

# Item 127 : Transplantation d'organes

---

---

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie  
des Universités de Langue française**

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>OBJECTIFS</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>I Aspects épidémiologiques</b> .....	<b>4</b>
<b>II Aspects immunologiques</b> .....	<b>5</b>
<b>II.1 Le rejet</b> .....	<b>5</b>
<b>II.1.1 Le rejet hyperaigu</b> .....	<b>5</b>
<b>II.1.2 Le rejet aigu cellulaire</b> .....	<b>7</b>
<b>II.1.3 Le rejet chronique</b> .....	<b>7</b>
<b>II.2 Mécanismes de la réaction allogénique</b> .....	<b>7</b>
<b>II.2.1 Activation T</b> .....	<b>8</b>
<b>II.2.2 Infiltration du greffon</b> .....	<b>8</b>
<b>II.2.3 Agression des cellules parenchymateuses</b> .....	<b>9</b>
<b>III Principes de traitement</b> .....	<b>9</b>
<b>III.1 Les inhibiteurs de la migration</b> .....	<b>10</b>
<b>III.2 Les anticorps anti-lymphocytes T</b> .....	<b>10</b>
<b>III.3 Les médicaments qui bloquent l'activation et la prolifération des lymphocytes</b> ...11	
<b>III.3.1 Les inhibiteurs du premier signal d'engagement du récepteur T</b> .....	<b>11</b>
<b>III.3.2 La cyclosporine A (Néoral®)</b> .....	<b>11</b>
<b>III.3.3 Le tacrolimus ou FK506</b> .....	<b>12</b>
<b>III.4 Les inhibiteurs de la costimulation ou inhibiteurs du deuxième signal</b> .....	<b>13</b>
<b>III.5 Les inhibiteurs du troisième signal d'action de cytokines</b> .....	<b>13</b>
<b>III.6 Les inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques pour bases puriques et pyrimidiques</b> .....	<b>15</b>
<b>III.6.1 Les inhibiteurs des bases pyrimidiques</b> .....	<b>15</b>
<b>III.6.2 Les inhibiteurs des bases puriques</b> .....	<b>15</b>
<b>III.6.3 Antifoliques</b> .....	<b>16</b>
<b>III.6.4 Alkylants</b> .....	<b>17</b>

III.6.5	Les inhibiteurs de l'infiltration du greffon.....	17
III.6.6	Principes thérapeutiques.....	18
IV	Complications et surveillance.....	18
IV.1	L'hospitalisation.....	18
IV.2	Les quatre premiers mois.....	20
IV.3	Le long terme.....	21
V	Aspects éthiques et légaux.....	23
V.1	Décision d'inscription d'un patient sur une liste d'attente.....	23
V.2	Le prélèvement d'organes.....	25
V.3	Décision d'attribution d'un greffon à un patient en liste d'attente.....	26
VI	Bibliographie.....	27
VII	Annexes.....	27
	Bibliographie.....	27

## OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
- Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur receveur et les modalités de don d'organe.
- Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.

## INTRODUCTION

Une meilleure connaissance des mécanismes de rejet et la découverte de molécules immunosuppressives ont permis, dans les années soixante, le remplacement chez l'homme d'organes vascularisés non fonctionnels par des organes humains prélevés chez d'autres hommes (homogreffe ou allogreffe) : d'abord le rein, puis le cœur, le foie, le poumon, le pancréas et enfin l'intestin. L'amélioration des résultats à court, puis à long terme a créé progressivement un élargissement des indications des transplantations d'organes aboutissant à une situation de pénurie de greffons. Parallèlement la nécessité de maintenir pendant toute la durée de vie du greffon un traitement immunosuppresseur a induit la survenue de nouveaux problèmes cliniques liés en particulier à l'immunodéficit chronique.

## I ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

---

En France plus de 30 000 personnes vivent avec un organe transplanté. Comme le montre la figure 1 le nombre de patients transplantés chaque année a rapidement augmenté tout au long des années 80 pour atteindre un maximum en 1991 (3 572) et ensuite diminuer légèrement en raison de la pénurie de greffons disponibles. Depuis 10 ans ce chiffre est resté relativement stable aux alentours de 3 000. Le rein représente de loin la première transplantation d'organe (1 842 en 1999), suivi du foie (699), du cœur (321), du poumon (71), du bloc cœur poumons (28), du pancréas (49) et de l'intestin (7).

