

---

# Transplantation rénale chez l'enfant

Il est bien admis que la transplantation rénale est le traitement optimal de l'insuffisance rénale chronique de l'enfant. De nombreuses études ont montré que la transplantation améliorerait le pronostic, les fonctions cognitives, l'intégration sociale et la qualité de vie.

## Indications de la transplantation rénale chez l'enfant

La survie des enfants transplantés rénaux est bien supérieure à celle des enfants traités par dialyse quel que soit l'âge de la transplantation. Les données recueillies aux États-Unis (USRDS, *United States Renal Data System*) indiquent que l'espérance de vie est supérieure chez les patients transplantés en comparaison aux enfants restant en dialyse avec une amélioration de 30 ans de l'espérance de vie pour les enfants de 0 à 14 ans. Globalement, dans cette tranche d'âge, la transplantation prolonge de 50 ans leur espérance de vie. Pour les enfants âgés de 15 à 19 ans, la différence d'espérance de vie entre les enfants transplantés et ceux restant en dialyse est de 25 ans, avec pour les transplantés une espérance de durée de vie supplémentaire de 40 ans.

L'insuffisance rénale terminale touche plus souvent les garçons que les filles (respectivement 60 % et 40 %). Les uropathies obstructives et les hypoplasies et dysplasies rénales représentent 30 % des causes d'insuffisance rénale terminale. Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant est la troisième cause par ordre de fréquence représentant 12 % des causes d'insuffisance rénale terminale. Contrairement à ce que l'on observe chez les adultes, la cause précise est identifiée dans plus de 90 % des cas.

En France, le nombre d'enfants de moins de 16 ans qui atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale nécessitant le recours à un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation rénale) a été de 71 en 2006 et 74 en 2007. Le nombre de patients de moins de 16 ans inscrits sur la liste d'attente en vue d'une transplantation rénale était de 53 au 1<sup>er</sup> janvier 2006, également 53 au 1<sup>er</sup> janvier 2007 et 61 au 1<sup>er</sup> janvier 2008. Le nombre de nouveaux patients inscrits sur la liste d'attente a été de 85 et 88 durant les années 2006 et 2007. Durant les années 2006 et 2007, les nombres d'enfants ayant reçu une transplantation rénale ont été respectivement de 84 et 76. La

diminution du nombre de transplantations rénales effectuées en 2007 explique l'augmentation du nombre d'enfants en attente de greffe au 1<sup>er</sup> janvier 2008. La proportion de transplantations rénales « préemptives », c'est-à-dire avant le stade de la dialyse a été de 10,7 % en 2006 et 11,8 % en 2007.

## Caractéristiques des donneurs

En France, la proportion de greffes rénales chez l'enfant à partir de donneur vivant apparenté, le plus souvent un des deux parents a varié au cours des 5 dernières années entre 7 et 19 %, alors qu'en Amérique du Nord, cette proportion est de 52 %. La survie des greffes à partir de donneur vivant est significativement plus élevée que celle des greffes provenant de donneur décédé avec une différence de 10 % 5 ans après la transplantation. La date de la transplantation peut être programmée en dehors de l'urgence en fonction de la disponibilité du donneur et de l'organisation de l'équipe de greffe. La greffe à partir de donneur vivant permet d'éviter la période de dialyse ou d'en limiter la durée. Cela est important chez l'enfant dont la qualité de vie est améliorée par la greffe, la dialyse ayant des effets délétères au niveau des accès vasculaires pour l'hémodialyse ainsi que sur la croissance en taille, la vie familiale et sociale et la fréquentation scolaire. La médiane de la demi-vie d'une greffe de rein chez l'enfant étant d'environ 20 ans, une deuxième transplantation sera nécessaire pour la majorité d'entre eux. Le choix d'une greffe de donneur vivant peut se faire d'emblée ou pour une seconde greffe, sachant que les difficultés d'accès peuvent être plus grandes pour une seconde greffe en fonction d'une éventuelle immunisation et du fait que le receveur a dépassé l'âge de 18 ans (De Meester et coll., 2001).

Le rapport Nord Américain<sup>32</sup> indique que 25 % des transplantations à partir de donneurs en état de mort cérébrale proviennent de donneurs âgés de moins de 13 ans. Ce même rapport indique que 25 % des transplantations sont effectuées sans passage par le stade de dialyse (transplantation « préemptive »). Ces transplantations préemptives concernent 33 % des greffes de donneurs vivants et 13 % de donneurs décédés.

## Traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs prescrits après transplantation rénale pédiatrique ont changé au cours de la dernière décennie.

