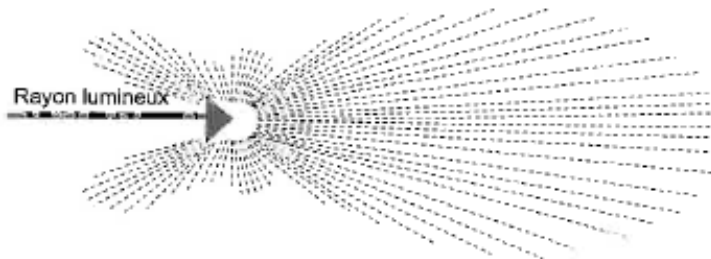


Figure 14.5.1.1 - 2 Dispersion Mie

Le diamètre des complexes antigènes-anticorps est d'environ  $d > 1000$  nm en utilisant des particules latex. Sachant que la diode lumineuse utilisée dans BN ProSpec® émet une lumière d'une longueur d'onde de 840 nm, les particules sont en générale plus grosses que la longueur d'onde et on rencontre principalement une **dispersion Mie** avec un rendement de signaux plus élevé.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Chatenoud L., Bach J-F. – IMMUNOLOGIE – De la biologie à la clinique – 6ème edition – Paris – Lavoisier Médecine Sciences Publication – 2009 – 470 pages
- [2] Goldsby R. A., Kindt T. J., Osborne B. A. – Immunologie - Le cours de Janis Kuby Avec questions de revisions – Paris – DUNOD – 2001 – 660 pages
- [3] Fecteau J.-F. – Bibliothèque – [en ligne] - <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24431/ch01.html> - consulté le 23/02/2014
- [4] Mayer G. – Microbiology and Immunology Online University of South Carolina School of Medicine – [en ligne] - <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/igstruct2000.htm> - consulté le 23/02/2014
- [5] Devanne S. – Causes, devenir et thérapeutiques des malades avec hypogammaglobulinémies – 2012 – thèse d'exercice pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie - université d'Angers – faculté de pharmacie d'Angers
- [6] Guidicelli V., Lefranc M.-P. – frontiers – [en ligne] - <http://www.frontiersin.org/Journal/10.3389/fgene.2012.00079/full> - consulté le 23/02/2014
- [7] Stepkowski S. M. – UNIVERSITY OF CAMBRIDGE – [en ligne] - [http://journals.cambridge.org/fulltext\\_content/ERM/ERM2\\_04/S1462399400001769sup006.html](http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM2_04/S1462399400001769sup006.html) - consulté le 23/02/2014
- [8] Simon M. - cours-Pharmacie.com - [en ligne] - <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html> - consulté le 23/02/2014
- [9] Elizabeth F. Jaffe, M. D., Ph. D. et al. - SECONDARY HYPOGAMMAGLOBULINEMIA – IMMUNOLOGY AND ALLERGYCLINICS OF NORTH AMERICA – 2001 - volume 21 – numéro 1 – p. 141 à 163
- [10] Durandy A. – Déficits de l'immunité humorale – Courtaboeuf - LFB – 2003 – chapitre1 – sous chapitre 2 – Déficits immunitaires humoraux : génétique et diagnostic – p19 à 29
- [11] Samson M., Audia S., Lakomy D. et al. – Stratégie diagnostique devant la découverte d'une hypogammaglobulinémie en rhumatologie – Revue du rhumatisme – 2011 – numéro 78 – p. 122 à 127

- [12] Hulin A. – Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien – Annales Pharmaceutiques Françaises – 2008 – numéro 66 – p. 102 à 114
- [13] Legendre C., Zuber J., Anglicheau D. et al. – Immunosuppression en transplantation rénale – Annales d'urologie – 2007 – numéro 41 – p. 276 à 284
- [14] Inserm - Institut national de la santé et de la recherche médicale - [en ligne] - <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/?sequence=11> - consulté le 06/11/2014
- [15] Martin A., Tisch R. M., Getts D. R. – Manipulating T cell-mediated pathology: Targets and functions of monoclonal antibody immunotherapy – Clinical Immunology – 2013 – numéro 148 – p. 135 à 147
- [16] Boumpas D. T., Chrousos G. P., Wilder R. L. et al. – Glucocorticoid Therapy for Immune-mediated Disease: Basic and Clinical Correlates – Annals of internal medicine – 1993 – volume 119 – numéro 12 – p. 1198 à 1208
- [17] Nelson R. P., Ballou M. – Immunomodulation and immunotherapy : Drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies – Journal of Allergy and Clinical immunology – 2003 – volume 111 – numéro 2 – p. 720 à 732
- [18] Roumestan C., Gougat C., Jaffuel D. et al. – Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques – la revue de médecin interne – 2004 – numéro 25 – p. 636 à 647
- [19] Dussauze H., Bourgault I., Doleris L.-M. et al. - Corticothérapie systémique et risque infectieux – La Revue de médecine interne – 2007 – numéro 28 – p. 841 à 851
- [20] Smoak K. A., Cidlowski J. A. – Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation – Mechanism of Ageing and Development – 2004 – numéro 124 – p. 697 à 706
- [21] Levy A. L., Waldmann T. A. – The Effect of Hydrocortisone on Immunoglobulin Metabolism – The Journal of Clinical Investigation – 1970 – volume 49 – p. 1679 à 1684