Cette activité ne permet pas de répondre aux besoins de santé publique car les besoins sanitaires exprimés à travers les inscriptions sur les listes d'attente concernent 4 233 patients nouvellement inscrits au cours de l'année 1999, dont 2485 pour une transplantation rénale, 934 pour une transplantation hépatique, 507 pour une transplantation cardiaque, 131 pour une transplantation pulmonaire, 114 pour une transplantation pancréatique et 9 pour une transplantation intestinale (rapport *Établissement Français des Greffes*). Ainsi le nombre de transplantations réalisées ne représente que 71,27 % des indications posées dans l'année. Le déséquilibre entre l'offre de soins et la demande est encore plus grand puisque les 4 233 nouveaux inscrits s'ajoutent aux 5 345 patients restant inscrits en attente d'un greffon au 31/12/1998. Les conséquences de ce déséquilibre impliquent un allongement du délai d'attente (seuls 75 % des inscrits séjournent en liste d'attente moins de 42,9 mois pour le rein, 11,2 mois pour le cœur, 7,6 mois pour le foie).

D'autre part environ 300 patients décèdent chaque année faute d'avoir été transplantés à temps. Cette pénurie a probablement entraîné une modulation spontanée des inscriptions en liste d'attente et la demande de soins est donc encore supérieure aux inscriptions en liste d'attente. Ceci est d'autant plus regrettable que les résultats en terme de survie des patients, des greffons et de qualité de vie continuent à s'améliorer régulièrement. Pour un patient transplanté entre 1992 et 1998 la survie était respectivement de 72,3 % et 77,6 % à 1 an, 62,1 % et 68,6 % selon qu'il s'agisse d'une greffe de cœur ou de foie. Pendant la même période la survie moyenne d'un greffon rénal était de 88 % à 1 an et de 75,5 % à 5 ans.

Au total environ 3 000 patients sont transplantés chaque année en France alors qu'environ 10 000 sont inscrits.

Cette situation de pénurie entraîne le décès d'environ 300 patients inscrits et non greffés.

## **II ASPECTS IMMUNOLOGIQUES**

---

### **II.1 LE REJET**

La transplantation d'un organe allogénique est avant tout caractérisée par une réponse immunitaire contre l'organe, qui conduit au rejet. Il existe schématiquement trois types de rejets :

#### **II.1.1 Le rejet hyperaigu**

Le rejet hyperaigu survient dans les heures qui suivent la transplantation. Il survient essentiellement en transplantation rénale et semble plus rare en transplantation cardiaque ou hépatique. Il est lié à l'existence d'anticorps préformés qui se fixent sur l'endothélium du

greffon lors de la revascularisation et entraînent la fixation et l'activation du complément, l'activation de l'endothélium qui exprime à sa membrane des molécules d'adhérence et des molécules pro-coagulantes. La conséquence en est au niveau du rein la thrombose des artères et la nécrose hémorragique du greffon nécessitant la transplantectomie d'urgence. Il n'existe pas de traitement curatif. Le seul traitement est préventif. Comme la grande majorité des anticorps responsables du rejet hyper aigu sont les anticorps anti HLA, la prévention repose sur la recherche d'anticorps anti HLA chez les patients en liste d'attente et la réalisation d'un cross match juste avant la transplantation (test de cytotoxicité entre les lymphocytes d'un ganglion du donneur et le sérum du receveur potentiel. On ne transplantera que si ce test est négatif. Cf. plus bas.

Les anticorps anti-HLA apparaissent essentiellement dans trois circonstances : après une transfusion sanguine, lors d'une grossesse même non menée à terme et lors d'une transplantation. Il importe donc, chez tout patient transfusé atteint d'une insuffisance rénale et susceptible d'être un jour transplanté, de rechercher l'apparition d'anticorps anti-HLA dans les semaines suivant la transfusion et de garder le sérum positif en sérothèque en vue de réaliser le cross match. La recherche d'anticorps anti-HLA se fait contre un panel de cellules (au moins 25) censé représenter la population générale. Le test standard utilisé est un test de lymphocytotoxicité en présence de complément et détecte donc les anticorps d'isotypes IgM et IgG. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules lysées. Les patients sont considérés comme immunisés lorsqu'il existe au moins une cellule lysée et hyperimmunisés lorsque plus de 75 % des cellules sont lysées. Il est bien entendu plus difficile de trouver un greffon compatible pour un patient hyperimmunisé et ces patients bénéficient de priorités pour l'attribution d'un greffon sans incompatibilités HLA. Il importe de différencier les anticorps anti-HLA des auto-anticorps, généralement des IgM, qui reconnaissent des structures membranaires lymphocytaires et non endothéliales. De nouvelles techniques Elisa et/ou de cytométrie de flux permettent de mieux analyser les spécificités des anticorps anti-HLA et sont en cours d'évaluation.

