

---

# Synthèse

Malgré des progrès indéniables, la transplantation d'organes est confrontée à des obstacles récurrents. D'un point de vue médical, le principal obstacle est représenté par le système immunitaire du receveur qui met en place et coordonne un ensemble de mécanismes visant à détruire le greffon allogénique reconnu comme du non-soi. Si la réponse immune joue un rôle capital dans le rejet ou l'acceptation du greffon, de multiples mécanismes cellulaires et moléculaires conditionnent le devenir du greffon (annexe 2).

Pour contrôler les différentes formes de rejet, un large panel d'immunosuppresseurs a été développé depuis 40 ans. Conjugué à l'optimisation des techniques chirurgicales et des méthodes de conservation, le traitement par immunosuppresseurs a permis d'augmenter considérablement la survie des greffons.

Les immunosuppresseurs présentent néanmoins de nombreux inconvénients. L'étendue de la distribution tissulaire de leurs cibles de même que leur nature moléculaire sont à l'origine d'effets iatrogènes majeurs. L'immunosuppression généralisée altère les mécanismes d'immunosurveillance, augmentant la fréquence des infections et des cancers ainsi que la morbidité qui leur est associée. Les traitements immunosuppresseurs, efficaces pour lutter contre le rejet aigu, ont peu d'effet sur le rejet chronique. Face à ces limitations, la communauté scientifique tente de développer des stratégies visant à induire une tolérance vis-à-vis du greffon c'est-à-dire un état d'hyporéponse immunologique spécifique des alloantigènes. La majorité des approches reposent sur un concept commun : détourner les mécanismes de tolérance au soi de leur fonction première.

## **Tolérance immunitaire en transplantation : mythe et réalités**

Les progrès accomplis au cours des vingt dernières années dans le développement de nouveaux médicaments immunosuppresseurs ont permis de diminuer très significativement l'incidence du rejet aigu d'allogreffe. Cependant, l'incidence du rejet chronique (la perte de fonction du greffon à long terme) demeure très élevée tout comme la morbidité et la mortalité associées à l'utilisation chronique d'une lourde immunosuppression. Il semble qu'à l'avenir, le seul moyen pour s'affranchir de ces complications sera l'induction d'une tolérance d'allogreffe.

Au sens strict, la tolérance d'allogreffe est définie comme l'absence de réaction destructrice vis-à-vis des alloantigènes du greffon par le système immunitaire de l'hôte alors que sont préservées les réactions immunitaires spécifiques d'antigènes étrangers ou tumoraux. Cette définition, tout à fait valable dans le contexte expérimental, doit cependant être nuancée lorsqu'il s'agit de transfert à la clinique où il est difficile, voire impossible, de tester de manière directe la réactivité immunitaire du receveur vis-à-vis des alloantigènes du donneur. On parle donc de « tolérance opérationnelle » à savoir, une situation où l'on constate une survie fonctionnelle du greffon à long terme en l'absence d'immunosuppression chronique.

Chez l'animal, différentes stratégies thérapeutiques ont permis d'aboutir à une tolérance opérationnelle. Divers problèmes, d'ordre pratique et éthique, ont jusque-là empêché un transfert à la clinique des stratégies dont le but ultime est la suspension totale de tout traitement immunosuppresseur. À l'évidence, la manière la plus efficace d'aboutir à une tolérance de transplantation consiste en la possibilité d'exploiter certains des mécanismes immunologiques qui sous-tendent la tolérance immunitaire physiologique qui de fait est extrêmement efficace. Il s'agit de « reprogrammer » le système immunitaire afin que tout en reconnaissant les alloantigènes il ne génère pas à leur égard de réaction immunitaire « agressive ». Deux concepts semblent très prometteurs pour mettre en place des stratégies permettant d'aboutir à une tolérance en transplantation : la tolérance centrale<sup>23</sup> par déplétion des lymphocytes T alloréactifs et la tolérance périphérique<sup>24</sup> faisant intervenir des cellules T régulatrices (qui suppriment l'effet des lymphocytes T alloréactifs).

Dans les années 1950, le groupe de Peter Medawar en Grande-Bretagne réalisa les expériences qui lui valurent le Prix Nobel. Il montra que les souris nouveau-nées, dont le système immunitaire est encore immature, sont particulièrement sensibles à l'induction de la tolérance suite à l'injection de moelle osseuse ou de cellules allogéniques du donneur. Interviennent des mécanismes immunitaires qui combinent des phénomènes de tolérance centrale et de tolérance périphérique.

Reproduire un tel phénomène chez un individu adulte impliquerait un traitement de « conditionnement » drastique du receveur visant à l'élimination complète de tout son système hématopoïétique. Des stratégies que l'on peut définir comme « intermédiaires » ont été expérimentées chez l'animal. Elles consistent à inoculer des cellules de moelle osseuse du donneur chez un receveur pour lequel le « conditionnement » n'implique pas une myéloablation complète. Il s'agit de pratiquer une myéloablation partielle grâce à une

---

23. La tolérance centrale est établie au niveau des sites de développement initial des lymphocytes (thymus, moelle osseuse).

24. La tolérance périphérique est établie dans les organes lymphoïdes secondaires où a lieu la reconnaissance de l'antigène (rate, ganglions lymphatiques...).

irradiation corporelle à faible dose, associée à une irradiation de la loge thymique à plus forte dose suivie par un traitement de courte durée par un sérum polyclonal ou un anticorps monoclonal anti-lymphocytes. Après des années d'études effectuées tout d'abord chez la souris puis chez le singe, un protocole a été mis au point qui permet des survies de greffes d'organe à très long terme, voire indéfinies en l'absence de tout traitement immunosuppresseur. Une telle approche a récemment été appliquée en clinique chez un petit nombre de patients receveurs d'allogreffes rénales à partir de donneurs vivants haplo-identiques. Ces résultats préliminaires sont encourageants.

Chez la souris, il a été montré qu'un « conditionnement » adéquat du receveur par administration d'anticorps ciblant des récepteurs de surface lymphocytaires fonctionnellement importants pouvait favoriser l'induction d'une tolérance immunitaire vis-à-vis d'allogreffes de peau. Fait essentiel, chez les rongeurs la tolérance immunitaire peut être induite par ce type de stratégie chez des hôtes adultes thymectomisés prouvant ainsi que les mécanismes immunitaires sous-jacents relèvent d'une tolérance périphérique.

Ainsi, il apparaît possible de « reprogrammer » les fonctions du système immunitaire avec des produits biologiques (anticorps monoclonaux...). Suivant leur spécificité, ces produits pourront éliminer les cellules cibles ou inhiber leur fonction. Ils pourront également agir sur les signaux d'activation de certaines sous-populations lymphocytaires spécialisées ou encore neutraliser efficacement l'action de cytokines ou de chimiokines (qui interviennent par la suite dans les mécanismes de rejet).

Nombre de ces agents biologiques ont montré leur capacité à induire des lymphocytes T régulateurs. Il est fondamental de souligner qu'une déplétion lymphocytaire massive ne semble pas être un prérequis de l'induction de tolérance. En effet, de nombreux anticorps monoclonaux anti-lymphocytes T aux propriétés tolérogènes n'éliminent pas tous les lymphocytes T.

L'ensemble des données disponibles dans la littérature suggère que les mécanismes qui sous-tendent l'action tolérogène des produits biologiques relèvent en proportion différente suivant les agents d'une déplétion cellulaire et d'une immunorégulation impliquant à la fois une déviation immune et/ou une induction de lymphocytes T régulateurs.

Il est important de noter que la production d'anticorps monoclonaux humanisés, voire même humains, qui sont moins immunogènes et mieux tolérés que la première génération d'anticorps introduits en clinique permet une utilisation beaucoup plus large de ces outils thérapeutiques.

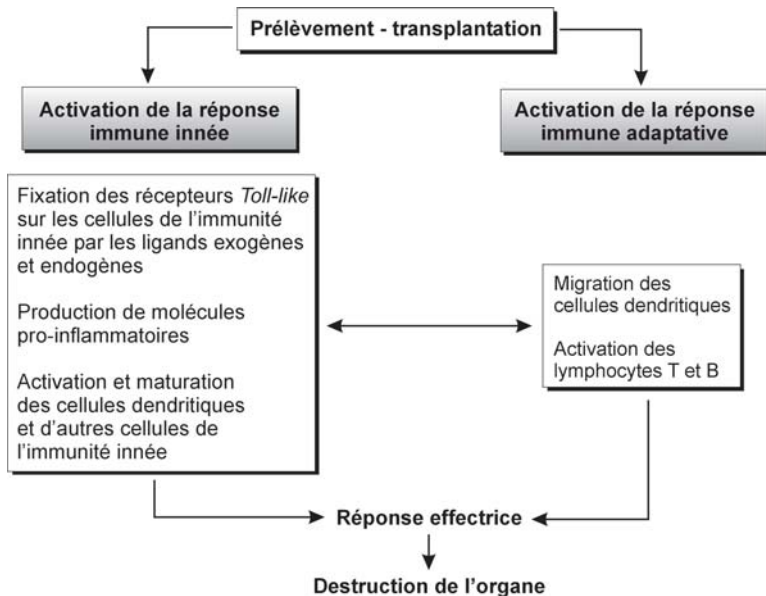
La culture *in vitro* de sous-populations spécialisées de cellules immunitaires pouvant être infusées chez les patients transplantés dans un but de « conditionnement » représente une thérapeutique émergente qui a grandement bénéficié de l'expérience acquise en immunothérapie des tumeurs. Les deux types cellulaires qui suscitent le plus grand intérêt sont les cellules

dendritiques tolérogènes et les lymphocytes T régulateurs. Si la plupart des études se sont concentrées sur l'utilisation des cellules dendritiques provenant du donneur, il existe également des données montrant la forte capacité immunorégulatrice de cellules dendritiques de phénotype receveur lorsqu'elles sont prétraitées de manière adéquate. Une autre option est la culture et l'expansion des lymphocytes T régulateurs. Ainsi, des données récentes montrent que ces cellules, naturelles ou adaptatives, peuvent être cultivées *in vitro* dans le but d'augmenter leur nombre tout en conservant leurs capacités de suppression.

## Rejet aigu d'allogreffe : interaction entre réponse innée et adaptative

Le rejet aigu d'allogreffe reste un problème majeur en transplantation d'organes solides car ce rejet peut conduire à une perte de fonction de la greffe, aiguë ou chronique. Il survient une semaine à plusieurs mois après la transplantation.

Deux mécanismes immunologiques généraux sont mis en jeu au cours du rejet aigu d'allogreffe : la réponse immune innée non spécifique, qui prédomine dans la phase précoce de la réponse immune, et la réponse immune adaptative, spécifique du donneur et résultant de la reconnaissance des alloantigènes par les lymphocytes T du receveur.



Immédiatement après transplantation, des lésions causées à la greffe par la procédure de prélèvement et le processus d'ischémie/reperfusion et indépendantes d'antigène induisent une immunogénicité de l'organe. La réponse innée est initiée par les signaux de danger qui activent les cellules présentatrices de l'antigène, les cellules dendritiques du greffon, conduisant à leur différenciation et leur migration vers les organes lymphoïdes du receveur.

De cette façon, les lymphocytes T et B naïfs alloréactifs vont être stimulés et devenir des effecteurs de la réponse adaptative. Les lymphocytes B vont produire des alloanticorps et les lymphocytes T vont migrer au niveau du greffon. D'autres cellules de l'immunité innée comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes NK (*natural killer*) vont rapidement infiltrer la greffe en réponse aux stimuli inflammatoires et induire des lésions via la production de molécules pro-inflammatoires, directement ou en amplifiant et soutenant la réponse T adaptative. L'attraction de cellules mononuclées (monocytes, macrophages...) aux sites de l'inflammation nécessite une interaction étroite entre signaux inflammatoires et chimiokines. L'inhibition des chimiokines et de leurs récepteurs a montré une prolongation de la survie de l'allogreffe.

Lors de la réponse adaptative, différents antigènes peuvent être reconnus par les lymphocytes T du système immunitaire de l'hôte : les alloantigènes majeurs du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II du donneur (dénommés HLA chez l'homme), les alloantigènes mineurs (allopeptides présentés par les molécules de classe I ou II) du receveur et les autres antigènes comme les autoantigènes ou les antigènes viraux reconnus par réaction croisée avec des alloantigènes.

