



# Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale

Nicolas Clere

## ► To cite this version:

Nicolas Clere. Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019, 58, pp.26 - 30. <10.1016/j.actpha.2019.01.015>. <hal-03486108>

**HAL Id: hal-03486108**

**<https://hal.science/hal-03486108v1>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**Dochead dossier**

**Sous-dochead La greffe rénale**

## **Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale**

**Nicolas Clere**

Maître de conférences des Universités en pharmacologie

Faculté de santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Adresse e-mail : [nicolas.clere@univ-angers.fr](mailto:nicolas.clere@univ-angers.fr) (N. Clere).

### **Résumé**

Le succès d'une greffe repose sur une gestion optimale des médicaments immunosuppresseurs, que ce soit au niveau de leur prescription, de leur délivrance ou de leur administration. Le pharmacien est un maillon déterminant dans le suivi du traitement d'entretien. Il prodigue des conseils adaptés au patient transplanté, s'assure de la bonne observance thérapeutique et évalue les éventuels effets iatrogènes.

**Mots clés** – antimétabolite ; greffe rénale ; immunosuppresseur ; inhibiteur de la calcineurine ; inhibiteur de mTOR

**Summary à venir**

**© 2018**

**Keywords à venir**

Le rejet de greffe est caractérisé par une augmentation de l'expression et de l'activation des lymphocytes T *via* l'implication de l'interleukine 2 (IL-2). Cette cytokine, après fixation sur son récepteur, est capable de potentialiser l'activation des lymphocytes T favorisant ce rejet. Les immunosuppresseurs représentent un traitement indispensable dans sa prévention.

Le risque de rejet aigu étant maximal dans les jours suivants la greffe, le traitement immunosuppresseur est conduit en deux étapes :

- **un traitement d'attaque**, à doses élevées, commencé la veille ou le jour de la greffe et suivi dix à douze jours pendant la durée d'hospitalisation post-greffe, plusieurs des médicaments administrés étant réservés à l'usage hospitalier sans rétrocession (anticorps anti-lymphocytaires, basiliximab) ;
- **un traitement d'entretien**, de durée indéterminée, à doses plus faibles, déterminées en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Ce traitement d'entretien associe deux ou, le plus souvent, trois molécules de mécanismes d'action pharmacologiques différents, délivrées en officine.

## Cle\_illus1

### T1 Mécanisme d'action

**TEG1** Les médicaments immunosuppresseurs regroupent un faible nombre de molécules qui ont la propriété de moduler la réponse immune selon trois mécanismes :

- l'inhibition de la synthèse d'IL-2 par celle de l'activité de la calcineurine ;
- l'inhibition de la prolifération dépendante de l'IL-2 par celle de l'activité de la protéine mTOR ;
- l'inhibition de la synthèse des bases puriques *via* des antimétabolites [1].

**TEG1** Les corticoïdes, connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, peuvent également être indiqués dans la prévention du rejet de greffe. Cette indication s'explique, notamment, par une modulation de la transcription de gènes codant pour des cytokines impliquées dans la réponse immunitaire.

**TEG1** Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) sont des molécules susceptibles d'empêcher la prolifération des lymphocytes T en bloquant leur passage de la phase G<sub>0</sub> à la phase G<sub>1</sub> du cycle cellulaire. Sur le plan moléculaire, la reconnaissance antigènes/anticorps entraîne une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire à l'origine d'une activation de la calcineurine. Cette dernière, qui est une phosphatase, favorise alors la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT (*Nuclear factor of activated T cells*) qui ne sera pas transloqué dans le noyau, empêchant ainsi la transcription du gène codant pour l'IL-2 et, par conséquent, la prolifération des lymphocytes T.

**TEG1** Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) sont des dérivés des macrolides capables de cibler la protéine intracytoplasmique mTOR impliquée dans le contrôle de la prolifération et la survie cellulaire. La protéine mTOR est activée par différents signaux intracellulaires à la suite de l'interaction de l'IL-2 sur son récepteur membranaire. Il en résulte une stimulation du cycle cellulaire et une prolifération augmentée des lymphocytes T. L'utilisation d'inhibiteurs de mTOR s'oppose au passage, par les lymphocytes T, de la phase G<sub>1</sub> à la phase S du cycle cellulaire, empêchant ainsi leur prolifération et facilitant leur apoptose.