Les traitements d'induction sont de plus en plus utilisés depuis quelques années et des protocoles sont en cours d'évaluation dans le but en particulier de réduire ou d'éviter l'utilisation de corticoïdes et de réduire les doses d'anticalcineurines qui ont un effet néphrotoxique et qui ont un rôle majeur dans la néphropathie chronique d'allogreffe (Sarwal et coll., 2003 ; Delucchi et coll., 2007 ; Pedersen et coll., 2007 ; Weintraub et coll., 2008). Parmi les anticorps utilisés, certains sont déplétants, en particulier les globulines de lapin antilymphocytaires (thymoglobulines) (Schwartz et coll., 2007). L'alemtuzimab est un anticorps monoclonal déplétant dont la cible est la molécule CD52 présente sur les lymphocytes B, les lymphocytes T et les monocytes. L'administration de cet anticorps entraîne une déplétion profonde et prolongée des lymphocytes circulants, des cellules NK et des monocytes. Les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'interleukine 2 (R-IL2), basiliximab et dacluzimab, sont des anticorps non déplétants. Si la grande majorité des enfants en France reçoit ce type d'anticorps, un tiers des enfants en Amérique du Nord ne reçoit pas de traitement d'induction, 10 % reçoit des globulines de lapin anti-lymphocytaires et 55 % des anticorps monoclonaux anti-R-IL2. L'utilisation de l'anticorps monoclonal OKT3 a totalement disparu en transplantation rénale pédiatrique en raison des effets secondaires et à la suite d'une étude montrant que l'OKT3 ne réduit pas l'incidence du rejet aigu ni des pertes de greffes par rapport au traitement par ciclosporine (Benfield et coll., 2005).

L'utilisation prolongée de dacluzimab pendant les 6 premiers mois en association au tacrolimus et au mycophénolate dans un protocole sans corticostéroïdes a permis à l'équipe de Sarwal d'obtenir de bons résultats en greffe rénale chez l'enfant avec une incidence de rejets inférieure à 10 % (Sarwal et coll., 2003). Ce protocole est en cours d'évaluation dans un essai multicentrique du *National Institutes of Health*. Une autre étude a montré des résultats comparables avec une induction par deux injections de basiliximab, ce qui laisse penser qu'un blocage prolongé des récepteurs de l'IL-2 n'est pas forcément nécessaire.

L'utilisation d'anticorps déplétants (globulines anti-thymocytes ou alemtuzimab) avec une dose faible de tacrolimus sans autre traitement immunosuppresseur a été évaluée par Ellis et coll. (2007). L'incidence de rejet est faible (de l'ordre de 10 %) et la croissance des enfants et leur fonction rénale excellentes (Ellis et coll., 2007).

Les signaux de co-stimulation sont essentiels pour une stimulation efficace des lymphocytes T après la présentation des antigènes par les cellules présentatrices de l'antigène. Certains anticorps sont dirigés contre les molécules de co-stimulation. Le blocage de la voie CD40/CD40L qui avait donné de très bons résultats chez l'animal ne permet pas de prévenir le rejet chez l'homme et s'accompagne en plus de complications thrombo-emboliques. Plus récemment, une version modifiée de CTLA-4Ig, LEA29Y (belatacept), qui permet

une dissociation plus lente de ses ligands CD80 et CD86 a un effet immunosuppresseur important. Néanmoins, il n'y a pas eu d'essai d'arrêt des immunosuppresseurs dans les études réalisées jusqu'à présent (Larsen et coll., 2005 ; Vincenti et coll., 2005).

Les changements ont aussi été marqués par l'introduction de nouveaux immunosuppresseurs comme le mycophénolate mofétil et le tacrolimus. Le traitement immunosuppresseur administré à la fin du premier mois comportait une association de ciclosporine, azathioprine et corticoïdes dans un tiers des cas dans les années 1996-1997 alors que cette association n'est plus utilisée actuellement. L'association tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes est actuellement la plus fréquente. Cette association permet de réduire les doses de corticoïdes et dans certaines équipes de proposer des protocoles sans corticoïdes ou avec un arrêt précoce de la corticothérapie. L'utilisation des inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) a jusqu'à présent été limitée chez l'enfant à des situations particulières comme une néphrotoxicité des anticalcineurines. En effet, les effets secondaires de ces drogues (hypercholestérolémie, pneumonie, anémie, lymphocèle, retard de cicatrisation) en limitent l'utilisation.

## Complications

Si l'on constate au fil des années une diminution de l'incidence des crises de rejet et une amélioration de la survie des greffes, nous observons en revanche une incidence grandissante de tumeurs malignes, en particulier les syndromes lymphoprolifératifs (Opelz et Dohler, 2004 ; Dharnidharka et Araya, 2007), probablement à rapporter à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs plus puissants. Le registre Nord Américain<sup>33</sup> indique la survenue de tumeurs malignes au cours des trois premières années suivant la transplantation chez 0,96 % des receveurs dans la cohorte d'enfants greffés entre 1987 et 1991, 2 % des enfants greffés entre 1992 et 1995 et 3,6 % des enfants greffés après 1996.