Plusieurs types cellulaires interviennent dans le rejet aigu d'allogreffe. Les lymphocytes T CD4 (Th1, Th2 et aussi Th17) et les lymphocytes T CD8 contribuent à ce rejet. Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques interviennent dans la réponse effectrice et les lymphocytes T CD8 mémoires (T<sub>m</sub>) dans des réponses croisées. La présence de cellules T<sub>m</sub> chez le receveur avant la greffe entraîne une augmentation de la fréquence et de l'ampleur des épisodes de rejet aigu. Les mécanismes par lesquels les cellules T<sub>m</sub> reconnaissent des alloantigènes pourraient faire intervenir la réactivité croisée des alloantigènes avec des agents infectieux ou la prolifération homéostatique (prolifération des lymphocytes T en conditions de lymphopénie).

Récemment, un rôle important a été décrit pour les lymphocytes B et les alloanticorps. L'importance des alloanticorps dirigés contre le donneur dans l'induction de rejets aigus a été montrée grâce à l'utilisation de méthodes de détection particulièrement sensibles, d'anticorps anti-donneur. Il s'agit par exemple du marquage C4d en immunofluorescence des capillaires péri-tubulaires dans les biopsies rénales (suggérant le rôle des anticorps capables d'activer le complément). Cette analyse pourrait être importante dans le suivi des patients et permettrait d'ajuster les traitements. Des critères pour le

diagnostic du rejet aigu humoral en transplantation rénale ont été récemment établis par le *Banff working group*. Il s'agit de critères morphologiques, immunohistologiques (dépôts de C4d...) et sérologiques.

Selon la « théorie humorale en transplantation », ce sont les anticorps produits par les cellules qui détruisent la greffe. Si les anticorps sont les effecteurs du rejet, leur élimination devrait permettre de diminuer le traitement immunosuppresseur. Les anticorps le plus souvent retrouvés chez les patients sont ceux qui reconnaissent les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité HLA, les antigènes mineurs apparentés HLA et également des antigènes non-HLA comme ceux du groupe sanguin ABO. La présence de ces anticorps anti-donneur est associée à un mauvais pronostic pour la survie de la greffe.

## **Rejet chronique : un déséquilibre entre agression et adaptation**

Si l'organe greffé survit au rejet aigu, les fonctions du greffon peuvent apparaître normales pendant une période plus ou moins longue. Un rejet chronique survient chez environ 50 % des patients transplantés. Depuis le début des années 1980, la survie à un an des greffons rénaux a augmenté de manière très significative, atteignant maintenant plus de 90 %. Néanmoins, les résultats à long terme ont peu changé et surtout le pourcentage de greffons perdus chaque année après la première année de transplantation n'a pas évolué.

Le rejet chronique est caractérisé par une occlusion, lente et constante des artères, des veines et des autres structures tubulaires du tissu greffé. L'occlusion vasculaire cause une ischémie conduisant à la nécrose et la fibrose tissulaire. La compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue du rejet chronique a grandement progressé grâce aux modèles animaux (chez le rongeur) permettant de recréer les lésions d'artérite cellulaire dans différents modèles de greffe de cœur ou de vaisseaux allogéniques. Ainsi, il a pu être mis en évidence au cours du rejet chronique une augmentation de l'intima entraînant une diminution du calibre des vaisseaux, puis une destruction de la limitante élastique interne (l'une des trois couches de l'intima). L'épaississement est lié à une accumulation de matrice extracellulaire et à la prolifération de cellules myofibroblastiques.

L'implication des lymphocytes dans la genèse des lésions de rejet chronique a été déterminée grâce à l'étude de souris génétiquement invalidées. Ces modèles montrent que les lymphocytes T activés sont nécessaires pour l'initiation du phénomène de rejet chronique. L'existence de dépôts de C4d en immunofluorescence suggère le rôle des anticorps anti-HLA capables d'activer le complément. Cependant, la survenue d'un rejet chronique n'est

pas simplement le passage d'un état d'acceptation à une situation de rejet chronique mais un continuum entre ces deux états, fondé sur un équilibre subtil entre des facteurs d'agression (lymphocytes T cytotoxiques, anticorps, complément...) et des mécanismes de survie et d'adaptation des cellules cibles.

Outre activer le complément, les anticorps peuvent se lier aux molécules de surface des cellules cibles ou bien recruter d'autres cellules. Une étape d'activation des cellules endothéliales est associée à l'expression de différents récepteurs à la surface de ces cellules, à la synthèse de nombreux facteurs de croissance et d'endothéline I. L'endothéline I favorise la stimulation des cellules musculaires lisses et indirectement la synthèse locale d'angiotensine II. Elle entraîne également le recrutement local de cellules inflammatoires, active la coagulation en favorisant l'adhésion plaquettaire et en libérant du thromboxane A<sub>2</sub>. Enfin, elle stimule la différenciation et la prolifération des cellules qui synthétisent la matrice extracellulaire impliquée dans les lésions de rejet chronique, les myofibroblastes.

La présence d'anticorps anti-HLA de classe I et plus particulièrement de classe II est un facteur de risque indépendant de rejet chronique. Chez les transplantés rénaux, plus de 80 % des patients avec une glomérulopathie d'allogreffe ont des anticorps anti-HLA dont 85 % sont dirigés contre un antigène de classe I ou de classe II. Cependant, d'autres anticorps (*MHC class I-related molecules A and B*, anti-cellules endothéliales, anti-vimentine...) sont également associés aux changements structurels observés au cours du rejet chronique. Ainsi, des antigènes mineurs peuvent stimuler l'expression extracellulaire d'un certain nombre de constituants du cytosquelette aboutissant à une stimulation lymphocytaire.

Les cellules fibroblastiques sont des constituants importants des lésions de rejet chronique. Elles peuvent avoir plusieurs origines : la différenciation de cellules souches circulantes en cellules endothéliales ou en myocardiocytes ; la transdifférenciation de cellules endothéliales différenciées en cellules myofibroblastiques ; la transdifférenciation de cellules épithéliales (tubulaires rénales) en myofibroblastes.

Cette différenciation des cellules en myofibroblastes et leur expansion impliquent de nombreux facteurs de croissance qui participent à des degrés divers à l'initiation de la transdifférenciation épithélio-mésenchymateuse, à l'expansion de ces cellules et à leur migration. Le facteur actuellement le plus étudié est le TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor- $\beta$* ). D'autres facteurs de croissance (*Hepatocyte Growth Factor*, *Bone Morphogenic Protein*) ont une activité antagoniste à celle de l'action du TGF- $\beta$  soit en bloquant les voies d'activation du TGF- $\beta$  soit en permettant aux cellules myofibroblastiques de réacquérir un phénotype de cellules épithéliales. Ainsi, la perfusion de l'un de ces facteurs (*Bone Morphogenic Protein*) dans un modèle de rejet chronique permet d'inhiber la survenue du rejet chronique.

Des molécules impliquées dans l'activation des cellules endothéliales pourraient également avoir un rôle de starter ou intervenir pour pérenniser les lésions de rejet chronique. C'est le cas de l'endothéline I et de l'angiotensine II. Récemment, il a été mis en évidence que la présence d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'angiotensine II est associée à la survenue d'un rejet chronique.

Au cours des différentes agressions immunologiques et non immunologiques, les cellules endothéliales vont être responsables du développement d'une matrice extracellulaire par la synthèse de facteurs de croissance ou de cytokines. La matrice extracellulaire accumulée constitue une lésion de fibrose. Cette lésion peut être prévenue ou dégradée en utilisant des molécules bloquantes ou en activant différentes protéases tissulaires dont les métallo-protéases. Ces approches restent à valider dans des modèles cliniques.

Un certain nombre de facteurs de risque cliniques ont été associés à une dysfonction de greffon. Ainsi, la greffe d'un organe provenant d'un donneur âgé est associée à une augmentation de l'incidence de rejet aigu et chronique. Ceci est corrélé avec l'apparition d'une sénescence de l'organe aboutissant à la libération de cytokines pro-inflammatoires, l'expression de molécules pouvant directement ou indirectement induire des néo-antigènes. Par ailleurs, différentes situations de stress provoquées par l'ischémie ou des infections (virales, bactériennes, fongiques...) peuvent contribuer à ce rejet. La régulation locale de l'immunité innée devrait permettre de limiter l'impact de ces événements sur la survenue d'un rejet chronique.

## Prévention et traitement des rejets : l'immunosuppression

Quel que soit l'organe considéré, le traitement des rejets repose avant tout sur la prévention puis sur le traitement curatif en cas d'insuffisance de cette prévention.

La prévention des rejets repose sur un traitement immunosuppresseur, adapté principalement au risque « immunologique » (antécédents d'immunisations par transfusion, greffes...) du receveur. Ce traitement immunosuppresseur comprend l'association de plusieurs drogues de mécanismes différents mais le plus souvent à l'heure actuelle, il s'agit d'une anticalcineurine. Pour renforcer le niveau global de l'immunosuppression, un traitement d'induction<sup>25</sup> par un immunosuppresseur biologique (anticorps anti-lymphocyte ou anti-récepteur de l'interleukine 2) est souvent prescrit à la période initiale pendant quelques semaines. Il permet une introduction retardée des anticalcineurines néphrotoxiques.

---

25. Il s'agit d'un traitement qui est censé diminuer l'incidence du rejet aigu dans les 3 mois qui suivent la transplantation.

## Agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organes solides

Classe de l'agent immunosuppresseur	Agent immunosuppresseur
Corticostéroïde	Prednisolone Prednisone Méthyl prednisolone
Anti-prolifératif	Azathioprine Mycophénolate mofétil Mycophénolate sodium
Inhibiteur de la calcineurine	Ciclosporine Tacrolimus
Inhibiteur de TOR	Sirolimus Éverolimus
Anticorps polyclonaux anti-lymphocyte	ALG ATG ALS
Anticorps monoclonaux	Muromonab-CD3 Basiliximab Daclizumab

La prévention est à l'heure actuelle efficace puisque l'incidence du rejet aigu est inférieure à 15 %. La place des inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dans le traitement du rejet est encore mal codifiée sauf peut-être en transplantation cardiaque où ces nouveaux immunosuppresseurs pourraient empêcher l'évolution du myocarde greffé vers une vasculopathie.

Le traitement curatif du rejet aigu est actuellement relativement homogène. En ce qui concerne le rejet aigu cellulaire, il s'agit de stéroïdes à fortes doses dans les formes de rejet les moins sévères et d'anticorps anti-lymphocyte dans les formes sévères. En ce qui concerne le rejet aigu humoral, il s'agit d'un traitement non standardisé associant stéroïdes, échanges plasmatiques, immunoglobulines (à usage intra-veineux) et anticorps anti-CD20. Des progrès sont nécessaires pour la mise à disposition de nouveaux traitements plus spécifiques et mieux tolérés du rejet aigu cellulaire, la standardisation du traitement du rejet humoral (études en cours) et la mise à disposition de molécules réellement efficaces sur les plasmocytes et les lymphocytes B mémoires ainsi que sur la réponse effectrice dépendant du complément.

Le traitement du rejet chronique reste balbutiant et repose sur la possibilité de clairement définir le rejet chronique et de séparer les mécanismes immunologiques et non immunologiques dans le but d'établir la nécessité d'une augmentation voire une modification de l'immunosuppression ou au contraire un allègement. L'analyse histologique précise des biopsies de greffon, orientée par un signe clinique ou biologique ou dans un but de dépistage devrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie de ce type de

rejet et donc permettre un traitement plus adapté. Pour affiner cette classification histologique, il convient également de développer et de valider tout type de biomarqueurs, de définir des biomarqueurs de fibrose ou de fibrogenèse de rejet chronique voire de néphrotoxicité ou d'infection virale. Des outils existent et des essais sont en cours.

## **Optimisation du traitement : adaptation et individualisation de l'immunosuppression**

La recherche d'une optimisation de l'immunosuppression repose à l'heure actuelle sur plusieurs stratégies : l'éviction des drogues les moins bien tolérées (anticalcineurine et stéroïdes) ; l'utilisation optimale des drogues disponibles (adaptation pharmacologique) ; l'individualisation du traitement grâce à la pharmacogénétique notamment ; des stratégies d'induction ou de dépiçage d'une tolérance.

Les quelques études sur la minimisation des doses d'anticalcineurines ont montré que cette approche n'entraîne pas d'augmentation de l'incidence de rejet aigu ; en revanche, les résultats en termes d'amélioration de la fonction rénale restent mitigés.