- [22] Liden J., Rafter I., Truss M. et al. – Glucocorticoid Effects on NF- $\kappa$ B Binding in the Transcription of the ICAM-1 Gene – Biochemical and Biophysical Research Communications – 2000 - volume 273 – numéro 3 – p. 1008 à 1014
- [23] Klaustermeyer W. B., Gianos M. E., Kurohara M. L. et al. – IgG subclass deficiency associated with corticosteroids in obstructive lung disease – CHEST – 1992 – volume 102 – numéro 4 – p. 1137 à 1142
- [24] Björneboe M., Fischel E. E., Støer H. C. – The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody – THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE – 1950 – volume 93 – p. 37 à 49
- [25] Van Schoor J., Toogood J. H., Pauwels R. A., Short courses of high-dose inhaled budesonide and serum IgG subclass levels in healthy volunteers – Journal of Allergy and Clinical immunology – 1996 – volume 97 – numéro 1 – p. 113 à 118
- [26] Furst D. E. – Serum Immunoglobulins and Risk of infection: How Low Can You Go? – Seminar in arthritis and rheumatism – 2009 – numéro 39 – p. 18 à 29
- [27] Kawano T., Matsuse H., Obase Y. - Hypogammaglobulinemia in Steroid-Dependent Asthmatics Correlates with the Daily Dose of Oral Prednisolone – International Archives of Allergy and Immunology – 2002 – numéro 128 – p. 240 à 243
- [28] Martinez F., Coleman J. W. – The effects of selected drugs, including chlorpromazine and non-steroidal anti-inflammatory agents, on polyclonal IgG synthesis and interleukin 1 production by human peripheral blood mononuclear cells *in vitro* – Clinical & Experimental Immunology – 1989 – numéro 76 – p. 252 à 257
- [29] Treuil P. – Prévenir le rejet par un traitement immunosuppresseur adapté – Actualités pharmaceutiques hospitalières – 2006 – numéro 6 – p. 12 à 32
- [30] Rauch M. C., San Martín A., Ojeda D. et al. – Tacrolimus causes a blockage of protein secretion which reinforces its immunosuppressive activity and also explains some of its toxic side-effects – Transplant Immunology – 2009 – numéro 22 – p.72 à 81



- [31] Stevens C., Lempert N., Freed B. M. – The effects of immunosuppressive agents on in vitro production of human immunoglobulins. – Transplantation – 1991 – volume 51 – numéro 6 – p. 1240 à 1244
- [32] Sakuma S., Kato Y., Nishigaki F. et al. - Effects of FK 506 and other immunosuppressive anti-rheumatic agents on T cell activation mediated IL-6 and IgM production in vitro - International Immunopharmacology - 2001 - numéro 1 - p. 749 à 757
- [33] Kwun J., Bulut P., Kim E. et al. – The role of B cells in solid organ transplantation – Seminars in Immunology – 2012 – numéro 24 – p. 96 à 108
- [34] Heidt S., Roelen D. L., Eijssink C. et al. – Calcineurin inhibitors affect B cell antibody responses indirectly by interfering with T cell help – Clinical & Experimental Immunology – 2009 – numéro 159 – p. 199 à 207
- [35] Drug Information online Drugs.com – [en ligne] - <http://www.drugs.com/dict/pokeweed-mitogen.html> - consulté le 08/02/2014
- [36] Gmelig-Meyling F., Uytend Haag A. G. C., Ballieux R. E. - Human B-cell activation *in vitro*: T-cell dependent pokeweed mitogen-induced differentiation of blood B lymphocytes - Cellular Immunology - 1977 - volume 33 - numéro 1 - p.156 à 169
- [37] Suzuki N., Sakane T., Tsunematsu T. – Effects of a novel immunosuppressive agent, FK 506, on human B cell activation – Clinical & Experimental Immunology – 1990 – numéro 79 – p. 240 à 245
- [38] Lee J., Choi T. G., Ha J. et al. – Cyclosporine A suppresses immunoglobulin G biosynthesis via inhibition of cyclophilin B in murine hybridomas and B cells – International Pharmacology – 2012 – numéro 12 – p. 42 à 49
- [39] Nath P. R. - epernicus WHERE SCIENCE MEETS- [en ligne] - <http://www.epernicus.com/prn> - consulté le 06/11/2014
- [40] Tae-Yeon K., Eunmin K., Sungjoo K. Y. et al. – Herp enhances ER-associated protein degradation by recruiting ubiquitins – Biochemical and Biophysical Research Communication – 2008 – numéro 369 – p. 741 à 746