Un autre marqueur d'une forte immunosuppression est l'incidence des complications infectieuses (Dharnidharka et coll., 2004 ; Puliyaanda et coll., 2007). Si les traitements prophylactiques efficaces permettent d'éviter les infections à CMV (cytomégalovirus) et le pneumocystis, l'incidence des infections à virus BK a augmenté de façon significative. Smith et coll. dans l'étude Nord Américaine (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*, NAPRTCS) rapportent la survenue d'une néphropathie à virus BK chez 25 (4,6 %) des 542 enfants transplantés et diagnostiquée en moyenne 10 mois après la greffe (Smith et coll., 2007).

Les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs expliquent un problème majeur chez certains transplantés, à savoir la mauvaise observance des traitements. Ceci est particulièrement vrai des adolescents chez lesquels il a été montré que le taux de mauvaise observance pouvait être jusqu'à 4 fois plus élevé que chez les adultes ou les enfants plus jeunes. Ceci explique que la survie des greffes dans cette tranche d'âge soit la moins favorable en comparaison avec les autres tranches d'âge. Ce problème de mauvaise observance du traitement immunosuppresseur est responsable d'au moins un quart des pertes de greffes chez les adolescents (Dobbels et coll., 2005). L'évaluation de ce problème reste difficile chez un patient donné.

**En conclusion**, la transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale de l'enfant. Les progrès dans la prise en charge des enfants et les nouveaux traitements immunosuppresseurs ont permis d'améliorer la survie des greffes. Les nouvelles voies ont pour but de limiter les effets secondaires de ces traitements en diminuant les corticoïdes et/ou les anticalcineurines. Une bonne adhésion au traitement demeure une préoccupation majeure, en particulier chez les adolescents.

*Patrick Niaudet et Rémi Salomon*  
Service de néphrologie pédiatrique,  
Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

## BIBLIOGRAPHIE

BENFIELD MR, TEJANI A, HARMON WE, MCDONALD R, STABLEIN DM, et coll. A randomized multicenter trial of OKT3 mAbs induction compared with intravenous cyclosporine in pediatric renal transplantation. *Pediatric transplantation* 2005, **9** : 282-292

DE MEESTER J, SMITS JM, OFFNER G, PERSIJN GG. Renal retransplantation of children: is a policy 'first cadaver donor, then live donor' an acceptable option? *Pediatric Transplantation* 2001, **5** : 179-186

DELUCCHI A, VALENZUELA M, FERRARIO M, LILLO AM, GUERRERO JL, et coll. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant on newer immunosuppressive drugs. *Pediatric Transplantation* 2007, **11** : 743-748

DHARNIDHARKA VR, ARAYA CE. Post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 2007, epub

DHARNIDHARKA VR, STABLEIN DM, HARMON WE. Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant* 2004, **4** : 384-389

DOBBELS F, VAN DAMME-LOMBAERT R, VANHAECKE J, DE GEEST S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2005, **9** : 381-390

ELLIS D, SHAPIRO R, MORITZ M, VATS A, BASU A, TAN H, et coll. Renal transplantation in children managed with lymphocyte depleting agents and low-dose maintenance tacrolimus monotherapy. *Transplantation* 2007, **83** : 1563-1570

LARSEN CP, PEARSON TC, ADAMS AB, TSO P, SHIRASUGI N, et coll. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005, **5** : 443-453

OPELZ G, DOHLER B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004, **4** : 222-230

PEDERSEN EB, EL-FARAMAWI M, FOGED N, LARSEN KE, JESPERSEN B. Avoiding steroids in pediatric renal transplantation: long-term experience from a single centre. *Pediatric Transplantation* 2007, **11** : 730-735

PULIYANDA DP, STABLEIN DM, DHARNIDHARKA VR. Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS report. *Am J Transplant* 2007, **7** : 662-666

SARWAL MM, VIDHUN JR, ALEXANDER SR, SATTERWHITE T, MILLAN M, SALVATIERRA O JR. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003, **76** : 1331-1339

SCHWARTZ JJ, ISHITANI MB, WECKWERTH J, MORGENSTERN B, MILLINER D, STEGALL MD. Decreased incidence of acute rejection in adolescent kidney transplant recipients using antithymocyte induction and triple immunosuppression. *Transplantation* 2007, **84** : 715-721

SMITH JM, DHARNIDHARKA VR, TALLEY L, MARTZ K, MCDONALD RA. BK virus nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, **2** : 1037-1042

VINCENTI F, LARSEN C, DURRBACH A, WEKERLE T, NASHAN B, et coll. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2005, **353** : 770-781

WEINTRAUB L, LI L, KAMBHAM N, ALEXANDER S, CONCEPCION W, MILLER K, et coll. Patient selection critical for calcineurin inhibitor withdrawal in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation* 2008, **12** : 541-549