**TEG1** Les antimétabolites (azathioprine et mycophénolate mofétil) agissent en aval de la réaction immunitaire en empêchant l'entrée en mitose des lymphocytes T, bloquant ainsi leur multiplication. L'azathioprine est une prodrogue de la 6-mercapto-purine, analogue des bases puriques, indiquée

comme immunosuppresseur mais également comme anticancéreux. Son activité anti-métabolique repose sur son analogie aux bases puriques. L'azathioprine, dont le mécanisme reste mal connu, libère, en présence de glutathion, la 6-mercaptopurine et un dérivé méthyl-nitro-imidazole qui serait à l'origine de réactions radicalaires altérant l'acide désoxyribonucléique (ADN). La 6-MP est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine grâce à l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase (HGPRT). À terme, les nucléotides physiologiques sont remplacés par des nucléotides dérivés de la 6-MP, ce qui aboutit à la synthèse d'ADN et d'acide ribonucléique (ARN) anormaux et à l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T. Le mycophénolate mofétil est une molécule hydrolysée en métabolite actif au niveau intestinal. Le métabolite bloque la voie de synthèse *de novo* des bases puriques en inhibant l'inosine monophosphate deshydrogénase.

**TEG1 Les glucocorticoïdes** sont des molécules à activité anti-inflammatoire qui s'avèrent également immunosuppressives à fortes doses. Agonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes, ces molécules sont capables d'inhiber la transcription des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoire impliquées dans la réponse immunitaire telles que l'IL-1, IL-2 et IL-6 ou le *tumor necrosis factor* alpha (TNF- $\alpha$ ). La diminution de production de ces derniers, médiateurs physiologiques, retarde la présentation des antigènes du greffon aux lymphocytes T du receveur, limitant ainsi le rejet de greffe. En parallèle, les corticoïdes sont capables d'inhiber la prolifération et l'activation des lymphocytes T.

## **T1 Principales indications**

**TEG1 La ciclosporine** constitue le chef de file des immunosuppresseurs. Elle peut être prescrite dans diverses transplantations d'organes et la greffe de moelle osseuse. Elle est utilisée en prévention et dans le traitement du rejet du greffon.

**TEG1 Le tacrolimus** est indiqué, de même que l'évérolimus, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, chez l'adulte et l'enfant, dans la prévention du rejet de greffe rénale, hépatique et cardiaque, ainsi que dans le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs.

**TEG1 Le sirolimus** est, quant à lui, utilisé dans la prévention du rejet de greffe d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

## **T1 Caractéristiques pharmacocinétiques majeures**

**TEG1 La biodisponibilité de la ciclosporine varie selon la présentation galénique** : celle de Néoral® (forme micronisée) est supérieure de 30 % à celle de Sandimmun®. En effet, l'absorption digestive de la forme micronisée est moins dépendante des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'alimentation. La concentration sanguine maximale de ciclosporine est obtenue en une à six heures. La molécule est fortement fixée aux protéines plasmatiques (environ 90 %) et présente un fort métabolisme hépatique *via* l'isoforme 3A4 du cytochrome P450. L'élimination est biliaire et dite

“biphasique” : une première phase rapide (d’environ une heure) est suivie d’une phase plus longue (de six à 20 heures).

### Encadré

#### À noter

En raison d’une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la cinétique, un suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs doit être envisagé [2].

### Sur 1 colonne

**TEG1 La biodisponibilité du tacrolimus est moyenne** (25 %) en raison d’une succession de dégradation par O-déméthylation ou hydroxylation à la suite d’un effet de premier passage hépatique important. Ce médicament étant un substrat de la p-glycoprotéine, son absorption intestinale est limitée. Par ailleurs, il est fortement (99 %) lié aux protéines plasmatiques et est majoritairement éliminé par voie biliaire (98 % *versus* 2 % par voie rénale).

**TEG1 L’absorption du sirolimus est rapide** après une prise orale (pic maximal d’absorption compris entre une et deux heures) mais elle est diminuée de 35 % par l’alimentation. Sa biodisponibilité est faible (environ 15 %). Le sirolimus se lie fortement aux protéines plasmatiques (92 %). Il est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP3A4) par O-déméthylation et/ou hydroxylation et transporté par la p-glycoprotéine.

**TEG1 L’alimentation riche en graisses réduit significativement l’absorption de l’évérolimus**, ce qui justifie sa prise de préférence en dehors des repas. Cette molécule est également transportée par la p-glycoprotéine et son élimination s’effectue principalement dans les selles sous forme métabolisée.

**TEG1 L’azathioprine est rapidement et presque totalement absorbée** par voie orale. Sa métabolisation hépatique en 6-MP (par la xanthine oxydase) et en dérivés thio-imidazoles est rapide. Sa demi-vie est de 30 à 60 minutes et celle de la 6-MP d’une à deux heures.