- [41] Salinas-Carmona M. C., Pérez I., Galán K. et al. - Immunosuppressive drugs have different effect on B lymphocyte subsets and IgM antibody production in immunized BALB/c mice - *Autoimmunity* - 2009 - volume 42 - numéro 6 - p. 537 à 544
- [42] Rentenaar R. J., Van Diepen F. N. J., Meijer R. T. et al. – Immune responsiveness in renal transplant recipients: Mycophenolic acid severely depresses humoral immunity in vivo – *Kidney International* – 2002 – numéro 62 – p. 319 à 328
- [43] Willcocks L. C., Chaudhry A. N., Smith J. C. et al. – The Effect of Sirolimus Therapy on Vaccine Responses in Transplant Recipients – *American Journal of Transplantation* – 2007 – numéro 7 – p. 2006 à 2011
- [44] Büchler M., Longuet H., Lemoine R. et al. – Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of two different rabbit antithymocyte globuline dosing regimens: Results of a randomized trial – *Transplant Immunology* – 2013 – numéro 28 – p. 120 à 126
- [45] Goh B. K., Chedid M. C., Gloor J. M. et al. – The impact of terminal complement blockade on the efficacy of induction with polyclonal rabbit antithymocyte globulin in living donor renal allografts - *Transplant Immunology* – 2012 – numéro 27 – p. 95 à 100
- [46] Vidal – eVIDAL – [en ligne] - <http://www.evidal.fr/buadistant.univ-angers.fr/showProduct.html?productId=16312#pub> – consulté le 15/09/2013
- [47] Zand M., Vo T., Huggins J. et al. – Polyclonal Rabbit Antithymocytes Globulin Triggers B-Cell and Plasma Cell Apoptosis by Multiple Pathways – *Transplantation* – 2005 – Volume 79 – numéro 11 – p. 1507 à 1515
- [48] Vilalta R., Lara E., Madrid A. et al. – Delayed Graft Function Is Reduced With Antithymocyte Globulin Induction in Pediatric Kidney Transplantation – *Transplantation Proceedings* – 2009 – numéro 41 – p. 2373 à 2375
- [49] Baan C. C., Boelaars-van Haperen M. J. A. M., van Riemsdijk I. C. et al. – IL-7 and IL-15 Bypass the Immunosuppressive Action of Anti-CD25 Monoclonal Antibodies – *Transplantation Proceedings* – 2001 - numéro 33 – p. 2244 à 2246

- [50] E.M.A. - EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCES MEDICINES HEALTH – [en ligne] - [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf) - consulté le 08/02/2014
- [51] Anonyme – Targeting T-Cell Activation Through Selective Costimulation Modulation – Medscape General Medecine – 2006 – numéro 6 – p. 12
- [52] Medscape MULTISPECIALITY – [en ligne] - [http://www.medscape.org/viewarticle/496108\\_12](http://www.medscape.org/viewarticle/496108_12) - consulté le 23/02/2014
- [53] Cutolo M., Nadler S. – Advances in CTLA-4-Ig-mediated modulation of inflammatory call and immune response activation in rheumatoid arthritis – Autoimmunity Reviews – 2013 – volume 12 - numéro 7 – p. 758 à 767
- [55] Judge T. A., Tang A., Spain L. M. et al. – The In Vivo Mechanism of Action Of CTLA4Ig – The Journal of Immunology – 1996 – volume 156 – numéro 6 – p. 2294 à 2299
- [56] Monneret C. – Actualités thérapeutiques: l’abiratéronne, le bélatacept, le vandétanib et la fidaxomycine – Annales Pharmaceutiques Françaises – 2013 – numéro 71 – p. 95 à 103
- [57] Vincenti F. - Are calcineurin inhibitors-free regimens ready for prime time? - Kidney International - 2012 - numéro 82 - p. 1054 à 1060
- [58] Larsen C. P., Pearson T. C., Adams A. B. et al. – Rational development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties – American Journal of Transplantation – 2005 – numéro 5 – p. 443 à 453
- [59] Chavez H., Beaudreuil S., Abbed K. et al. – Absence of CD4CD25 regulatory T cell expansion in renal transplanted patients treated in vivo with Belatacept mediated CD28-CD80/86 blockade – Transplant Immunology – 2007 – numéro 17 – p. 243 à 248
- [60] Raychaudhuri S. P., Nguyen C. T., Raychaudhuri S. K. et al. – Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents – Autoimmunity Reviews – 2009 – numéro 9 – p. 67 à 81