Les stratégies de conversion consistent à diminuer progressivement les doses d'anticalcineurines jusqu'à l'arrêt en remplaçant cette classe d'immunosuppresseurs par un immunosuppresseur non néphrotoxique. Chez les patients avec une fonction rénale stable, cette stratégie a été utilisée tout d'abord avec le mycophénolate mofétil, à distance de la transplantation (conversion tardive). L'amélioration de la fonction rénale observée n'était pas compensée par les conséquences du sur-risque de rejet induit par l'interruption des anticalcineurines. Des résultats suggèrent que le bénéfice principal de l'arrêt des anticalcineurines et d'une conversion tardive par le sirolimus (inhibiteur de mTOR) non néphrotoxique est une diminution significative et précoce de l'incidence des cancers. Par ailleurs, l'arrêt précoce de la ciclosporine (anticalcineurine) et son remplacement par le sirolimus entraînent certes une amélioration de la fonction du greffon mais au prix d'une augmentation de l'incidence de rejet aigu. Enfin, dans le cadre des études de conversion chez les patients présentant une dysfonction chronique du transplant, le remplacement précoce de la ciclosporine par le mycophénolate mofétil stabilise ou améliore la fonction rénale.

Concernant les stratégies de non introduction d'emblée des anticalcineurines, il semble qu'à l'heure actuelle la place des inhibiteurs de mTOR utilisés aussitôt après la transplantation soit très restreinte en raison d'une augmentation significative de l'incidence du rejet aigu. Le belatacept, une molécule qui bloque le signal de co-stimulation entre cellule dendritique et

lymphocyte T, est porteuse d'avenir et est actuellement testée chez des patients à faible risque immunologique, chez les patients à haut risque de néphrotoxicité des anticalcineurines ainsi qu'en conversion tardive chez des patients stables.

La grande majorité des études publiées sur la réduction des stéroïdes montrent certes un bénéfice en termes de moindre incidence des complications telles que les dyslipidémies, l'hypertension artérielle mais également une augmentation d'incidence d'épisodes de rejet aigu qui ne s'accompagne pas toujours d'une influence délétère sur la survie du greffon à moyen terme.

Les stratégies d'induction de tolérance ont pour objet d'obtenir l'interruption de l'immunosuppression après transplantation en raison d'une tolérance spécifique du receveur vis-à-vis du donneur. La diminution de la toxicité des différentes drogues est évidemment un bénéfice considérable en plus de la disparition des manifestations de sur-immunosuppression que sont les infections et les cancers. En 2008, plusieurs cas ont été rapportés qui s'apparentent à une véritable induction de tolérance chez le receveur de greffe et qui suscitent beaucoup d'espoir.

Les ressources de la pharmacologie (pharmacocinétique, pharmacodynamie, pharmacogénétique) ont également été utilisées pour adapter au mieux les traitements immunosuppresseurs avec le double objectif de limiter leur toxicité et d'en individualiser la posologie. Les anticalcineurines sont des médicaments à spectre thérapeutique étroit, ce qui signifie que la limite entre efficacité et toxicité est étroite. De plus, il existe une importante variabilité intra-individuelle et inter-individuelle. L'évaluation de l'aire sous la courbe comme indicateur de l'exposition aux immunosuppresseurs (pharmacocinétique) a été utilisée en particulier dans le cas du mycophénolate mofétil avec des résultats encore controversés quant au bénéfice en termes de diminution de l'incidence de rejet aigu. La pharmacogénétique qui étudie l'influence de la variabilité génétique au niveau de certains gènes du métabolisme sur l'action des immunosuppresseurs, est probablement plus novatrice même si son application en transplantation est encore balbutiante. En présence de certains allèles (*CYP3A*), la dose de tacrolimus nécessaire à l'obtention d'un taux compris dans la fenêtre thérapeutique est plus ou moins importante. Il reste désormais à définir le rôle exact de ces interactions en pratique clinique, en termes de rapidité de reprise de fonction et de prévention précoce du rejet aigu.

Ces nouvelles technologies devraient permettre une meilleure individualisation des traitements immunosuppresseurs non seulement pour en prévoir la toxicité et l'efficacité mais aussi pour obtenir une meilleure adaptation finale.

## Nouveaux immunosuppresseurs : d'autres critères d'efficacité

Les limites actuelles des traitements immunosuppresseurs sont l'absence d'efficacité sur le rejet chronique, une efficacité moindre sur le rejet humoral que sur le rejet cellulaire, leur toxicité globale et surtout rénale. De plus, l'augmentation du niveau d'immunosuppression peu spécifique et les propriétés intrinsèques de certaines drogues favorisent l'apparition de cancers après la greffe. Ce risque est d'autant plus important que la population des receveurs vieillit et est exposée davantage au risque de cancer. Par ailleurs, le nombre de patients immunisés à haut risque immunologique en attente de greffe augmente, et l'utilisation de greffons dits « marginaux », particulièrement sensibles à la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, est de plus en plus courante dans une période de pénurie d'organe.

Par conséquent, les caractéristiques demandées aux nouveaux immunosuppresseurs sont un nouveau mode d'action complémentaire de ceux déjà existants, un bon rapport bénéfice/risque, l'absence de néphrotoxicité, une efficacité sur le rejet aigu et chronique, et des propriétés anti-tumorales, ou l'absence d'effet pro-tumoral. De façon plus précise, il est nécessaire de disposer d'immunosuppresseurs contrôlant les cellules mémoires, bloquant la synthèse des alloanticorps, inhibant les processus d'extension du rejet chronique. Enfin, nous avons besoin de drogues pouvant induire la tolérance, et, au minimum ne bloquant pas l'induction de tolérance.

Le développement clinique des immunosuppresseurs obéit aux règles complexes de la recherche clinique et aux règlements des agences nationales de santé. Un grand nombre de molécules prometteuses au stade des études *in vitro* et en expérimentation animale ne recevront pas d'autorisation de mise sur le marché chez l'homme en raison de leurs effets secondaires, parfois découverts tardivement, ou de leur faible ratio bénéfice/risque. Les drogues en cours d'évaluation peuvent aussi subir le même sort tant que les résultats des études de phase III ne sont pas connus.

### Immunosuppresseurs en développement

Molécules	Type	Stade du développement
ISA 247	Inhibiteur signal 1 Analogue de la ciclosporine	Phase III en transplantation rénale
AEB 071	Inhibiteur signal 1, signal 2 Inhibiteur de la protéine kinase C	Phase II
Bélatacept	Inhibiteur signal 2 Molécule de fusion entre CTLA4 et une IgG1	Phase III en transplantation rénale
CP 690, 550 et le NC 1153	Inhibiteur signal 3 Inhibiteur de JAK3	Phase II
Anti-CD3 humanisés	Inhibiteur signal 1	Phase II en transplantation rénale
Alemtuzumab	Anticorps monoclonal humanisé anti-CD 52	–
Rituximab	Anticorps anti-CD 20	–

L'ISA 247 est un analogue de la ciclosporine, inhibiteur du signal 1 d'activation lymphocytaire. Il semble avoir une efficacité supérieure à celle de la ciclosporine dans la prévention du rejet aigu et une moindre néphrotoxicité. Il est en développement dans le psoriasis et en transplantation rénale. Il reste à démontrer si les avantages décrits sont retrouvés dans une grande population de patients.

L'AEB 071 est un puissant inhibiteur de la protéine kinase C. Il inhibe les signaux de transduction via le récepteur des lymphocytes T (signal 1) et via le co-récepteur CD28 (signal 2). Disponible par voie orale, il a une bonne tolérance clinique. Les essais cliniques de phase II sont en cours, en combinant l'AEB 071 avec l'évérolimus, le tacrolimus, et le mycophénolate mofétil. La tolérance clinique semble bonne et l'AEB 071 ne semble pas néphrotoxique. Il se place donc en bonne position pour remplacer les inhibiteurs de la calcineurine.

Le bélatcept est une molécule de fusion entre CTLA4 et une IgG1, modifiée pour augmenter l'affinité pour CD80/CD86. Il bloque spécifiquement le signal 2 et est actuellement en phase III des essais cliniques. Un essai clinique de phase II en transplantation rénale a montré une efficacité sur le rejet aigu similaire à celle de la ciclosporine, sans néphrotoxicité. Les points forts de cette molécule de fusion sont : le mode d'action original, son efficacité et sa très bonne tolérance clinique et son potentiel pour l'induction de tolérance. Son point faible est la voie d'injection parentérale, qui pourrait cependant avoir un intérêt pour augmenter l'observance thérapeutique. Il n'a pas d'efficacité spécifique dans le rejet chronique, et n'a pas d'efficacité anti-tumorale.

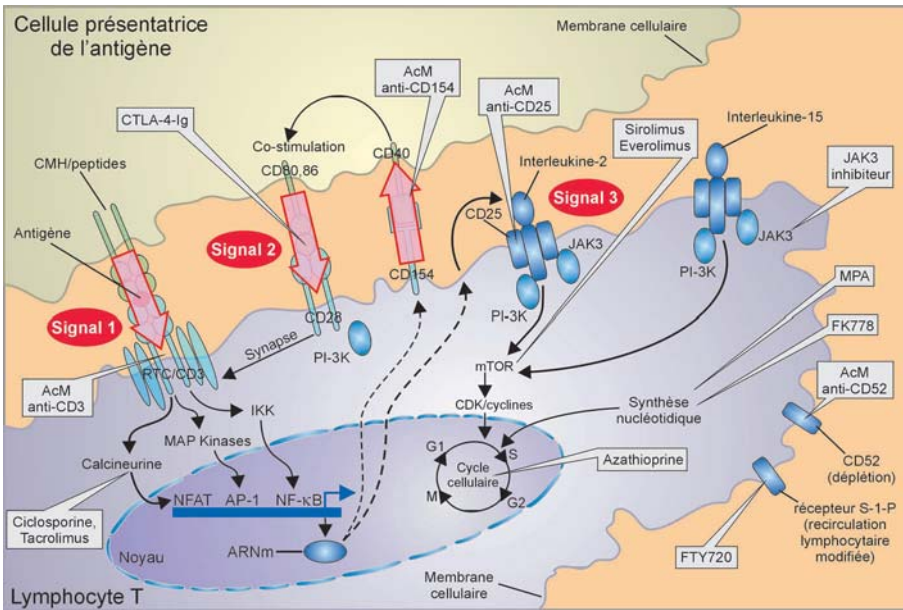
Les inhibiteurs de tyrosine kinase JAK 3, le CP 690,550 et le NC 1153 inhibent la transduction du signal médiée par les 5 récepteurs des cytokines à IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-22. Le mode d'action est original et spécifique des cellules du système immunitaire. Les études précliniques montrent une efficacité similaire à celle de la ciclosporine pour la prévention du rejet aigu. Les études cliniques sont en phase II. La limitation principale est une anémie liée au blocage croisé de la tyrosine kinase JAK 2, associée au récepteur de l'érythropoïétine.

Les anti-CD3 humanisés, non mitogéniques, ont un potentiel important dans la prévention et le traitement du rejet aigu en transplantation d'organes, et le traitement de maladies auto-immunes à médiation cellulaire comme le diabète auto-immun. Bien tolérés, ils sont actuellement en phase II/III pour le diabète auto-immun et en phase II dans le traitement du rejet d'allogreffe rénal. Les anti-CD3 humanisés induisent la tolérance dans les modèles murins en favorisant l'émergence de cellules lymphocytaires T régulatrices, ce qui en fait de futurs immunosuppresseurs très prometteurs.

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52, déplétant les lymphocytes T, les lymphocytes B et les monocytes. Il est utilisé en traitement d'induction et dans le traitement des rejets aigus corticorésistants. Il permet de réduire les doses d'immunosuppresseurs d'entretien, anticalcineurines

et corticoïdes. Des études contrôlées prospectives comparatives avec la thymoglobuline ou les anticorps anti-récepteurs de l'IL-2 sont nécessaires pour définir sa place dans les traitements d'induction en transplantation.

Le rituximab est un anticorps anti-CD 20 déplaçant les lymphocytes B par apoptose. Il entraîne une lymphopénie profonde et durable en périphérie. Très utilisé depuis 4 ans pour le traitement des maladies auto-immunes médiées par anticorps, il pourrait diminuer la synthèse des anticorps anti-HLA. Son efficacité doit être confirmée par des études prospectives randomisées, non disponibles à l'heure actuelle.



### Sites d'action des immunosuppresseurs au cours de la réponse immune (d'après Halloran, 2004)

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

Les critères d'évaluation de l'efficacité utilisés pour le développement des nouveaux immunosuppresseurs au cours des 15 dernières années doivent être modifiés en raison de l'amélioration des résultats de la transplantation et de la diminution de l'incidence du rejet aigu, critère principal d'efficacité dans la majorité des études. Des critères composites d'efficacité doivent permettre d'évaluer à court terme l'évolution des greffons à long terme et aussi de prendre en compte la fonction de l'organe greffé, l'histologie sur des biopsies systématiques et les biomarqueurs provenant de la génomique. Des études prospectives, actuellement en cours, permettront de valider ces biomarqueurs.