Le cross match consiste à rechercher, juste avant la greffe, la présence dans les différents sérums du receveur d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du greffon que l'on se propose de transplanter. L'idéal serait d'effectuer le test avec l'endothélium du donneur. Pour des raisons évidentes de facilité de recueil de cellules, le test est effectué avec les lymphocytes du donneur. C'est un test de lymphocytotoxicité dépendant du complément, détectant la présence d'IgM ou d'IgG. La présence d'IgG dirigés contre les lymphocytes T du donneur est une contre-indication à la greffe car elle s'accompagnerait de la survenue d'un rejet suraigu. Lorsque les anticorps sont des IgM, la réaction est négativée en présence de déthiotreitol qui rompt les ponts disulfures de la molécule IgM et la greffe n'est généralement pas contre-indiquée (dans ce cas les anticorps détectés sont le plus souvent des anticorps anti-lymphocytes et non des anticorps anti-HLA).

### II.1.2 Le rejet aigu cellulaire

Le rejet aigu cellulaire est dû à la reconnaissance par les lymphocytes T du receveur des antigènes allogéniques du donneur. Les lymphocytes s'activent, prolifèrent, envahissent le greffon pour en anéantir la fonction. Le rejet aigu cellulaire nécessite une immunisation et met donc plusieurs jours à survenir (plus de 5 jours). Il prend une expression différente selon l'organe et est inéluctable en l'absence de traitement immunosuppresseur. Actuellement, grâce aux traitements immunosuppresseurs, les épisodes de rejet aigu surviennent dans moins de 20 % des transplantations, n'entraînent que des altérations modestes de la fonction des organes, généralement bien contrôlées par une modification du traitement immunosuppresseur (bolus de méthylprednisolone essentiellement). Le rejet aigu cellulaire survient essentiellement dans les 3 premiers mois avec un pic de fréquence dans le premier mois. Néanmoins il peut s'observer à tout moment en cas d'arrêt du traitement immunosuppresseur (non-compliance). Il est diagnostiqué par la ponction biopsie de l'organe greffé et les lésions observées font l'objet de classifications internationales (par exemple classification de Banff pour le rein).

### II.1.3 Le rejet chronique

Le rejet chronique est une entité mal définie qui correspond à une dégradation progressive de la fonction du greffon associée à la survenue d'une fibrose, d'une atteinte des vaisseaux artériels dont la lumière se rétrécit progressivement (vasculopathie du transplant). Les mécanismes moléculaires de ce rejet chronique, qui limite la durée de vie des organes transplantés, sont mal connus. Il s'agit probablement d'une réponse immunitaire chronique, à bas bruit, initiée par une présentation indirecte des alloantigènes, et dirigée contre les structures vasculaires, et particulièrement endothéliales, du greffon. Les processus de réparation des dommages liés à cette agression font appel à la synthèse de facteurs de croissance, comme le TGF- $\beta$ , qui induisent la fibrose et le rétrécissement progressif de la paroi des vaisseaux.

## II.2 MECANISMES DE LA REACTION ALLOGENIQUE

La réponse allogénique est particulièrement intense puisque l'on considère que 5 à 10 % des lymphocytes T sont activés par les antigènes allogéniques, tant in vitro lors de la culture mixte lymphocytaire qu'in vivo au cours de la réaction de rejet, alors que la fréquence des précurseurs T vis-à-vis d'un antigène de l'environnement (par exemple une protéine virale) est de  $10^{-4}$  à  $10^{-5}$ . Les principaux alloantigènes sont les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, donc chez l'homme les antigènes HLA (Human Leucocyte Antigens).

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer la force de la réponse allogénique.

### II.2.1 Activation T

L'activation des lymphocytes T qui se produit lors d'un phénomène de rejet de greffe est strictement identique à celle se déroulant lors de n'importe quelle autre réponse immunitaire, et implique une succession de signaux, reçus de l'environnement de la cellule, aboutissant à la prolifération lymphocytaire.

### II.2.2 Infiltration du greffon

Les lymphocytes activés infiltrent le greffon par un processus en cascade faisant intervenir, les molécules d'adhérence d'une part, les chimiokines d'autre part. L'expression des molécules d'adhérence varie au niveau des cellules endothéliales dans les phénomènes inflammatoires, ce qui favorise le recrutement de leucocytes par ailleurs attirés par les chimiokines. Chaque sous population leucocytaire exprime à sa membrane des récepteurs de chimiokines différents. Cette multiplicité explique la sélectivité du recrutement leucocytaire en fonction du gradient de chimiokines présentes à la surface de l'endothélium du greffon. Par exemple, en présence de chimiokines synthétisées sous l'influence de l'interféron  $\gamma$ , seuls les lymphocytes ayant à leur membrane un récepteur de ces chimiokines seront activés.