- [61] Tracey d., Klareskog L., Sasso A. H. et al. - Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action A comprehensive review - Pharmacology & Therapeutics - 2008 - volume 117 - numéro 2 - p. 244 à 279
- [62] Patke C. L., Shearer W. T. – gp120- and TNF- $\alpha$ -induced modulation of human B cell function: Proliferation, cyclic AMP generation, Ig production, and B-cell receptor expression – Journal of Allergy and Clinical Immunology – 2000 – volume 105 – numéro 5 – p. 975 à 982
- [63] Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Doria A. et al. – Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review – Autoimmunity Reviews – 2005 – numéro 4 – p. 144 à 152
- [64] Kaine J. L., Kivitz A. J., Birbara C. et al. – Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab – The Journal of Rheumatology – 2007 – volume 34 – numéro 2 – p. 272 à 279
- [65] Gelinck L. B., Van Der Bijl A. E., Beyer W. E. et al. – The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination – Annals of the Rheumatic Diseases – 2008 – volume 67 – numéro 5 – p. 713 à 716
- [66] Goebel J., Stevens E., Forrest K. et al. - Daclizumab (Zenapax®) inhibits early interleukin-2 receptor signal transduction events – Transplant Immunology – 2000 - numéro 8 – p. 153 à 159
- [67] Valentin F. – MEMOIRE Online – [en ligne] – <http://www.memoireonline.com/01/06/68/gestionnaire-processus-bioinformatique.html> – consulté le 23/02/2014
- [68] Tsao T., Woo J., McClellan M. et al. – Low Dose of Daclizumab Decreases Mitogen-Induced T-Cell Activation – Journal of Clinical Allergy and Immunology – 2003 – volume 111 – numéro 2 – p. 86
- [69] Bingyi S., Ming C., Yeyong Q. et al. – The Effect oh Anti-CD25 Monoclonal Antibody (Simulect) to the Lymphocytes in the Peripheral Blood of the Recipients of Kidney Transplantation – Transplantation Proceedings – 2003 – numéro 35 – p. 243 à 245

- [70] Pallet N., Thervet E., Anglicheau D. et al. - Inhibiteur de mTOR Des antiprolifératifs pléiotropiques – MEDECINE/SCIENCES – 2006 – volume 22 – numéro 22 – p. 947 à 952
- [71] Galimberti S., Petrini M. – OPEN i beta – [en ligne] – [http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3004564\\_cmr-2-181f3&req=4](http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3004564_cmr-2-181f3&req=4) - consulté le 23/02/2014
- [72] Legendre C., Thervet E. – La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels – Médecine thérapeutique – 1999 – volume 5 – numéro 2 – p. 101 à 107
- [73] Heidt S., Roelen D. L., Eijsink C. et al. – Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells; evidence supporting the use of MMF and rapamycin – Transplantation – 2009 – volume 86 – numéro 9 – p. 1292 à 3000
- [74] Kim H. S., Raskova J., Degiannis D. et al. – Effects of cyclosporine and rapamycin on immunoglobulin production by preactivated human B cells – Clinical & Experimental Immunology – 1994 – numéro 96 – p. 508 à 512
- [75] Matz M., Lehnert M., Lorkowski C. et al. – Combined standard and novel immunosuppressive substances affect B-lymphocyte function – International Immunopharmacology - 2013 – numéro 15 – p. 718 à 725
- [76] Kimball J. A., Pescovitz M. D., Book B. K. et al. – Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil – Transplantation – 1995 – volume 60 – numéro 12 – p. 1379 à 1383
- [77] Versluis D. J., Beyer W. E., Masurel N. et al. – Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine – 1986 – Transplantation – volume 42 – numéro 4 – p. 376 à 379
- [78] Allison A. C., Eugui E. M. - Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action – Immunopharmacology – 2000 – numéro 47 – p. 85 à 118
- [79] Jonsson C. A., Carlsten H. – Mycophenolic acid inhibits inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and suppresses immunoglobulin and cytokine production of B cells – International Immunopharmacology – 2003 – numéro 3 – p. 31 à 37