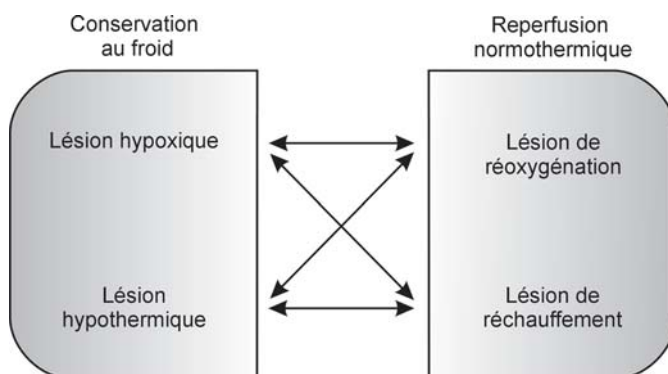
La durée des études devrait être d'au moins trois ans pour l'évaluation du rejet chronique. La toxicité des immunosuppresseurs, tout particulièrement la néphrotoxicité, devra également faire partie des critères principaux. Enfin, les immunosuppresseurs futurs pourraient être évalués sur des populations ciblées, telles que les receveurs à haut risque immunologique, les receveurs âgés, les patients recevant un greffon marginal.

## Syndrome d'ischémie/reperfusion : quels mécanismes ?

Les étapes de transplantation qui vont du prélèvement chez le donneur et de la conservation de l'organe à greffer (phase d'ischémie) jusqu'à son implantation chez le receveur (reperfusion) s'accompagnent d'altérations du greffon au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire. Les processus physiopathologiques responsables des lésions du greffon sont définis comme le syndrome d'ischémie/reperfusion (I/R) en transplantation d'organes. Le syndrome d'I/R se traduit par une altération de la fonction de l'organe, en partie liée à une vasoconstriction persistante perturbant la régulation du flux sanguin.

Les dommages engendrés par l'ischémie/reperfusion favorisent le rejet aigu et participent au développement des lésions chroniques du greffon. L'effet le plus tangible de l'I/R est la reprise différée de fonction du greffon. L'I/R a également un impact significatif sur la défaillance primaire du greffon, incompatible avec la survie du receveur et dont le seul traitement est la retransplantation.

Le syndrome d'ischémie/reperfusion est lié à l'hypothermie et à l'hypoxie de l'organe pendant la conservation mais également à la réoxygénation au cours de la reperfusion. Il faut préciser que ce syndrome intègre également les lésions pouvant apparaître chez le donneur au cours du passage en mort cérébrale, qui induit l'apparition de lésions pro-inflammatoires et une activation des cellules endothéliales.



Origines des lésions d'ischémie/reperfusion du greffon

Le maintien de la viabilité du greffon au cours de son transfert ischémique du donneur vers le receveur repose principalement sur l'hypothermie, intentionnellement appliquée pour réduire l'activité métabolique. Les durées d'ischémie froide tolérées sont différentes selon les organes : 24 heures pour le rein ; 10 à 12 heures pour le foie, 8 heures maximum pour le poumon et 6 heures pour le cœur. L'ischémie froide prolongée est un facteur de risque indépendant de non-fonctionnement ou de dysfonctionnement du greffon. Des données montrent par exemple que la survie à 5 ans des greffons hépatiques est de 57 % lorsque l'ischémie froide dépasse 15 heures contre 67 % lorsque l'ischémie froide est inférieure à 12 heures.

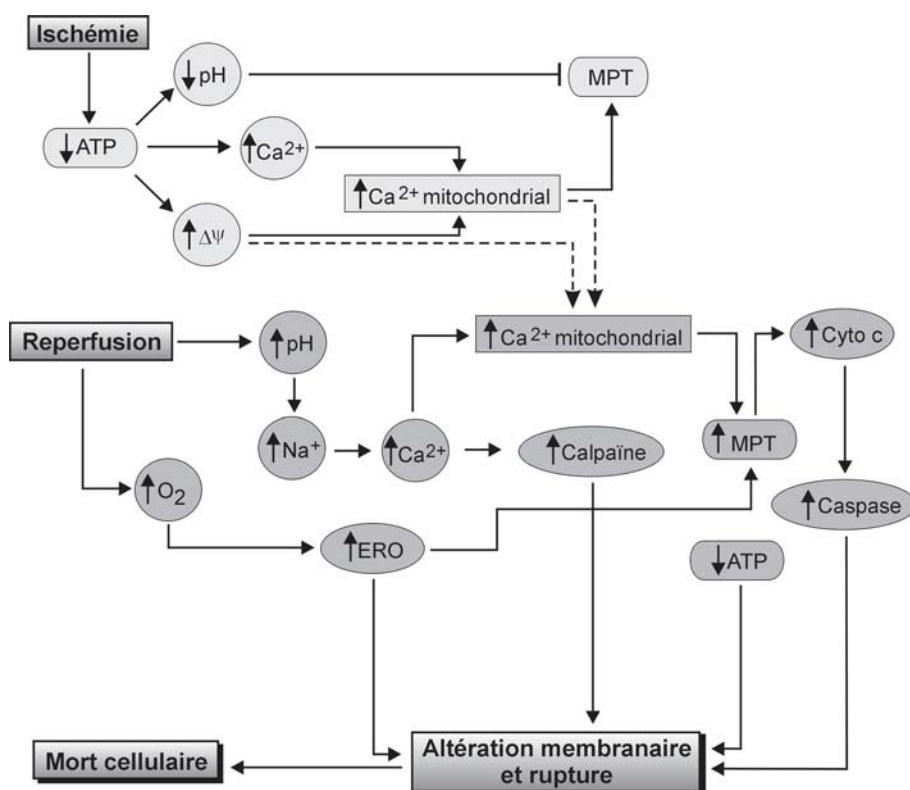
L'utilisation potentielle d'organes de donneurs plus âgés ou de donneurs à cœur arrêté pour augmenter le nombre de greffons disponibles, demande des moyens de préservation adaptés et plus performants, fondés sur une meilleure connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires associés à l'I/R.

Bien que fondamental, le refroidissement des organes a des conséquences délétères pour les tissus, dues au stress oxydant (production d'espèces réactives de l'oxygène) et à l'inflammation (production de cytokines) probablement responsable de l'aggravation mais surtout de la persistance de cette pathologie. D'importantes modifications structurelles du cytosquelette aboutissent à la dislocation des cellules endothéliales.

Au niveau cellulaire, plusieurs voies métaboliques sont affectées : inhibition de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase à l'origine de l'œdème cellulaire, réduction rapide des réserves en ATP, troubles de l'homéostasie du calcium et glycolyse anaérobie responsable de l'acidose intracellulaire. L'augmentation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  entraîne une dysfonction de la mitochondrie en perturbant sa perméabilité membranaire.

Selon le niveau d'ATP résiduel (dépendant de la durée d'ischémie), cette dysfonction se traduira par une apoptose ou une nécrose. La concentration en ATP joue ainsi le rôle de « commutateur » entre ces deux types de mort cellulaire. Lorsque la transition de perméabilité membranaire mitochondriale s'accompagne d'une déplétion en ATP (ischémie prolongée), le signal de l'apoptose est bloqué et la nécrose survient. *A contrario*, si des substrats glycolytiques sont disponibles, la déplétion profonde en ATP est prévenue et le processus s'engage vers la voie de l'apoptose.

Les quelques études moléculaires sur l'expression de gènes durant l'I/R se sont focalisées sur la phase de reperfusion. Elles ont mis en évidence le rôle de certaines voies de signalisation telles que les voies pro- ou anti-apoptotiques, celle de HIF (*Hypoxia Inducible Factor*) ou de l'hème-oxygénase 1.



### Voies principales conduisant à la mort cellulaire au cours de l'ischémie/reperfusion (d'après Murphy et Steenbergen, 2008)

Cyto c : cytochrome C ; ERO : espèces réactives de l'oxygène ; MPT : pore de transition de perméabilité mitochondriale ;  $\Delta\psi$  : potentiel membranaire mitochondrial

L'I/R est également impliquée dans le lien entre les lésions qu'elle génère et l'immunité innée via la maturation des cellules dendritiques et la voie des *Toll-like* récepteurs.

La caractérisation de la physiopathologie de l'I/R devrait permettre d'améliorer sa prise en charge clinique et thérapeutique. La compréhension des mécanismes de l'adaptation physiologique au stress engendré par l'ischémie constitue sans aucun doute une des voies de recherche les plus prometteuses en termes d'applications médicales et de mise au point de moyens de conservation adaptés. Cette compréhension doit se faire de manière globale et utiliser les moyens intégrés disponibles actuellement comme la génomique, la protéomique ou la métabolomique.

## Syndrome d'ischémie/reperfusion : stratégies thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques actuellement disponibles pour prévenir le syndrome d'I/R sont principalement l'hypothermie à 4°C et la composition des solutions de conservation. Cependant, il faut considérer plusieurs facteurs limitants : les effets indésirables de l'hypothermie elle-même, l'absence de moyens simples et rapides d'évaluation de la viabilité des organes, l'aspect inévitable de l'I/R, l'existence d'une hypoxie et du réchauffement. Les performances de la conservation en ischémie froide reposent essentiellement sur l'inhibition du métabolisme par l'hypothermie, une durée courte de conservation, la suppression de l'œdème cellulaire grâce aux agents imperméants (polyéthylène glycol...) et, lors de la reperfusion, la stimulation du métabolisme énergétique grâce à des facteurs de croissance.

Les solutions de préservation varient beaucoup entre les centres de transplantation et font toujours l'objet de modifications, concernant notamment la composition ionique optimale et l'utilisation de nouveaux agents pharmacologiques. Un consensus s'oriente vers des solutions à potassium minimal en raison de l'effet délétère du potassium sur la fonction endothéliale. Parmi les agents pharmacologiques proposés dans la littérature récente et permettant de limiter l'altération de l'organe, on peut citer de nombreux donneurs de l'oxyde nitrique (NO), les inhibiteurs des MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), de nouveaux anti-oxydants et des composés pléiotropes tels que l'érythropoïétine (EPO) ou les statines. Le conditionnement (température, oxygénation, perfusion courte ou continue) des greffons pendant la période d'arrêt (en particulier cardiaques et pulmonaires) est toujours l'objet de controverses.

La conservation en perfusion continue hypothermique (4°C) ou normothermique (37°C) représente une stratégie de protection permettant de maintenir l'apport en oxygène au niveau de l'organe. La perfusion normothermique permet par ailleurs d'éviter les problèmes de l'ischémie froide. Cette technique de perfusion permet en outre d'éliminer les produits toxiques accumulés dans le tissu, de contrôler le pH cellulaire, de mesurer des marqueurs de la viabilité du greffon, de délivrer des agents cytoprotecteurs et d'améliorer la viabilité des organes sub-optimaux par un « postconditionnement ». Dans des modèles d'ischémie chaude, il a été montré que la conservation par perfusion normothermique permettait d'améliorer significativement la survie de la greffe.

Pour améliorer la tolérance de l'organe à l'ischémie/reperfusion, différentes stratégies de prétraitement du donneur ont été étudiées. Des résultats bénéfiques sur la survie de la greffe ont été obtenus par la protection directe du donneur à l'aide d'agents pharmacologiques susceptibles d'inhiber des molécules délétères ou de renforcer des voies métaboliques protectrices mais la spécificité du traitement reste réduite et leur coût élevé. Bien que la thérapie

génique (anti-apoptotique ou anti-oxydante) soit séduisante et efficace, au moins chez le petit animal, de nombreux problèmes accompagnent encore cette stratégie thérapeutique.

Des stratégies chirurgicales, comme le préconditionnement ischémique<sup>26</sup>, peuvent être envisagées dans des applications cliniques de routine. De courtes périodes de reperfusion alternant avec la réocclusion appliquées au début de la reperfusion (postconditionnement) sont également capables d'induire un effet protecteur par l'intermédiaire de l'inhibition de l'ouverture du pore de transition de perméabilité membranaire mitochondriale.