**TEG1 La biodisponibilité du mycophénolate mofétil est excellente** (95 %) et n’est pas modifiée par l’alimentation. Son absorption est rapide par voie orale et sa fixation aux protéines plasmatiques est importante (97 %). L’existence d’un cycle entéro-hépatique et d’un métabolisme hépatique important explique l’inactivation rapide de cette molécule.

### T1 Contre-indications et précautions d’emploi

**TEG1 Les deux contre-indications absolues** à l’utilisation de ciclosporine ou d’inhibiteurs de mTOR sont l’hypersensibilité à ces molécules et l’utilisation d’inducteurs ou d’inhibiteurs enzymatiques. L’azathioprine est pour sa part contre-indiquée en cas d’hypersensibilité (azathioprine, 6-MP ou excipients), de vaccination par des vaccins vivants atténués et de prise d’allopurinol. Ce dernier

inhibe la xanthine-oxydase et diminue donc l'élimination de la 6-MP, ce qui expose au risque d'agranulocytose.

**TEG1 Des précautions d'emploi** doivent être envisagées chez l'insuffisant rénal et hépatique avec toutes les familles d'immunosuppresseurs. Par ailleurs, une surveillance hématologique régulière (hebdomadaire pendant les huit premières semaines de traitement, puis trimestrielle), ainsi que la confirmation d'une méthode contraceptive efficace pendant tout le traitement par azathioprine sont requises. Enfin, il convient d'éviter la ciclosporine et le tacrolimus en cas d'antécédents de lymphomes, ces deux molécules augmentant le risque de récurrence.

## **T1 Grossesse et allaitement**

**TEG1 Avec la ciclosporine, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène et les données publiées chez les femmes enceintes exposées** sont très nombreuses et rassurantes sur le plan malformatif. Si, après avis du médecin prescripteur, sa prescription est nécessaire chez la mère, son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. Sur le plan infectieux, un risque accru d'infection materno-fœtale est toutefois possible (en particulier à cytomégaloherpes).

**TEG1 Le tacrolimus peut traverser la barrière fœto-placentaire au regard des observations menées sur la femme enceinte**, mais des données issues de patientes transplantées n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement, comparativement aux autres immunosuppresseurs. La prescription de ce médicament peut être envisagée chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

**TEG1 Concernant l'utilisation du sirolimus et de l'évérolimus**, il existe très peu d'informations au cours de la grossesse impliquant l'arrêt de leur administration.

**TEG1 Si l'azathioprine est tératogène chez l'animal, aucune malformation sur le fœtus** n'a été rapportée chez l'homme. Toutefois, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable si la pathologie maternelle permet de l'envisager.

**TEG1 Avec le mycophénolate mofétil**, des malformations congénitales de l'oreille moyenne ou externe ont été observées chez des nouveau-nés. Son utilisation au cours de la grossesse doit donc être évitée. La prescription d'une contraception efficace avant toute instauration d'un traitement par mycophénolate est nécessaire.

**TEG1 Seule la ciclosporine peut être administrée au cours de l'allaitement** selon les données du Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat) [3]. En effet, moins de 1 % de la dose maternelle est retrouvée dans le lait et les concentrations plasmatiques mesurées chez le nouveau-né sont indétectables. En raison soit d'une toxicité avérée, soit d'une quantité importante retrouvée dans le lait, les autres molécules sont déconseillées au cours de l'allaitement.

## **T1 Principaux effets indésirables**

**TEG1** L'effet indésirable fréquemment décrit est l'immunosuppression, quelle que soit la famille de molécules utilisées [4].

**TEG1** Les principaux effets indésirables rencontrés avec la ciclosporine sont : l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle (HTA), une perturbation du bilan hépatique (augmentation de la bilirubine, des phosphatases alcalines et des  $\gamma$ GT), une crise de goutte (hyperuricémie), l'hirsutisme, une hypomagnésémie, une hypertrophie gingivale, des tremblements, une paresthésie, des œdèmes et des lymphomes lors d'une utilisation chronique. Plus rarement, des crampes, des convulsions, une hyperkaliémie et des effets digestifs (nausées, vomissements) peuvent apparaître.

**TEG1** S'agissant du tacrolimus, les principaux effets indésirables sont l'insuffisance rénale, des tremblements, un déséquilibre du métabolisme glucidique conduisant à des hyperglycémies (40 % des patients) pouvant induire un diabète, une HTA, une perte de l'acuité visuelle invalidante et un risque de lymphome.