**L'infiltration du greffon comporte 4 étapes successives :**

1. La capture et le roulement. L'interaction entre les sélectines endothéliales P et E et la molécule PSGL-1 à la membrane des lymphocytes T activés entraîne un roulement des lymphocytes T le long de l'endothélium du greffon avec un ralentissement puis un arrêt.
2. L'arrêt et l'activation. L'arrêt permet un contact intime entre les surfaces endothéliales et lymphocytaires. L'endothélium du greffon activé par les lésions d'ischémie reperfusion, par les manipulations lors de l'acte chirurgical, a synthétisé des chimiokines qui sont fixées sur les protéoglycannes au pôle apical des cellules endothéliales. Les chimiokines peuvent donc se lier aux récepteurs membranaires lymphocytaires de chimiokines pour entraîner un nouveau signal de transduction intracellulaire (signal 5 ?) qui, par l'intermédiaire de nouvelles phosphorylations, va entraîner des modifications conformationnelles des intégrines LFA-1 et VLA-4, les faisant passer d'un état « non adhésif » à un état « adhésif ».

3. L'adhésion forte est donc la troisième étape indispensable à l'infiltration du greffon. En son absence les lymphocytes se détachent de l'endothélium et retournent dans la circulation sanguine. Elle se fait par l'intermédiaire des liaisons LFA-1/ICAM-1 d'une part VLA-4/VCAM-1 d'autre part.
4. Le passage transendothélial représente la quatrième étape.
5. Il nécessite un réarrangement du cytosquelette lymphocytaire ainsi qu'une modulation de l'adhérence induite par les intégrines. Les signaux induits par les ligands de CD31 et des JAM accélèrent la migration.

### II.2.3 Agression des cellules parenchymateuses

Les mécanismes en sont encore mal élucidés ; en particulier la part respective des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des alloantigènes du greffon (environ 1 % des cellules de l'infiltrat) et du reste de l'infiltrat (lymphocytes T « helper », NK, B, monocytes/macrophages, éosinophiles...). Néanmoins les lymphocytes T qui infiltrent les cellules parenchymateuses (« tubulite » en transplantation rénale) peuvent agresser les cellules par au moins deux mécanismes :

- un mécanisme sécrétoire faisant intervenir la perforine dont la polymérisation entraîne une perforation de la membrane de la cellule cible et le Granzyme B, enzyme protéolytique qui peut alors pénétrer dans la cellule et entraîner sa destruction ;
- un mécanisme non sécrétoire d'apoptose, la trimérisation et l'activation de la molécule Fas à la surface de la cellule cible par son ligand Fas L à la surface des lymphocytes T activés entraînant un signal de mort intracellulaire par l'intermédiaire de caspases.

## III PRINCIPES DE TRAITEMENT

---

Le traitement vise essentiellement à prévenir la survenue d'un épisode de rejet irréversible sans entraîner des complications irrémédiables liées à un excès d'immunosuppression. Il est basé sur la connaissance des mécanismes de la réaction allogénique.

Les médicaments immunosuppresseurs

Ils visent actuellement à diminuer la réaction allogénique en :

1. inhibant la migration et/ou l'activation des cellules dendritiques

2. détruisant les lymphocytes T
3. empêchant l'activation et la prolifération des lymphocytes par inhibition d'un ou plusieurs des 4 signaux d'activation.
4. bloquant l'infiltration du greffon.

### **III.1 LES INHIBITEURS DE LA MIGRATION**

Les inhibiteurs de la migration et/ou de la maturation des cellules dendritiques sont actuellement peu utilisés en clinique. Les anticorps monoclonaux anti-CD40L agissent en partie en bloquant l'activation des cellules dendritiques, la liaison CD40L/CD40 induisant l'expression membranaire des molécules d'adhérence ICAM-1, VCAM-1 et des molécules de costimulation B7. Il est probable que certains des effets des corticostéroïdes, largement utilisés en transplantation rénale, soient liés à leur action sur les cellules dendritiques. Il pourrait en être de même pour le mycophénolate mofetil et les dérivés de la vitamine D3.