La littérature récente met en évidence la possibilité d'agir au niveau des greffons pendant la période d'I/R, non seulement pour limiter l'altération de la fonction de l'organe mais aussi pour réduire son immunogénicité et améliorer la protection contre la réponse immune de l'hôte. Il est à présent clair que l'activation de l'immunité innée joue un rôle clé dans le dommage lié à l'ischémie/reperfusion et participe à la défaillance du greffon, au rejet aigu et au rejet chronique. L'oxydation de protéines non natives (par les espèces réactives de l'oxygène produites au cours de l'I/R) provoque l'activation des récepteurs TLR (*Toll like Receptors*) au niveau des cellules du système immunitaire inné et en particulier des cellules dendritiques, capables d'induire la réponse adaptative allo-immune. Plus généralement, des molécules variées sont susceptibles d'être exposées au cours de l'ischémie/reperfusion et de jouer le rôle d'antigènes, altérant ainsi l'acceptation du greffon. Ceci implique de nouveaux développements en matière de protection contre l'I/R visant à réduire l'immunogénicité du greffon.

## Transplantation rénale : élargir le pool des donneurs

Malgré une augmentation significative du nombre de prélèvements destinés à la transplantation rénale réalisée en France au cours des dernières années, il existe aujourd'hui, du fait de l'épidémiologie de la maladie rénale chronique, une situation préoccupante de pénurie de greffons.

En France, 2 911 transplantations rénales ont été réalisées en 2007, 3 510 nouveaux patients ont été inscrits sur liste d'attente durant cette période et 6 491 patients étaient en attente d'une greffe rénale au 1<sup>er</sup> janvier 2008 (données de l'Agence de la biomédecine<sup>27</sup>).

26. Le préconditionnement ischémique consiste en une courte période d'ischémie suivie de reperfusion, protégeant d'une ischémie/reperfusion sévère postérieure.

27. Voir le bilan 2007 des activités de prélèvement et de greffe rénale en France à l'adresse suivante : [http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport\\_2007](http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2007)

En conséquence, 3,3 patients sont candidats pour 1 greffon utilisable dans l'année. Cette situation épidémiologique implique l'accroissement des sources potentielles de greffons. Plusieurs stratégies se développent dans cette perspective : utilisation de greffons à caractère élargi (en particulier provenant de donneurs dits « marginaux »), développement de la greffe à partir de donneurs vivants, encouragement des prélèvements à cœur arrêté et réalisation de greffes ABO incompatibles.

La pénurie des greffons et l'évolution démographique des donneurs ont conduit à définir la notion de donneurs dits « marginaux », c'est-à-dire provenant principalement de donneurs âgés, décédés de causes cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une réduction de débit de filtration glomérulaire. Des critères ont été établis principalement à partir des études de registres américains, permettant la mise en évidence de scores définissant avec précision les greffons de ces donneurs et dont l'utilisation est par définition associée à une survie des greffons inférieure à celle obtenue avec des greffons dits « optimaux ». La survie à long terme des greffons marginaux est inférieure de 5 à 15 % à celle des greffons dits optimaux. Cependant, la survie des patients greffés avec un rein marginal est meilleure que celle des patients sur liste d'attente restant en dialyse avec un gain d'espérance de vie moyen de l'ordre de 5 ans.

Ces greffons constituent aujourd'hui une source précieuse d'organes et l'enjeu à l'avenir est donc la mise en place de stratégies d'optimisation de leur utilisation. Sur la base des facteurs conditionnant la réussite de la greffe récemment identifiés, ces stratégies incluent :

- les méthodes de sélection de ces greffons, sur des critères cliniques voire histologiques ;
- les critères d'attribution et la définition du couple donneur/receveur ;
- les stratégies immunosuppressives ;
- l'évaluation des techniques de préservation.

La greffe réalisée à partir de donneurs vivants, marginale en France jusqu'à la révision des lois de bioéthique (loi n° 2004-800 du 6 août 2004), connaît un développement significatif depuis cette période. Les publications internationales, rapportant l'expérience de transplantation à partir de donneur vivant, montrent toutes que la survie du greffon rénal issu d'un donneur vivant est significativement meilleure que celle du greffon de donneur décédé. Les données du registre nord-américain UNOS (*United Network for Organ Sharing*) de 2007 rapportent 80 % de survie du greffon à cinq ans *versus* 67 % pour le greffon d'origine cadavérique. La survie du patient est également significativement supérieure à celle du transplanté à partir de donneur décédé. La compatibilité HLA n'influence pas de manière significative le résultat de la transplantation à partir de donneur vivant. Bien que l'âge du donneur conditionne la survie du receveur, la survie du greffon de donneur vivant âgé est toujours supérieure à celle du rein d'un donneur

décédé de même âge. Dans le cas de donneurs vivants ABO incompatibles, les résultats de survie à long terme, obtenus au Japon et aux États-Unis, sont comparables à ceux obtenus en cas de couple donneur/receveur ABO compatible. L'utilisation d'un nouvel agent immunosuppresseur ciblant de manière spécifique les populations lymphocytaires B, l'anticorps anti-CD20, a conduit à la réalisation de transplantations ABO incompatibles sans splénectomie, avec des succès tout à fait comparables aux greffes avec splénectomie systématique.

Les stratégies d'évaluation du donneur et du receveur sont particulièrement importantes pour mieux définir les indications de la transplantation à partir de donneur vivant.

De nombreux pays européens et les États-Unis développent depuis le début des années 1990 des programmes de transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté. Ces greffons proviennent de donneurs prélevés selon les critères établis par la classification internationale dite de Maastricht.

### **Classification des donneurs à cœur arrêté (d'après Van Raemdonck et coll., 2004)**

Catégories	Critères
I	Arrêt cardiaque constaté en dehors de tout secours médical ou paramédical et s'avérant immédiatement ou secondairement irréversible
II	Arrêt cardiaque survenu en présence de secours, dont la réanimation après massage cardiaque et respiration artificielle s'avère vouée à l'échec
III	Arrêt cardiaque irréversible survenu après arrêt programmé des soins
IV	Arrêt cardiaque irréversible survenant au cours d'un état de mort encéphalique primitive, pendant sa prise en charge en réanimation
V	Équivalent du groupe II, mais survenant en intra-hospitalier

En France, seuls les donneurs des catégories I, II et IV peuvent être prélevés.

L'incidence de la non-fonction primaire du greffon est de l'ordre de 4 à 6 % pour les donneurs à cœur arrêté et s'avère désormais comparable à celle observée pour les donneurs à cœur battant. Toutes les publications font état de taux de survie des greffons à un, cinq et dix ans identiques et de fonctions des greffons comparables, que le donneur décédé soit en mort encéphalique ou à cœur arrêté. Les bons résultats s'expliquent par une meilleure sélection des donneurs et des receveurs, le respect des délais d'ischémie chaude et froide et l'apparition d'innovations thérapeutiques importantes dans la prise en charge du donneur et de ses organes. La sélection des donneurs est une étape capitale pour le succès de la greffe à partir d'un donneur à cœur arrêté et les facteurs de risque pour le receveur sont maintenant bien identifiés, tels que la présence de lésions de glomérulosclérose et de fibrose, ou d'antécédents

cardiovasculaires. Les innovations thérapeutiques incluent la circulation extracorporelle au niveau de la prise en charge du donneur et, pour la conservation du greffon, les machines à perfuser qui permettent désormais de réduire significativement le taux de retard de fonction du greffon. Un programme pilote de prélèvement sur « donneur à cœur arrêté » a été récemment mis en place en France.

Le prélèvement sur cœur arrêté représente une source considérable de greffons supplémentaires avec des résultats globaux satisfaisants dans la mesure où l'infrastructure technique et logistique est optimale.

## **Transplantation hépatique : donneurs marginaux et approches alternatives**

La principale limite de la transplantation hépatique en France comme dans les autres pays occidentaux est la différence constante entre le nombre de donneurs d'organes et le nombre de patients qui pourraient en tirer un bénéfice. En raison de ce déficit, il est communément admis que la transplantation ne doit être proposée qu'aux patients qui ont la probabilité la plus élevée d'en tirer un bénéfice. En pratique, l'indication de transplantation est discutable si l'espérance de vie après la transplantation est inférieure à 50 % à 1 an. Malgré cette sélection, le nombre de receveurs potentiels reste supérieur au nombre de donneurs.

En France, environ 1 000 transplantations hépatiques sont réalisées chaque année (1 061 en 2007). Mille deux cent à 1 300 nouveaux candidats sont inscrits en liste d'attente chaque année (1 348 nouveaux inscrits en 2007 et 575 restant inscrits au début 2008). Le taux de décès des patients en liste d'attente est aux alentours de 10 % par an.

Le manque de donneurs, tout comme les bons résultats de la transplantation, ont conduit à élargir progressivement les critères de sélection des donneurs et à utiliser les greffons de donneurs dits « marginaux ». La transplantation hépatique à partir de donneurs à cœur arrêté<sup>28</sup> ou de donneurs vivants tend également à se développer. Enfin, indépendamment du donneur lui-même, des techniques de transplantation alternatives aboutissent à des greffons marginaux.

Un donneur « idéal » est un donneur en état de mort encéphalique, âgé de moins de 40 ans, dont la cause de la mort est traumatique, dont l'hémodynamique est stable au moment du prélèvement, qui n'a pas de stéatose ni

---

28. Bien qu'autorisé par décret, le prélèvement à cœur arrêté n'est pas encore pratiqué dans le cadre de la greffe hépatique en France.

d'autre lésion parenchymateuse chronique sous-jacente et qui n'a pas de maladie transmissible. Pour un donneur « idéal », le risque de non-fonctionnement ou de dysfonctionnement du greffon conduisant au décès ou à la retransplantation est inférieur à 5 %. Par définition, un donneur marginal est un donneur dont une ou plusieurs des caractéristiques diffèrent de celles d'un donneur idéal. Certains facteurs qui n'affectent pas le risque de dysfonction du greffon, tels que les maladies transmissibles, doivent être pris en compte dans la définition du donneur marginal.

La mort cérébrale a de nombreuses conséquences circulatoires et métaboliques qui peuvent avoir un impact sur le fonctionnement ultérieur du greffon hépatique. Toutefois, à condition que le parenchyme hépatique soit normal, le foie est un des organes les plus résistants à ces désordres.

Les greffons marginaux provenant de donneurs âgés ou ayant une stéatose sont plus sensibles à l'ischémie froide. La stéatose macrovésiculaire, affection tout à fait bénigne et réversible dans la population non transplantée, constitue un risque majeur de dysfonctionnement précoce en cas de transplantation. La capacité de régénération et la tolérance aux lésions d'ischémie/reperfusion sont nettement altérées par rapport aux greffons non stéatosiques. Une stéatose supérieure à 60 % représente habituellement une contre-indication à la transplantation. Quel que soit le degré de stéatose, l'existence de lésions associées (infiltrats inflammatoires marqués, fibrose même discrète) constitue également une contre-indication. Lorsque la reprise fonctionnelle du greffon est satisfaisante, la stéatose régresse. Il n'est pas clairement démontré qu'elle a un impact significatif sur la survie du greffon à long terme, indépendamment des autres facteurs. On peut supposer que des mesures spécifiques et combinées (réduction de l'ischémie froide, solution de conservation adaptée, réduction de volume du foie) pourraient permettre d'étendre l'utilisation des greffons stéatosiques. Le potentiel en termes d'augmentation du nombre des donneurs est important.

Au cours des dernières années, l'âge moyen des donneurs a augmenté en France comme dans la plupart des autres pays d'Europe et aux États-Unis. Il n'existe pas de limite formelle concernant l'âge du donneur en transplantation hépatique. Toutefois, les capacités de régénération du foie diminuent avec l'âge. L'âge avancé constitue un facteur de risque indépendant de défaillance du greffon et le risque correspondant est continu. L'âge du donneur a également un impact particulièrement marqué chez les receveurs ayant une infection par le virus de l'hépatite C (VHC). La récurrence de l'hépatite C est plus sévère et la fibrose est plus rapidement évolutive lorsque le donneur est âgé. La majoration du risque existe dès que l'âge du donneur excède 40 ans. En dehors du cas particulier de l'hépatite C, il n'a pas été identifié de population à haut risque vis-à-vis des donneurs âgés.

Une infection bactérienne documentée chez le donneur (y compris une infection du système nerveux central) ne constitue pas une contre-indication

à la transplantation hépatique. En revanche, l'infection du donneur par le VIH représente actuellement une contre-indication à la transplantation. L'utilisation de donneurs ayant une hépatite B « guérie », anticorps (Ac) anti-HBc positifs ± Ac anti-HBs positifs, est également possible dans le cadre d'un protocole dérogatoire en France. Par ailleurs, en règle générale, l'existence d'un cancer ou un antécédent de cancer chez le donneur est une contre-indication à la transplantation.