**TEG1** Avec les inhibiteurs de mTOR, les effets indésirables les plus fréquents sont une toxicité sanguine (thrombopénie, anémie), une hypokaliémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie, des infections urinaires, des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et diarrhées), des arthralgies, des œdèmes et de l'acné. Par ailleurs, des cas de pneumopathies interstitielles ont été décrits, ainsi qu'une potentialisation d'une néphrotoxicité en cas d'association avec d'autres molécules toxiques pour le rein. Enfin, des mucites et stomatites importantes et parfois douloureuses peuvent survenir.

**TEG1** Les effets indésirables fréquemment décrits avec les antimétabolites sont liés à la toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie, hypoplasie médullaire...). Ils sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement. Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), des hypersensibilités (fièvre, vertige, arthralgie, éruption cutanée...), une cholestase et une alopécie réversibles, ainsi qu'un risque accru d'hémopathie maligne sont également rapportés.

**TEG1** Les effets indésirables sont moins fréquents et moins importants avec le mycophénolate mofétil, par rapport à l'azathioprine, justifiant de son utilisation plus importante.

## **T1 Interactions médicamenteuses**

**TEG1** En raison du métabolisme hépatique des inhibiteurs de la calcineurine, leur association avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques est déconseillée. De même, la néphrotoxicité de la ciclosporine engage à ne pas la prendre en même temps que d'autres molécules néphrotoxiques. Enfin, le risque d'hyperkaliémie par addition des effets indésirables proscrit l'association avec des médicaments hyperkaliémisants (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques épargneurs potassiques).

Un suivi particulier doit être envisagé en cas d'administration de nifédipine ou de certains anti-épileptiques comme la phénytoïne à cause du risque d'hypertrophie gingivale potentialisé.

Si d'autres immunosuppresseurs sont administrés concomitamment, la réduction de leurs doses permet d'éviter d'augmenter le risque d'infection, de néphrotoxicité et de syndrome myéloprolifératif.

L'association tacrolimus et ciclosporine augmente la demi-vie de la ciclosporine et potentialise le risque de néphrotoxicité. Un délai d'au moins 24 heures doit être envisagé en cas de relais par l'une ou l'autre.

**TEG1 La prise des inhibiteurs de mTOR couplée à celle des inducteurs ou les inhibiteurs enzymatiques** est proscrite à cause du métabolisme hépatique important de ces médicaments.

La concentration plasmatique du sirolimus est augmentée par le jus de pamplemousse qui est inhibiteur du CYP 3A4 et de la p-glycoprotéine.

Enfin, il convient d'être prudent lors de l'administration d'un vaccin vivant atténué du fait de l'immunosuppression induite par les inhibiteurs de mTOR.

**TEG1 Concernant les antimétabolites**, l'allopurinol interfère avec le métabolisme de l'azathioprine en augmentant le taux plasmatique de 6-mercaptopurine avec potentialisation de la toxicité sanguine. Si l'administration de ces deux médicaments est nécessaire, il est recommandé de diminuer la dose d'azathioprine d'au moins 25 %. En cas d'association avec le sulfaméthoxazole/triméthoprime, une augmentation de la toxicité induite par l'azathioprine a été constatée.

Les anti-acides et les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent l'absorption du mycophénolate mofétil, ce qui justifie d'espacer leurs prises d'au moins deux heures. De plus, l'association du mycophénolate à certains antiviraux (ganciclovir ou aciclovir) entraîne une majoration de l'insuffisance rénale due à une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de chacune des molécules.

**Tableau 1. Principales posologies des différentes molécules à visée immunosuppressives dans la prévention du rejet de greffe rénale.**

Famille d'immunosuppresseurs	DCI	Spécialité	Posologie (transplantation rénale)
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Néoral®	Traitement d'initiation : 10 à 15 mg/kg douze heures avant l'intervention chirurgicale, puis pendant une à deux semaines
		Sandimmun®	