### **III.2 LES ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTES T**

Les anticorps anti-lymphocytes T soit monoclonaux (OKT3®), soit polyclonaux (thymoglobuline®, lymphoglobuline®), entraînent une lymphopénie T rapide et massive. La thymoglobuline®, préparation d'immunoglobulines G de lapins immunisés par des thymocytes humains, est largement utilisée à la posologie de 1,25 mg/kg en perfusion lente par voie centrale (cathéter ou fistule artérioveineuse). La durée d'utilisation est courte (quelques jours) en raison de la lymphopénie T profonde qu'elle entraîne et qui sert à en surveiller l'efficacité. La posologie quotidienne est en effet adaptée de façon à maintenir le nombre des lymphocytes T CD3+ sanguins au-dessous de 20 par mm<sup>3</sup>. Les premières administrations d'anticorps anti-lymphocytes T peuvent s'accompagner de fièvre, avec frissons, liée à la libération de cytokines lors de l'opsonisation par les macrophages des lymphocytes T recouverts d'anticorps. Le relargage de cytokines, en particulier de TNF, peut être massif en cas d'utilisation d'OKT3® et à l'origine de manifestations cliniques sévères (syndrome de détresse respiratoire aiguë) et est prévenu par l'utilisation de corticoïdes. Les anticorps anti-lymphocytes T, d'origine animale, sont immunisants et peuvent induire l'apparition d'anticorps contre les protéines xenogéniques et déclencher une maladie sérique. Celle-ci peut débuter à partir du 7e jour d'utilisation sous forme de fièvre associée à des arthralgies, une éruption cutanée à type de rash ou d'urticaire et une hypo-complémentémie (baisse du CH50). L'immunisation contre les anticorps anti-lymphocytes T peut surtout entraîner une inefficacité de ceux-ci, marquée par une augmentation rapide du nombre des lymphocytes T CD3+ et un risque de survenue de rejet cellulaire aigu.

### **III.3 LES MEDICAMENTS QUI BLOQUENT L'ACTIVATION ET LA PROLIFERATION DES LYMPHOCYTES**

Les médicaments qui bloquent l'activation et la prolifération des lymphocytes sont les médicaments immunosuppresseurs, actuellement les plus utilisés.

#### **III.3.1 Les inhibiteurs du premier signal d'engagement du récepteur T**

Les inhibiteurs du premier signal d'engagement du récepteur T sont des inhibiteurs de la transcription de cytokines. Ils sont représentés avant tout par les inhibiteurs de la calcineurine, Néoral® et Prograf®, mais d'autres molécules, en particulier des inhibiteurs de ZAP 70, sont actuellement à l'étude.

#### **III.3.2 La cyclosporine A (Néoral®)**

La cyclosporine A (Néoral®) est un décapeptide cyclique lipophile isolé en 1970 à partir d'un champignon : *Tricoderma polysporum* ou *Tolyposcladium inflatum*. C'est une drogue hautement spécifique du lymphocyte T qui inhibe la translocation de NFAT mais aussi d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF- $\kappa$ B dont l'action dépend en partie de la calcineurine. Elle diminue la synthèse de l'IL-2, mais aussi celle de l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-13, de l'IFN $\gamma$ , du TNF $\alpha$ , du GM-CSF ainsi que l'expression de protéines membranaires telles que le ligand de CD40 CTLA4 et le ligand de Fas. En revanche la transcription de cytokines « régulatrices », telles que l'interleukine-10 et le TGF- $\beta$ , n'est pas diminuée. Comme le TGF- $\beta$  est un puissant inhibiteur de la prolifération lymphocytaire induite par l'interleukine-2, une augmentation d'expression de TGF- $\beta$ , telle que celle observée sous l'action de la cyclosporine dans les lymphocytes activés, pourrait contribuer à expliquer l'action immunosuppressive de la cyclosporine. Elle pourrait aussi rendre compte de certains de ses effets secondaires néfastes (prolifération fibroblastique et lésions de fibrose).

Le Néoral est administré per os à la posologie de 6 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en deux prises en raison d'une demi-vie de 6 à 20 heures. La biodisponibilité relativement médiocre observée avec des capsules (Sandimmun®) a été améliorée par l'utilisation d'une microémulsion (Néoral®). La posologie quotidienne est adaptée selon le taux résiduel généralement matinal mesuré sur sang total par HPLC ou par méthode immunologique. Le taux résiduel efficace de 100 à 200 ng/ml est généralement obtenu en 3 à 5 jours de traitement. La fourchette thérapeutique relativement étroite de la cyclosporine et la possibilité de

variations de ce taux résiduel nécessitent une détermination régulière de ce taux résiduel. En cas d'impossibilité d'administration par voie orale, la voie intraveineuse peut être utilisée en divisant la posologie quotidienne par 3. Il faut savoir qu'aux doses utilisées en thérapeutique, l'activation calcineurinique intralymphocytaire in vivo n'est diminuée que de 50 % avec des variations allant de 30 à 70 %. La ciclosporine A est métabolisée en au moins 20 métabolites, les 3 principaux étant formés par monohydroxylation (AM1 et AM9) ou par déméthylation (AM 4N). S'il existe un effet métabolique de premier passage au niveau de l'intestin lors de l'absorption, la métabolisation est essentiellement hépatique au niveau de l'isoenzyme III A du cytochrome P450, ce qui explique l'existence d'interactions pharmacocinétiques avec un certain nombre de drogues qui sont des inducteurs ou des substrats du cytochrome P450. La connaissance de l'interaction de ces drogues est importante à connaître car elles peuvent, en diminuant les taux sanguins de ciclosporine, la rendre inefficace et en l'augmentant, la rendre toxique. La toxicité de la ciclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique). L'hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité sont par ailleurs des effets secondaires fréquents.