La technique du foie partagé est fortement encouragée dans la mesure où elle permet de transplanter deux receveurs avec un seul donneur. Ainsi, un greffon hépatique prélevé chez un donneur en état de mort encéphalique peut être partagé en 2 héli-greffons (droit et gauche) autonomes. Toutefois, seuls les greffons de qualité optimale peuvent être partagés. Les greffons pour lesquels il existe déjà un facteur de risque (stéatose, âge avancé...) ne sont pas partagés car le risque cumulé devient trop élevé. Les receveurs d'un greffon gauche sont essentiellement des enfants. Bien que la liste d'attente pédiatrique soit limitée comparée à celle des adultes, il est rare qu'un adulte puisse être transplanté avec un greffon gauche. Ce type d'intervention nécessite une excellente coordination et une proximité géographique entre une équipe de transplantation pédiatrique et une équipe de transplantation adulte. Ces conditions ne sont remplies que dans quelques régions de France. Il est également rare que deux transplantations puissent être réalisées dans un seul centre, en même temps, à partir d'un seul greffon partagé.

La transplantation d'un greffon partiel prélevé chez un donneur vivant est techniquement possible. Chez l'enfant, on utilise habituellement un greffon gauche prélevé chez un des parents. Les résultats de la transplantation par donneur vivant chez l'enfant sont équivalents ou un peu supérieurs à ceux de la transplantation par donneur en état de mort cérébrale. Chez l'adulte, on doit habituellement utiliser un greffon droit pesant au moins 0,08 à 0,1 % du poids du corps pour obtenir une masse suffisante de parenchyme hépatique. Chez le donneur, on laisse en place le foie gauche qui doit représenter au moins 35 % du volume du foie natif pour éviter une insuffisance hépatique post-opératoire. La technique du donneur vivant chez l'adulte bien qu'attractive est limitée par plusieurs éléments dont un cadre légal rigoureux. De plus, le donneur doit avoir un foie normal et aucune pathologie sous-jacente. De ce fait, seule une minorité des candidats à la transplantation peut bénéficier d'un donneur vivant. Même si le donneur n'a aucun risque chirurgical objectif, le risque opératoire d'une hépatectomie droite n'est pas nul. Il s'agit d'une intervention majeure avec une morbidité de l'ordre de 20-25 % et un risque de mortalité de l'ordre de 0,2 %. Ce risque doit être considéré en tenant compte du fait que le donneur, par définition en bonne santé, ne justifie pas d'une intervention chirurgicale lourde pour lui-même.

La transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté est une autre alternative attractive pour augmenter le nombre de donneurs. Elle consiste à prélever

un greffon chez un sujet ayant eu un arrêt cardiaque non récupéré. La période d'ischémie « chaude » doit être aussi brève que possible de même que la période d'ischémie froide. Il est fortement recommandé de réaliser une biopsie systématique afin de s'assurer de l'absence de lésion hépatique sous-jacente.

Pratiquée en routine avec d'excellents résultats dans les pays asiatiques industrialisés, tant pour la survie du receveur que pour la sécurité du donneur, la transplantation d'adultes à partir de donneurs vivants stagne ou régresse en Europe et aux États-Unis. L'expansion de cette technique dépend principalement d'éléments logistiques avec la sensibilisation et la formation des unités de soins ambulatoires d'urgence, la création de réseaux de prise en charge et la formation d'équipes de prélèvement. L'expansion de la transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté pourrait apporter 10 à 20 % de greffons supplémentaires.

Au final, il serait possible de répondre à la question de l'attribution optimale des donneurs marginaux à certaines catégories de receveurs grâce à un score de risque des donneurs, des bases de données suffisamment larges et des techniques de modélisation statistique.

## **Transplantation cardiaque : nouvelles pistes pour optimiser le pool des donneurs**

On dénombre plus de 2 000 greffes cardiaques réalisées en France ces huit dernières années et une file d'attente chaque année d'environ 700 patients. En 2007, 366 transplantations ont été réalisées. La médiane de survie du receveur est de 10,8 ans après la greffe et de 13 ans passée la première année post-transplantation. On estime aujourd'hui que la survie à 10 ans des patients transplantés actuellement avoisinera les 70 %. Les progrès de la cardiologie permettent à une population de plus en plus nombreuse de survivre et de prétendre à la transplantation soit directement, soit au décours d'une assistance circulatoire mécanique. Malgré ces succès, on dénombre chaque année deux fois plus de patients en attente de greffe cardiaque que de patients réellement transplantés et 10 % d'entre eux décèderont sans avoir eu accès à la greffe. L'optimisation de l'accès à la greffe cardiaque passe par une optimisation du pool de donneurs, de la sélection des receveurs et de la protection de l'organe à prélever.

Les données expérimentales ont montré que la brutalité de la mort encéphalique affectait la physiologie du myocarde notamment en raison de l'orage catécholergique. Contrairement aux autres organes, le processus même de la mort encéphalique est donc susceptible d'induire une modification du myocarde et de perturber l'évaluation et la sélection du donneur. La principale

altération est une diminution de la contractilité ventriculaire gauche, l'appréciation de sa réversibilité est la clé du bon choix. Il est ainsi essentiel de prendre en compte ces modifications potentielles avant de conclure sur la compatibilité ou non du cœur du donneur avec le projet de transplantation. Des paramètres hémodynamiques acceptables ont été définis et une stratégie de réanimation chez ces donneurs a été standardisée. Des recommandations ont été clairement exprimées par la Conférence de consensus de Crystal City en 2001 avec recours aux hormones thyroïdiennes, à la vasopressine, la méthyl prednisolone et l'insuline. Plus récemment, le blocage bêta-adrénérique chez le donneur a été proposé par certains auteurs sur la base de travaux expérimentaux et cliniques.

Pour augmenter la disponibilité des greffons cardiaques, les critères initiaux définissant des greffons idéaux ont été revus et élargis. Ces critères portent sur : l'âge et le poids du donneur, la tolérance d'une hypertrophie ventriculaire gauche modérée, l'acceptation de coronaropathies modérées et la tolérance de lésions du greffon pouvant être accessibles à une réparation *ex vivo* avant transplantation.

L'âge des donneurs a nettement augmenté ces 15 dernières années. L'âge moyen est actuellement au-dessus de 30 ans, et 8 % des donneurs ont plus de 50 ans. C'est en Europe que la proportion de donneurs âgés est la plus forte : 19,6 % des donneurs ont dépassé 50 ans contre seulement 10 % aux États-Unis. Le jeune âge du donneur est un critère bien établi de succès au long cours de la transplantation cardiaque. Cependant, une transplantation cardiaque même avec un donneur âgé est préférable à l'absence de greffe et il faut prendre en compte des facteurs associés pour apprécier correctement le pronostic. De même, avec les protocoles thérapeutiques actuels, l'âge ne semble pas influencer la maladie vasculaire du greffon. Toutefois, les résultats restent controversés quant à la survie à long terme des patients greffés avec des cœurs de donneurs de plus de 50 ans.

Les données récentes du Registre international de la Société de transplantation cardiaque et pulmonaire (2008) confirment la valeur pronostique de la durée d'ischémie sur la survie à 5 et 10 ans. Le poids du receveur, le poids du donneur et le ratio de poids donneur/receveur constituent également des facteurs conditionnant le pronostic de la greffe cardiaque. Il est important d'intégrer les données de durée d'ischémie, de poids du donneur et du receveur dans l'ensemble des facteurs influençant la qualité du greffon y compris l'âge du donneur.

L'évaluation de la dysfonction myocardique du donneur, fondée sur l'échographie initiale et l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, reste difficile. Il semble que 25 à 50 % des cœurs refusés au prélèvement le soient pour une échocardiographie jugée insatisfaisante. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est un paramètre variable dans le temps et modifiable par les conditions de réanimation du donneur.

Différentes pistes sont explorées pour optimiser le pool des donneurs cardiaques mais leur application reste délicate. Le postconditionnement (intervention avant remise en charge finale du greffon) améliore les fonctions du cœur de rat ischémié en hypothermie pendant 4 heures et cardioplégié. Son application chez le patient n'a pour l'instant concerné que la protection contre l'infarctus et des résultats en transplantation sont attendus. Les machines de perfusion font actuellement l'objet de recherches actives en transplantation cardiaque. Elles devraient permettre de réduire la durée de l'ischémie des greffons et d'assurer leur évaluation et ainsi rendre accessibles au prélèvement un certain nombre d'organes jusqu'alors rejetés.

## **Transplantation pulmonaire : comment remédier à la pénurie de greffons**

Environ 200 transplantations pulmonaires sont réalisées chaque année en France. En dépit d'améliorations récentes, la survie après transplantation pulmonaire reste décevante, de l'ordre de 50 % à 5 ans. Ces éléments sont à considérer lors de la réflexion sur la gestion de la pénurie de greffons pulmonaires. Comme dans toutes les transplantations d'organes solides, le nombre de patients inscrits sur liste d'attente dépasse largement le nombre de greffons disponibles, aboutissant à des temps d'attente et à une mortalité sur liste importants. Si 223 transplantations pulmonaires ont été réalisées en 2007 (154 bipulmonaires, 49 monopulmonaires et 20 cardiopulmonaires), on estime à 300 ou 400 le nombre de greffons nécessaires par an.

Plusieurs voies ont été ou sont en cours d'exploration pour remédier à cette pénurie de greffons pulmonaires. En transplantation pulmonaire, les sources potentielles de greffons sont les donneurs en état de mort encéphalique, les donneurs vivants et les donneurs à cœur arrêté.

Les donneurs en état de mort encéphalique représentent la très grande majorité des transplantations pulmonaires pratiquées dans le monde, et même l'unique source de greffons pulmonaires en France. Un important travail a été réalisé en France concernant le recensement du nombre de sujets en état de mort encéphalique qui a doublé entre 1996 et 2007 pour atteindre 24,7 donneurs prélevés par million d'habitants, plaçant la France au deuxième rang des pays européens. Parmi les patients en état de mort encéphalique, peu sont prélevés d'au moins un poumon ; la cause du décès (traumatisme notamment) et les conséquences de la réanimation (infections nosocomiales) entraînent fréquemment une altération profonde de la fonction pulmonaire incompatible avec le prélèvement pulmonaire. L'acceptation d'un greffon en vue d'une transplantation est une décision difficile fondée sur des éléments souvent peu objectifs. Des critères de sélection ont été définis de manière parfaitement empirique dès le début de l'activité de transplantation.

L'élargissement de ces critères de sélection en 2003 a permis d'augmenter sensiblement (de 9,8 % en 2000 à 15,8 % en 2006) le nombre de patients prélevés d'au moins un poumon parmi les sujets en état de mort encéphalique. Bien que la survie après transplantation pulmonaire ne semble pas pâtir de cette politique, les études analysant l'impact de l'élargissement des critères de sélection sur la survie des patients sont pour la plupart de petite taille et de méthodologie hasardeuse. Un effort particulier devrait être réalisé pour déterminer l'impact des caractéristiques du greffon sur le devenir des receveurs afin de guider les transplantateurs pulmonaires au moment d'accepter un greffon pulmonaire. Le développement d'un score permettrait de quantifier de façon objective la « qualité » d'un greffon.

La greffe à partir de donneurs vivants représente une activité marginale en transplantation pulmonaire (3 transplantations aux États-Unis et aucune en France en 2006). Les problèmes éthiques posés par cette intervention (morbidité importante pour le donneur) et l'absence de supériorité de la transplantation pulmonaire à partir de donneur vivant en termes de survie du receveur ou de fréquence des rejets aigus et chroniques, contrairement à ce qui est rapporté dans d'autres organes, expliquent l'abandon progressif de cette intervention.

La transplantation pulmonaire à partir de donneurs à cœur arrêté est en plein essor aussi bien en transplantation pulmonaire que pour d'autres organes. La faisabilité de cette technique en transplantation pulmonaire a été initialement démontrée dans différents modèles animaux qui ont mis en évidence la bonne tolérance de l'ischémie chaude par le poumon. Cette méthode a été transposée chez l'homme au début des années 2000. En Espagne, les résultats de transplantations pulmonaires réalisées à partir de donneurs à cœur arrêté ont été publiés : chez 17 patients transplantés de 2002 à 2007, la survie à 1 et 3 ans ne différait pas significativement de celle observée après transplantation à partir de donneurs en état de mort encéphalique. Ces résultats préliminaires encourageants demandent à être confirmés. En France, cette technique n'est pas autorisée actuellement en transplantation pulmonaire.