- [80] Hutchinson P., Jose M., Atkins R. C. et al. – Ex vivo lymphocyte proliferative function is severely inhibited in renal transplant patients on mycophenolate mofetil treatment – Transplant Immunology – 2004 – numéro 13 – p. 55 à 61
- [81] Lederer S. R., Friedrich N., Banas B. et al. – Effects of mycophenolate mofetil on donor-specific antibody formation in renal transplantation – Clinical Transplantation – 2005 – numéro 19 – p. 168 à 174
- [82] Smith K. G. C., Isbel N. M., Catton M. G. et al. – Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil – Nephrology Dialysis Transplantation – 1998 – numéro 13 – p. 160 à 164
- [83] Barten M. J., Gummert J. F., van Gelder T. et al. – Flow cytometric quantitation of calcium-dependent and –independent mitogen-stimulation of T cell functions in whole blood: inhibition by immunosuppressive drugs in vitro – Journal of Immunological Methods – 2001 – numéro 253 – p. 95 à 112
- [84] Herrmann M. L., Schleyerbach R., Kirschbaum B. J. – Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases – Immunopharmacology – 2000 – numéro 47 – p. 273 à 289
- [85] Siemasko K. F., Chong A. S. F., Williams J. W. et al. – Regulation of B Cell Function by the Immunosuppressive Agent Leflunomide 1 – Transplantation – 1996 – volume 61 – numéro 4 – p. 635 à 642
- [86] Siemasko K. F., Chong A. S. F., Jäck H.-M. et al. – Inhibition of JAK3 and STAT6 Tyrosine Phosphorylation by the Immunosuppressive Drug Leflunomide Leads to a Block in IgG1 Production – The Journal of Immunology – 1998 – numéro 160 – p. 1581 à 1588
- [87] Cao W. W., Kao P. N., Chao A. C. et al. – Mechanism of the antiproliferative action of leflunomide. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, does not block T-cell receptor-mediated signal transduction but its antiproliferative effects are antagonized by pyrimidine nucleosides – The Journal of Heart and Lung Transplantation – 1995 – volume 14 – numéro 6 – p. 1016 à 1030

[88] Hiesse C. - Épidémiologie de la transplantation rénale en France - Néphrologie & Thérapeutiques - 2013 - volume 9 - p. 441 à 450

[89] Haute Autorité de Santé - HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ - [en ligne] - [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/cellcept\\_srh.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/cellcept_srh.pdf) - consulté le 01/11/2014

## Résumé

### Impact des immunosuppresseurs sur l'hypogammaglobulinémie

Le rôle des immunosuppresseurs consiste à permettre à l'organisme de tolérer le non-soi. Cependant, l'équilibre entre le rejet de greffe et une trop forte baisse du système immunitaire est difficile à obtenir. C'est pourquoi la thérapie immunosuppressive peut entraîner jusqu'à l'hypogammaglobulinémie, qui est une altération de la production d'immunoglobulines. L'action de ces traitements sur les cellules de l'immunité acquise repose sur un mécanisme moléculaire plus ou moins connu. La diversité des traitements immunosuppresseurs aujourd'hui utilisés entraîne donc des résultats variés quant à leur impact sur le système immunitaire. Au cours de cette thèse, sera développé le mécanisme d'action des différents immunosuppresseurs sur le système de production des immunoglobulines. Notre étude a pour objectif le suivi de patients ayant bénéficié d'une greffe rénale et ayant présenté un dosage en immunoglobulines G inférieur à la normale.

**Mots clés:** immunosuppresseur, immunoglobulines, hypogammaglobulinémie

## Abstract

### Impact of immunosuppressive drugs on hypogammaglobulinemia

The role of immunosuppressive drugs consists in letting human body tolerate the non-self. However, balance between transplant rejection and excessive drop of the immune system is hard to obtain; which is why an immunosuppressive drug based therapy can lead up to a change in the immunoglobulin production, referred as hypogammaglobulinemia. Effect of such therapy on acquired immune cells is based upon a more or less known molecular mechanism. Therefore, the wide range of immunosuppressive therapies used nowadays lead to various conclusions on their impacts on the immune system. In this thesis, the mechanism of the various immunosuppressive drugs on the immunoglobulin production system is developed. This study will focus on renal transplant patients who present a subnormal rate of immunoglobulin G.

**Keywords:** immunosuppressive drugs, immunoglobulins, hypogammaglobulinemia