### **III.3.3 Le tacrolimus ou FK506**

Le tacrolimus ou FK506. Le tacrolimus ou FK506 (Prograf®) est un macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukuboensis*. Bien qu'il ait une structure très différente de la ciclosporine et qu'il se fixe sur un autre récepteur intracellulaire, le FKBP-12, son mécanisme d'action est assez similaire. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurinique. La différence avec la ciclosporine pourrait être la moindre induction de TGF- $\beta$  aux doses thérapeutiques utilisées.

Le Prograf® est administré per os à la posologie de 0,1 à 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en deux prises. La biodisponibilité est supérieure à celle de la ciclosporine et la dose thérapeutique est obtenue en 2 à 3 jours. La posologie est adaptée selon le taux résiduel (5 à 10 ng/ml) mesuré sur sang total. En cas d'impossibilité d'administration per os, même par sonde gastrique, la voie intraveineuse peut être utilisée en diminuant la posologie par 5. D'autres formes galéniques comme des pommades, peuvent être utilisées. L'efficacité immunosuppressive du Prograf® est peut être légèrement supérieure à celle du Néoral®. Le tacrolimus est métabolisé par le foie par le cytochrome P450 IIIA et il présente les mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine. Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires à ceux de la ciclosporine bien que peut être moins prononcés. Le Prograf® n'induit pas d'hypertrophie gingivale et d'hyperpilosité. En revanche des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie.

### **III.4 LES INHIBITEURS DE LA COSTIMULATION OU INHIBITEURS DU DEUXIEME SIGNAL**

Les inhibiteurs de la costimulation sont représentés :

- soit par les corticoïdes qui inhibent la synthèse de cytokines en particulier en inhibant la fixation nucléaire des facteurs de transcription AP-1 et NF-kB (7). Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intracellulaires. Les complexes corticoïdes-récepteurs activés migrent dans le noyau et se fixent sur des séquences régulatrices de la transcription de gènes, soit pour le inhiber (jun kinases), soit pour les activer (lipocortine, I-kB). Les complexes stéroïdes-récepteurs peuvent aussi s'associer à certains facteurs de transcription (AP-1) et les inhiber, les conséquences en sont la diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNFa, GM-CSF) et de chimiokines (Rantes, MIP1a, CSF, etc.), et l'inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaire. Les corticoïdes peuvent aussi induire la synthèse de PAI-1 et de TGFb. A forte dose, le Solumedrol entraîne une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement des lymphocytes T CD4+ ;
- soit par des molécules (anticorps monoclonaux, protéines de fusion) empêchant la liaison de protéines membranaires complémentaires à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes T. Tel est le cas des anticorps antiligand de CD40, qui bloquent l'interaction CD40-CD40L, ou de CTLA4-Ig, protéine de fusion issue de la recombinaison du gène de CTL4 et du gène g d'une IgG humaine qui bloque la liaison entre les molécules B7 (CD80, CD86) et CD28. Tel est le cas aussi de certains anticorps monoclonaux contre certaines molécules d'adhérence (LFA-1). Ces molécules, qui ne sont pas actuellement commercialisées, font l'objet de résultats encourageants en greffe d'organes ou de moelle osseuse et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

### **III.5 LES INHIBITEURS DU TROISIEME SIGNAL D'ACTION DE CYTOKINES**

Les inhibiteurs d'action de cytokines bloquent la transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'interleukine-2 sur son récepteur de haute affinité. Il peut s'agir :

- soit d'anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne  $\alpha$  (CD25) du récepteur de l'interleukine-2 qui empêchent la fixation de l'IL-2 sur son récepteur (Simulect®, Zenapax®).
- soit de molécules qui bloquent les signaux intracellulaires de progression du cycle de la phase G1 à la phase S (rapamycine, analogues de la rapamycine, dérivés du leflunomide).

### **Anticorps antirécepteur de l'interleukine-2.**

Deux anticorps anti-CD25 sont commercialisés en France et utilisés en prévention du rejet de greffe d'organes. Ces deux anticorps monoclonaux ont été génétiquement modifiés de façon à être bien tolérés et à ne pas faire l'objet d'une immunisation contre les protéines xenogéniques. Un anticorps est chimerisé et associe des régions variables de souris et des régions constantes d'IgG humaine. Il s'agit du Simulect® utilisé à la dose de 20mg en perfusion intraveineuse. L'autre est humanisé et associe à une IgG humaine les seules régions hypervariables murines responsables de la reconnaissance de l'IL-2 humaine. Il s'agit du Zenapax® utilisé à la dose de 1mg/kg par perfusion intraveineuse. Ces deux anticorps non lymphopéniants sont parfaitement bien tolérés et ont une demi-vie proche de celle des IgG humaines (21 jours).