Aucune réflexion n'a pour le moment été menée quant à la technique chirurgicale employée. En France, plus de 70 % des transplantations pulmonaires réalisées sont des transplantations bipulmonaires, les pratiques variant très largement d'un centre de transplantation à l'autre. La supériorité de la transplantation bipulmonaire n'est cependant pas démontrée chez tous les patients (patients de plus de 60 ans) ni dans toutes les indications (fibrose pulmonaire). La réalisation systématique de transplantations monopulmonaires chez les patients âgés de plus de 60 ans ou souffrant de fibroses pulmonaires par exemple permettrait d'augmenter sensiblement le nombre de transplantations réalisées à nombre constant de donneurs. De même, une réflexion sur les sous-groupes de patients qui tirent un bénéfice maximal de

la transplantation permettrait un meilleur emploi du nombre limité de greffons pulmonaires disponibles.

## **Complications après transplantation : infections, maladies cardiaques et métaboliques**

La transplantation d'organes reste une intervention source de complications nombreuses. Bien que les progrès aient été considérables, l'immunosuppression utilisée pour prévenir le phénomène du rejet augmente le risque et la sévérité des complications liées à l'intervention chirurgicale.

Les complications précoces incluent les complications chirurgicales (non-fonction ou dysfonction du greffon, complications vasculaires) et les complications infectieuses.

La non-fonction et dysfonction du greffon existent dans toutes les transplantations et se manifestent de façon précoce après la transplantation. La cause peut être due à la qualité du greffon, aux techniques de prélèvement, à la durée d'ischémie froide, à l'existence d'un choc hémodynamique chez le donneur. En transplantation rénale, ces complications sont associées à une moins bonne survie du greffon et dans quelques cas, elles sont non réversibles. En transplantation hépatique, il s'agit le plus souvent d'une dysfonction plutôt que d'une non-fonction et le greffon fonctionne à nouveau après quelques jours. Cependant en cas de longue dysfonction du greffon, le risque infectieux chez le transplanté est très augmenté et donc la morbidité post-opératoire plus élevée. Dans quelques cas, une retransplantation hépatique doit être décidée d'urgence, décision toujours difficile car la mortalité après retransplantation hépatique d'urgence est de 50 %. La non-fonction du greffon est la hantise en greffe cardiaque et en greffe pulmonaire et explique la nécessité d'une ischémie froide très courte pour ces deux organes.

Après transplantation rénale, les complications vasculaires incluent les sténoses, les thromboses et les complications hémorragiques. Après transplantation hépatique, la complication principale est la thrombose de l'artère hépatique, plus fréquente après une greffe de foie partagé (*split*) ou de greffon pédiatrique ainsi que dans le cas d'un don intra-familial. Si le diagnostic est précoce, une réintervention chirurgicale est possible, sinon la retransplantation hépatique est habituellement la règle à court terme. Les autres complications fréquentes sont représentées par les complications biliaires ainsi que les complications hémorragiques et les collections intra-abdominales qui restent encore fréquentes.

Les complications infectieuses représentent les principales complications après transplantation. Elles surviennent essentiellement dans les trois premiers mois post-greffe. Les facteurs favorisant ces complications sont la

condition du patient au moment de la transplantation, la durée de l'opération, les difficultés opératoires, l'absence de reprise de fonction du greffon et l'intensité de l'immunosuppression.

Les infections bactériennes sont extrêmement fréquentes dans les premiers jours post-opératoires, que ce soit sous forme de collections infectées, de septicémie, d'infections urinaires ou d'infections pulmonaires. Les infections fongiques, moins fréquentes, sont souvent associées à la durée de la réanimation et au fonctionnement du greffon. Les principales sont les candidoses et les aspergilloses. Le pronostic des aspergilloses diffuses, autrefois catastrophique, reste grave mais s'est amélioré suite à l'arrivée de nouveaux anti-fongiques.

Les complications virales sont également fréquentes et pour certaines très caractéristiques de la transplantation d'organes. Dans le cas d'infection à cytomégalovirus, l'infection est la conséquence soit d'une primo-infection, soit d'une surinfection ou d'une réactivation post-transplantation. Les primo-infections sont les plus sévères et surviennent dans un contexte où le donneur est séropositif et le receveur séronégatif. Elles peuvent être graves, entraînant une dysfonction du greffon, une pneumopathie, voire une infection généralisée et en conséquence nécessitent absolument un traitement. Elles menacent maintenant rarement le pronostic vital mais peuvent cependant faciliter la survenue de rejet aigu et de rejet chronique.

Les infections à virus Epstein Barr (EBV), fréquentes chez les enfants, sont surtout sévères en cas de primo-infection et peuvent faciliter l'émergence de lymphomes post-transplantation. La prévention de la primo-infection est donc extrêmement importante et la surveillance de l'EBV par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) est primordiale. Le traitement des lymphoproliférations peut aller de la simple diminution des immunosuppresseurs associée à un traitement anti-viral à une chimiothérapie en cas de lymphome avéré.

Les infections virales Herpès Simplex 1 et 2 sont rares et exceptionnellement sévères. Les infections Herpès 6, encore mal connues, peuvent être associées à des hépatites en post-transplantation et favoriser l'émergence de rejets. Les primo-infections Herpès 8 ou les réactivations Herpès 8 peuvent être associées à l'émergence de sarcome de Kaposi et sont rares.

L'impact des virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), est le plus important en transplantation. Chez les patients transplantés pour hépatopathie chronique due au VHB, l'infection est due essentiellement à la récurrence du virus. Ces dernières années, l'association d'analogues nucléosidiques ou nucléotidiques avec des immunoglobulines anti-HBs a permis de réduire la récurrence virale B à moins de 10 %. L'hépatite B acquise post-transplantation hépatique reste possible lorsque le greffon provient d'un donneur ayant eu une hépatite B. Dans ce contexte, une prophylaxie peut être nécessaire.

418 Après transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire, des réactivations du

virus de l'hépatite B chez le receveur sont également possibles. L'immunosuppression post-transplantation peut provoquer la réactivation du virus. À l'opposé de la récurrence virale, l'acquisition d'une hépatite B péri-transplantation est heureusement très rare. Après transplantation hépatique, la récurrence virale C est constante lorsque le patient est transplanté pour une cirrhose due au VHC avec présence du virus dans le sang, ce qui est le cas dans 90 % des cas. Des méthodes de prophylaxie de cette récurrence sont actuellement peu efficaces. La récurrence virale va entraîner l'apparition rapide d'une hépatite chronique puis d'une cirrhose (20-25 % de cirrhoses à 5 ans) et pénaliser la survie à long terme des patients transplantés. Les hépatites C acquises post-transplantation sont devenues extrêmement rares. En transplantation rénale, les patients déjà infectés par le VHC peuvent avoir une progression plus importante de leur hépatite chronique C vers la cirrhose.

Le donneur peut transmettre de très nombreuses pathologies infectieuses. Les virus, bactéries ou parasites peuvent en effet être localisés dans les cellules du greffon ou dans les cellules lymphocytaires qui accompagnent le greffon. Les infections virales les plus couramment transmises sont le cytomégalovirus, les virus EBV et Herpes 8 et plus rarement le virus de la rage et les virus des hépatites. Parmi les infections bactériennes, le bacille de la syphilis peut être transmis et parmi les infections parasitaires, l'infection la plus fréquente transmise est la toxoplasmose.

L'un des grands principes pour réduire la morbidité post-transplantation est la prévention des complications infectieuses bactériennes par la préparation du receveur à la transplantation, la réduction des complications chirurgicales, la bonne utilisation des antibiotiques et une modulation adéquate des immunosuppresseurs. Les complications virales quant à elles doivent être prévenues par l'appariement des donneurs/receveurs, notamment pour le cytomégalovirus, l'utilisation d'anti-viraux et également la modulation de l'immunosuppression.

Les complications cardiovasculaires et métaboliques sont davantage liées à l'immunosuppression et plus tardives. Le risque cardiovasculaire global chez les transplantés est augmenté par rapport à la population générale. Ces complications cardiovasculaires apparaissent comme les premières causes de décès sur le long terme après transplantation rénale et hépatique. Tout doit être fait pour évaluer le risque avant la greffe et prévenir ces complications : prévention de la dyslipidémie, du diabète, arrêt du tabac, mesures diététiques, exercices physiques.

La fréquence de l'hypertension artérielle varie de 20 à 50 % en transplantation hépatique et est favorisée par l'utilisation de corticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine. L'hypertension artérielle a un impact en transplantation sur le risque global cardiovasculaire à long terme. Cette complication doit être prévenue et traitée par la modulation ou la modification des immunosuppresseurs et l'utilisation d'anti-hypertenseurs.

Le diabète *de novo* post-transplantation hépatique représente la complication métabolique la plus fréquente. Il existe aussi des aggravations de diabètes préexistants à la transplantation. Les facteurs de risque sont l'utilisation des corticoïdes, d'inhibiteurs de la calcineurine (particulièrement le tacrolimus), la présence du virus VHC, l'obésité et toutes les affections dysmétaboliques. Ces complications peuvent avoir des conséquences sur la survie du greffon (notamment pour le greffon rénal par le biais d'atteintes artérielles) et sur la survie du patient. La prévention repose sur une immunosuppression sans ou avec des doses faibles de corticoïdes, la diminution ou l'arrêt précoce des corticoïdes, la modification de l'immunosuppression. Le traitement du diabète doit toujours être entrepris pour obtenir un équilibre de la glycémie et des résultats adéquats sur le long terme.

La dyslipidémie est un problème fréquent. Les facteurs de risque sont le type de transplantation, la présence d'une obésité, les habitudes diététiques, les facteurs génétiques, l'utilisation de fortes doses de corticoïdes ou d'inhibiteurs de mTOR. La prévention et le traitement reposent sur des modifications diététiques essentiellement.

L'obésité est une complication qui devient fréquente. Dans les suites de la transplantation hépatique, on note une prise de poids et une augmentation de l'indice de masse corporelle avec 14 % des patients transplantés qui ont un indice supérieur à 30.

## **Complications après transplantation : néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine**

Les immunosuppresseurs du type inhibiteurs de la calcineurine, outre leur puissance immunosuppressive, ont en commun un effet néphrotoxique qui a des conséquences délétères à long terme quel que soit le type d'organe transplanté.

La néphrotoxicité peut être aiguë, fonctionnelle et régressant avec la réduction des inhibiteurs de la calcineurine ou chronique et irréversible. Elle se traduit sur le plan clinique par une insuffisance rénale aiguë ou chronique. Le diagnostic doit être étayé d'une part, par les dosages sanguins des inhibiteurs de la calcineurine (bien que la corrélation entre toxicité et surdosage soit relativement faible surtout à l'échelon individuel) et d'autre part, par l'examen des lésions histologiques induites dont certaines sont très évocatrices (vacuolisation isométrique tubulaire, hyalinisation artériolaire) tandis que d'autres sont plutôt séquellaires (fibrose interstitielle, atrophie tubulaire). La pratique des biopsies rénales de dépistage a permis de préciser l'histoire naturelle des lésions de néphrotoxicité.

La physiopathologie de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine est encore mal connue. Elle résulte principalement d'une vasoconstriction et de ses conséquences à court et long terme. La vasoconstriction est elle-même liée à une production augmentée d'endothéline I, une augmentation du tonus sympathique, une modification du rapport prostaglandines/thromboxane en faveur de la vasoconstriction, une activation du système rénine-angiotensine et du stress oxydant. Il en résulte une synthèse par les cellules tubulaires, de molécules profibrosantes comme le TGF- $\beta$  et une fibrose interstitielle. Les cellules tubulaires sont enfin le siège d'une induction d'apoptose. Les cellules endothéliales constituent également une cible des inhibiteurs de la calcineurine.

À ces mécanismes connus depuis longtemps viennent s'ajouter des mécanismes émergents qui pourraient être impliqués dans la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. Le premier d'entre eux concerne la transition épithélio-mésenchymateuse au cours de laquelle les cellules tubulaires acquièrent un phénotype de myofibroblaste. Après transplantation, on retrouve sur les biopsies de dépistage effectuées 3 mois après la transplantation ces modifications phénotypiques au niveau des cellules tubulaires. Ce phénomène, induit par les inhibiteurs de la calcineurine, peut également être engendré par l'ischémie/reperfusion.

Un autre mécanisme potentiel repose sur la démonstration (*in vitro* et *in vivo*) d'une induction par les inhibiteurs de la calcineurine du phénomène de stress du réticulum endoplasmique. Cet effet a été mis en évidence dans les cellules tubulaires rénales chez l'animal et chez l'homme. Le stress du réticulum endoplasmique pourrait être impliqué dans le mécanisme de transition épithélio-mésenchymateuse des cellules tubulaires.