			Traitement d'entretien :
			2 à 6 mg/kg en deux prises
	Tacrolimus	Adoport <sup>®</sup>	Adultes : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour ( <i>per os</i> ) ; 0,05 à 0,1 mg/kg/jour (voie intraveineuse [IV])
			Enfants : 0,3 mg/kg/jour ( <i>per os</i> ) ; 0,075 à 0,1 mg/kg/jour (IV)
		Advagraf <sup>®</sup>	0,2 à 0,3 mg/kg/jour
		Modigraf <sup>®</sup>	Adultes : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour  Enfants : 0,3 mg/kg/jour
		Prograf <sup>®</sup>	Adultes : 0,1 à 0,2 mg/kg/jour  Enfants : 0,3 mg/kg/jour
<b>Inhibiteurs de mTOR</b>	Sirolimus	Rapamune <sup>®</sup>	Traitement d'initiation :
			6 mg en une dose puis 2 mg/jour
	Évérolimus		Traitement d'entretien : optimisation pour atteindre une concentration résiduelle entre 12 et 20 ng/mL
		Certican <sup>®</sup>	1,5 mg/jour
<b>Antimétabolites</b>	Azathioprine	Imurel <sup>®</sup>	Adultes et enfants : 1 à 3 mg/kg/jour (maximum 150 mg/jour)
		Azathioprine <sup>®</sup> Gé	
	Mycophénolate mofétil	Cellcept <sup>®</sup>	Adultes : 2 g/jour
		Mycophénolate	Enfants de plus de 2 ans) : 600 mg/m <sup>2</sup> (maximum

**T1 Stratégie thérapeutique et conseils associés**

**TEG1** En l'absence de consensus, les protocoles thérapeutiques proposés sont basés sur une trithérapie associant une molécule de chacune des familles disponibles avec au moins un corticoïde [5]. Une tétrathérapie peut néanmoins être envisagée : elle associe à la trithérapie le basiliximab, la prise en charge étant alors exclusivement hospitalière. Le but de ces stratégies n'est pas de privilégier l'efficacité immunosuppressive mais plutôt la balance bénéfice-risque [6]. Ainsi, il convient de diminuer la posologie des corticoïdes mais également celle des inhibiteurs de la calcineurine (tableau 1).

**TEG1** L'observance constitue un des objectifs clés du traitement immunosuppresseur. Le respect des modalités de prise et de la posologie des médicaments est primordial pour la réussite de la greffe. De plus, en raison des nombreux désordres métaboliques induits par les immunosuppresseurs, des analyses biologiques régulières doivent être programmées pour évaluer notamment les métabolismes glucidiques et lipidiques.

**TEG1** En cas de fièvre ou de symptômes inhabituels, il importe de mettre en garde contre l'automédication et de recommander au patient de consulter son médecin. Plus généralement, ce dernier doit éviter tout contact avec des personnes malades ou contagieuses afin de limiter le risque infectieux.

**TEG1** En raison du métabolisme hépatique de nombreuses molécules immunosuppressives, la consommation d'aliments inducteurs (millepertuis) ou inhibiteurs (jus de pamplemousse) enzymatiques doit être évitée.

**TEG1** Un risque accru de photosensibilisation est rapporté avec les inhibiteurs de la calcineurine qui doit conduire à déconseiller l'exposition solaire et à envisager l'application d'un écran total en cas d'exposition même minime. Par ailleurs, un suivi dermatologique régulier permet de s'affranchir du risque de mélanome rapporté avec certaines molécules.

**Points à retenir**

- L'observance des traitements immunosuppresseurs est essentielle pour éviter le rejet de greffe.
- Les stratégies thérapeutiques associent le plus souvent trois molécules appartenant à des familles différentes.
- Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés pour leurs propriétés immunosuppressives.
- Un suivi de la fonction rénale doit être envisagé en cas d'administration de médicaments immunosuppresseurs.

- Les principaux effets secondaires associés sont d'ordre métabolique.

**Sur 1 colonne après la puce de fin**

## Références

- [1] Thervet E. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. Néphrologie. 2017;15(2):1-16.
- [2] Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. Act Pharm. 2017 ;56(570):47-50.
- [3] Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat). Ciclosporine - Grossesse et allaitement. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=711](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=711)
- [4] Mouterde AL, Bourdelin M, Maison O et al. Cibler les médicaments à risque pour optimiser la validation pharmaceutique des prescriptions. Thérapie. 2016;71(6):595-603.
- [5] Haute Autorité de santé (HAS). Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations. Novembre 2007. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi\\_du\\_transplante\\_renal\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_recommandations.pdf)
- [6] Lagrange F. Prescription en néphrologie : suivi de greffe rénale. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2010;45(4):200-10.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Illustration

### cle\_illus1

Les médicaments immunosuppresseurs regroupent un faible nombre de molécules qui ont la propriété de moduler la réponse immune : les corticoïdes, les inhibiteurs de la calcineurine ou de mTOR, les antimétabolites et les glucocorticoïdes.

© denisismagilov/stock.adobe.com

**Sur 1 colonne près de son appel**