### **Rapamycine**

La rapamycine (Sirolimus®) est un macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et le Sirolimus® se fixe aussi sur l'immunophiline FK-PB12. En revanche son mode d'action est très différent. Les cibles de la rapamycine apparaissent être deux kinases TOR-1 et -2 (Targets Of Rapamycine), associées à la progression G1-S du cycle cellulaire. La liaison du Sirolimus® à FK-BP 12, inhibe une S6 protéine kinase (p70S6K) essentielle à la phosphorylation ribosomale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cyckline D. Cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T car le Sirolimus® inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales.

Le Sirolimus® est utilisé en une prise orale quotidienne (3 à 5 mg/m<sup>2</sup>) en raison d'une demi-vie longue ( $t_{1/2} = 57$  heures). Sa biodisponibilité est faible (inférieure à 15 %) et dépend de l'excipient. Les taux résiduels et l'aire sous la courbe apparaissent proportionnels à la dose.

Le Sirolimus® ne semble pas néphrotoxique. Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie qui apparaissent sensibles à la réduction de la posologie.

Un nouveau dérivé de la rapamycine, le SDZ-RAD, est actuellement en cours d'étude. Ses propriétés immunosuppressives seraient superposables à celles du Sirolimus®.

### **III.6 LES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ACIDES NUCLEIQUES POUR BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES**

#### **III.6.1 Les inhibiteurs des bases pyrimidiques**

Actuellement, il n'existe aucune molécule commercialisée.

Le leflunomide et ses analogues sont des inhibiteurs de la dihydro-orotique acide déshydrogénase (DHODH), enzyme clé de la synthèse de novo des pyrimidines (6). Le leflunomide est une prodrogue qui est transformée après administration en un dérivé malononitrilamide, A77 1726 qui inhibe non seulement la réponse T, mais aussi la réponse B et la glycolysation de molécules d'adhérence. Des essais de phase 1 effectués à la dose de 5, 10 et 20 mg/kg chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère ont semblé montrer une bonne efficacité et une bonne tolérance. D'autre part, dans des modèles animaux expérimentaux de transplantation d'organe, une bonne efficacité a été constatée. Aussi des essais de phase III sont-ils en cours.

Le brequinar est une fluoro-isoquinoline qui inhibe de façon non compétitive la DHODH et la cytidinedéaminase et bloque la formation d'uridine et de cytidine. Son développement semble actuellement abandonné.

#### **III.6.2 Les inhibiteurs des bases puriques**

L'azathioprine (Imurel®) est un imidazolé de synthèse, transformé après administration en 6-mercaptopurine (6-MP) puis en 6-thioinosine monophosphate (6-thio-MP). Cet analogue des bases puriques peut être incorporé dans les acides nucléiques et produire des cassures chromosomiques ainsi qu'interférer avec l'action d'enzymes des 2 voies de la synthèse des purines, la voie de novo et la voie de sauvetage (phosphorybosyl phosphatase, inosine monophosphate déshydrogénase, aminidotransférase et adénosyl succinate synthase). L'azathioprine inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des B activés en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine.

L'Imurel® est administré par voie orale en une prise quotidienne de 1 à 2 mg/kg (sans dépasser 150mg/jour). Il peut être utilisé par voie intraveineuse à la même posologie. Son élimination implique une oxydation par la xanthine oxydase, inhibée par le Zyloric® ce qui explique le risque majeur de myélotoxicité en cas d'administration simultanée de ces 2

médicaments. Sinon, cette élimination se faisant par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs, l'Imurel® ne nécessite pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale.

Cet immunosuppresseur, largement utilisé mais relativement peu puissant, a une toxicité hépatique mais surtout médullaire (leucopénie), nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et une adaptation posologique selon la numération de la formule sanguine. La mizoribine est un inhibiteur compétitif de l'IMPDH qui bloque la voie de synthèse de novo des bases puriques. Cet antibiotique d'origine fongique produit par *Eupenicillium brefaldianum*, a été peu utilisé en dehors du Japon.

Le mycophénolate mofetyl (MMF) (Cellcept®) est un ester de l'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre *Penicillium*. Le MMF est transformé en MPA. Le MPA est un inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'IMPDH, enzyme clé de la synthèse de novo des purines, qui catabolise la transformation d'inosine monophosphate en guanosine monophosphate. Le MMF entraîne une déplétion lymphocytaire en dérivés guanosine car les lymphocytes sont exclusivement dépendants de cette voie de synthèse de novo. De plus, le MMF inhibe préférentiellement l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimé sélectivement dans les lymphocytes activés.