Enfin, il existe des arguments expérimentaux en faveur de l'induction par les inhibiteurs de la calcineurine de lésions de transition, cette fois-ci non plus épithélio-mésenchymateuses, mais endothélio-mésenchymateuses.

Seule une meilleure connaissance des mécanismes de néphrotoxicité engendrés par les inhibiteurs de la calcineurine permettra une amélioration de la prise en charge de cet effet secondaire chez les patients transplantés.

## **Complications après transplantation : augmentation du risque de cancer**

Les cancers représentent une des principales complications tardives post-transplantation impactant sur la qualité de vie des patients transplantés et sur leur survie. Toutes les données des registres nationaux et internationaux en témoignent. La base de données française Cristal de 47 000 patients greffés (tous organes confondus) identifie 7 % de cette population comme ayant eu

au moins un cancer d'organe solide (peau exclue). Le registre de la Société internationale de transplantation cardiopulmonaire dénombre 26 % de cancers (dont la peau) chez les transplantés thoraciques 8 ans après leur transplantation.

La distribution des cancers pour les différentes transplantations d'organe est relativement similaire même si l'on distingue des nuances liées à l'âge de la population transplantée (lymphome chez les enfants) ou à son exposition aux facteurs de risque de cancérogenèse (par exemple tabac chez les transplantés thoraciques). Un des premiers facteurs prédisposant les patients transplantés au développement de néoplasies est la pathologie préexistante ayant conduit à la greffe : cancer rénal en transplantation rénale et carcinome hépatocellulaire associé aux virus des hépatites B et C en transplantation hépatique. Ces facteurs de risque de développement de cancer en post-greffe incluent aussi l'exposition aux UV, les prédispositions génétiques et les infections virales.

Pour la plupart des cancers chez les patients transplantés, la survenue est également favorisée par le traitement immunosuppresseur indispensable à la réalisation de la greffe. La relation entre cancer et immunosuppression a fait l'objet de nombreuses publications et modélisations. L'immunosuppression actuelle repose sur l'association d'anticalcineurines, d'inhibiteurs des bases puriques et de corticoïdes. L'induction immunosuppressive qui accompagne la plupart des transplantations d'organes aujourd'hui en Europe et notamment celle qui fait appel aux anticorps polyclonaux a également été suspectée d'induire une majoration du risque de complications hématologiques au long cours. Certains immunosuppresseurs (par exemple azathioprine) sont plus que d'autres susceptibles d'induire une mutagenèse cellulaire puis un cancer.

Les cancers cutanés et les lymphomes post-transplantation (PTLD pour *PostTransplant Lymphoproliferative Disorder*) sont les plus fréquemment rencontrés chez les patients transplantés. Les cancers cutanés, notamment les carcinomes spinocellulaires, sont les cancers les plus fréquents chez les greffés d'organe solide, avec une augmentation de l'incidence à distance de la transplantation et à terme plus de la moitié des patients greffés sont concernés. Les carcinomes spinocellulaires chez les patients greffés sont plus agressifs que chez les sujets non-immunodéprimés et se compliquent de récurrences locales (12 % des cas) et de métastases (8 % des cas). Le délai d'apparition dépend de l'âge au moment de la transplantation, du type de peau, de l'exposition au soleil et de l'immunosuppression. Ce délai est en moyenne de 7-8 ans pour des patients greffés à l'âge de 40 ans. Si l'on considère la totalité des tumeurs cutanées, 40 % des patients font de nouvelles tumeurs dans la première année après le diagnostic et 67 % dans les deux ans. Les lésions multiples ou récidivantes sont liées à une immunodépression profonde ; la réduction du traitement immunosuppresseur peut limiter ces lésions.

Plusieurs facteurs sont associés à l'apparition de lymphomes chez les transplantés : le jeune âge, une induction immunosuppressive par des anticorps anti-lymphocytes, le statut sérologique pour le virus EBV et le statut HLA. La signification pronostique d'un lymphome est un risque majeur de décès. La survie à 5 ans des transplantés rénaux qui est de 80 %, n'est plus que de 65 % chez les transplantés rénaux atteints de lymphome.

### Comparaison des taux des principaux cancers ajustés sur l'âge des patients transplantés rénaux *versus* la population américaine non greffée (d'après Kasiske et coll., 2004)

Localisation	Taux de cancer chez l'homme <sup>1</sup>				Taux de cancer chez la femme <sup>1</sup>			
	Pop. NT <sup>2</sup>	Années post-transplantation			Pop. NT <sup>2</sup>	Années post-transplantation		
		1	2	3		1	2	3
<b>Peau</b>								
Peau (non mélanome)	24,0	2 017,1	2 333,3	2 160,2	14,3	851,6	1 306,8	1 320,5
Mélanome	19,0	60,4	77,5	131,3	12,1	99,9	58,4	63,5
<b>Lymphomes</b>								
Non hodgkiniens	22,0	882,0	345,1	150,7	15,7	667,5	337,5	456,7
Hodgkiniens	3,2	37,9	12,4	98,6	2,5	11,5	0,0	93,5

<sup>1</sup> Taux pour 100 000 personnes-années dans la population américaine et pour les transplantés. Tous les taux sont standardisés selon les classes d'âge sur la population américaine recensée en 2000 ; <sup>2</sup> Population américaine non transplantée

Pour diminuer le risque de cancer, les équipes de transplantation ont proposé différentes stratégies de minimisation des traitements par immunosuppresseurs et le recours à de nouvelles classes thérapeutiques. Issues de la famille des antagonistes de la protéine mTOR, les nouvelles molécules éverolimus et sirolimus sont dotées d'une activité anti-tumorale *in vitro* et *in vivo*. Cet effet s'exercerait de manière directe (anti-proliférant) et indirecte (anti-angiogénique). Leur développement clinique est en cours et a déjà débouché sur des indications spécifiques d'utilisation en cancérologie.

D'autres classes thérapeutiques immunosuppressives spécifiques de la relation hôte-greffon et donc moins susceptibles d'induire des dérégulations cellulaires sont actuellement en développement.

Outre ces perspectives pharmacologiques, d'autres pistes doivent être développées pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients transplantés. Elles concernent l'identification plus performante des facteurs de risque ou des facteurs de prédisposition génétique, la constitution de registres exhaustifs spécifiquement dédiés à ce champ pathologique qu'est le cancer avec un dépistage pré-transplantation et un suivi ciblé post-transplantation. Enfin,

l'éducation des patients et la formation des équipes de transplantation sont des objectifs dont les retombées sont primordiales.

## **Transplantation chez l'enfant : principalement hépatique et rénale**

En France, 71 greffes hépatiques pédiatriques ont été réalisées en 2007. Quatre vingt nouveaux patients ont été inscrits sur liste d'attente durant cette période et 39 jeunes patients étaient en attente d'une greffe hépatique au 1<sup>er</sup> janvier 2008 (données de l'Agence de la biomédecine<sup>29</sup>). Le contexte global de la greffe hépatique pédiatrique en 2007 est celui d'une stabilisation de l'activité d'inscription et de greffe depuis deux ans et d'une pénurie de greffons, avec des besoins qui restent encore supérieurs aux possibilités de greffe malgré l'amélioration du prélèvement ces trois dernières années.

Les indications de transplantation hépatique chez l'enfant sont les maladies cholestatiques chroniques le plus souvent de début néonatal et évoluant vers la cirrhose biliaire. Elles entraînent rapidement un retard de croissance staturo-pondérale. L'atrésie des voies biliaires représente à elle seule plus de 50 % des indications. Les maladies à l'origine des indications de transplantation chez l'enfant (réalisée le plus souvent avant l'âge de 5 ans) exposent peu à un risque de récurrence sur le greffon.

Les résultats de la greffe hépatique réalisée en situation d'incompatibilité de groupe sanguin donneur-receveur apparaissent satisfaisants lorsque le receveur est âgé de moins de 1 an. Cependant, l'utilisation de greffons de donneurs âgés de moins de 1 an expose à un risque accru de thrombose artérielle et de perte du greffon. Une diminution de la survie est également rapportée pour les greffons de donneurs âgés de plus de 50 ans. La greffe du foie entier est la technique la plus simple mais nécessite une adéquation de taille entre greffon et receveur et ne représente que 15 à 20 % du nombre total de greffes hépatiques pédiatriques depuis 2000. Les techniques de réduction du foie et de greffon partagé permettent de réduire les disparités de poids donneur/receveur. Enfin, le prélèvement sur donneur vivant du lobe gauche du foie peut être réalisé chez l'un des deux parents, ce qui permet de programmer l'intervention chez un enfant encore en bonne condition générale avec un greffon de très bonne qualité.

Le traitement immunosuppresseur associé, selon les équipes, la ciclosporine, les corticoïdes et le mycophénolate mofétil ou le tacrolimus et les corticoïdes. La tendance actuelle est à l'arrêt précoce des corticoïdes en post-opératoire

voire à leur éviction des schémas d'immunosuppression primaire. Le taux global de rejet chronique du greffon conduisant à une retransplantation hépatique est inférieur à 5 % dans la majorité des cas.

La plupart des équipes rapportent un taux de survie des patients de plus de 70 % à 10 ans. La dysfonction primaire ou secondaire (après thrombose de l'artère hépatique) du greffon et les complications infectieuses représentent les premières causes de décès précoces. Les trois principales circonstances amenant à une retransplantation sont : la dysfonction secondaire du greffon après thrombose vasculaire (> 40 % des cas), la dysfonction primaire du greffon, les complications biliaires post-ischémiques, et le rejet chronique du greffon.

Après transplantation hépatique, un excellent rattrapage statural est généralement observé chez l'enfant durant les 3 premières années suivant la greffe. Des grossesses ont été menées à terme, avec naissance d'enfants normaux après transplantation dans l'enfance. Le développement intellectuel des enfants transplantés est normal dans la majorité des cas. La qualité de vie après transplantation chez l'enfant, mesurée par auto-évaluation, a été peu étudiée mais paraît relativement satisfaisante.

La transplantation rénale est le traitement optimal de l'insuffisance rénale chronique de l'enfant. 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. La survie des enfants transplantés rénaux est bien supérieure à celle des enfants traités par dialyse quel que soit l'âge de la transplantation. 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.

En 2007, 76 greffes rénales pédiatriques ont été réalisées en France. Durant cette période, 88 nouveaux patients ont été inscrits sur liste d'attente, et au 1<sup>er</sup> janvier 2008 61 enfants étaient en attente d'une greffe rénale (données de l'Agence de la biomédecine<sup>30</sup>). Parmi ces 76 jeunes patients, 11 ont reçu un greffon de donneur vivant. La proportion d'enfants greffés avec un rein provenant d'un 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 transplantation « préemptive » à partir de donneur vivant permet d'éviter la période de dialyse ou d'en limiter la durée et ainsi, d'améliorer la qualité de vie et la croissance en taille de l'enfant.

30. [http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2007/organes/9\\_greffe\\_ped/9\\_1/9\\_synthese.htm](http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2007/organes/9_greffe_ped/9_1/9_synthese.htm)

Des protocoles de traitements par immunosuppresseurs (dont les traitements par anticorps) sont en cours d'évaluation dans le but de limiter l'utilisation de corticoïdes et de réduire les doses d'anticalcineurines qui ont un effet néphrotoxique et un rôle majeur dans la néphropathie chronique d'allogreffe. L'association du tacrolimus, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes est actuellement la plus fréquente. Les effets secondaires des inhibiteurs de mTOR (hypercholestérolémie, pneumonie, anémie, lymphocèle, retard de cicatrisation) en limitent l'utilisation.

On constate après transplantation rénale chez l'enfant, une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, en particulier celle des syndromes lymphoprolifératifs. Le registre nord-américain 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 et 3,6 % des enfants greffés après 1996.

Si les traitements prophylactiques efficaces permettent d'éviter les infections à cytomégalovirus (CMV) et à pneumocystis, l'incidence des infections à virus BK a augmenté de façon significative. La survenue d'une néphropathie à virus BK est diagnostiquée en moyenne 10 mois après la greffe chez 4,6 % des enfants transplantés.

Le problème majeur pour le transplanté rénal comme pour le transplanté hépatique est l'inobservance thérapeutique à l'adolescence, responsable de dysfonctions tardives du greffon. En transplantation hépatique, il s'agit de la première cause de perte de greffon au-delà de 10 ans post-greffe. Ce problème de mauvaise observance du traitement immunosuppresseur est responsable d'au moins un quart des pertes de greffes rénales chez les adolescents.