L'effet immunosuppresseur repose donc sur un effet antiprolifératif (T mais aussi B) et également sur des propriétés plus spécifiques : inhibition de la formation d'anticorps, inhibition de la glycosylation des molécules d'adhérence et inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le Cellcept® est administré chez l'adulte par voie orale à la dose de 2g par jour en deux prises quel que soit le poids. La biodisponibilité est excellente (94 %) et le Cellcept® est hydrolysé rapidement (moins de 30 minutes) et complètement en MPA. Sa demi-vie est voisine de 16 heures. Le MPA est éliminé essentiellement (87 %) par voie urinaire, mais aussi par voie biliaire sous forme de glucurono-conjugués inactifs. Le profil pharmacocinétique du Cellcept® peut être modifié par l'administration concomitante d'antiacides ou de cholestéramine.

Les principaux effets secondaires sont digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), régressant généralement à la réduction de la posologie, hépatiques et hématologiques, nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et de la numération de la formule sanguine.

### **III.6.3 Antifoliques**

Les antifoliques inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase qui régule la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate, antagoniste de l'acide folique, est un puissant antiprolifératif T et

B, utilisé par voie intraveineuse dans les greffes de moelle osseuse et non utilisé en transplantation.

### **III.6.4 Alkylants**

Les alkylants sont des dérivés de moutardes à azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire en phase G2. Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés. Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique. L'Endoxan® doit, pour être actif, être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs (4-kétocyclophosphamide et carboxyphosphamide) éliminés par voie urinaire. L'Endoxan® a une bonne biodisponibilité et est administré par voie orale à la dose de 1 à 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en une prise matinale précédée et suivie d'absorption de boisson. Il peut aussi s'administrer par voie intraveineuse sous forme de bolus mensuels de 10 à 15 mg/kg. Son action antiproliférative touche non seulement les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B et la production d'anticorps. La leucopénie est l'effet secondaire le plus évident et est utilisée en pratique clinique pour adapter la posologie. D'autres effets secondaires peuvent s'observer : intolérance digestive, alopecie, aménorrhée et cystite hémorragique qui peut être prévenue par une augmentation de la diurèse et l'utilisation de mercaptoéthane sulfonate de sodium (Uromitexan®). Son utilisation est rare en transplantation en dehors de rares formes de rejet vasculaire.

### **III.6.5 Les inhibiteurs de l'infiltration du greffon**

Les inhibiteurs de l'infiltration du greffon sont actuellement peu utilisés en transplantation d'organe. Des essais ont été menés avec des anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules d'adhérence, en particulier anti LFA-1 et anti VLA-4, mais surtout des résultats très encourageants ont été observés avec une nouvelle molécule, le FTY 720. Il est possible aussi que certains des effets observés avec les perfusions des corticoïdes (Solumédrol®) soient liés à une diminution de l'infiltration du greffon, les corticoïdes pouvant diminuer à la fois la synthèse de molécules d'adhérence et la synthèse de chimiokines tout en favorisant l'apoptose des lymphocytes ayant infiltré le greffon.

### III.6.6 Principes thérapeutiques

Les schémas sont extrêmement divers selon les organes, l'âge, l'état d'immunisation des receveurs et les habitudes des équipes de transplantation. En France, beaucoup d'équipes utilisent un traitement d'induction par anticorps lymphopéniants (Thymoglobuline®) pendant la première semaine de greffe. Une alternative pourrait être l'utilisation d'anticorps non lymphopéniants (Simulect®, Zenapax®) chez les sujets âgés et les non immunisés. Le traitement immunosuppresseur repose par ailleurs sur une trithérapie associant un anticalcineurinique (Néoral® ou Prograf®), un antiprolifératif (Cellcept® plutôt qu'Imurel® actuellement) et un corticoïde (Solupred® ou Cortancyl®) dont la posologie quotidienne initialement proche de 1 mg/kg est diminuée en quelques semaines à 0,15 mg/kg. Cette trithérapie devient souvent une bithérapie dans le second semestre de la transplantation (arrêt des corticoïdes ou des antiprolifératifs selon les habitudes des équipes). Les épisodes de rejets aigus sont généralement traités par de fortes doses de Solumédrol® par voie intraveineuse (3 à 5 injections, dose supérieure à 20 mg/kg). En cas d'échec, les anticorps lymphopéniants (Thymoglobuline®, Lymphoglobuline®, ou OKT3) sont utilisés.

## IV COMPLICATIONS ET SURVEILLANCE

---

Les complications sont en partie communes à tous les organes transplantés (rejets - infections à germes opportunistes et cancers) et en partie liées à l'organe transplanté. Aussi nous prendrons à type d'exemple celles observées en transplantation rénale, en les individualisant selon trois périodes :

- l'hospitalisation,
- les quatre premiers mois,
- le long terme après le 4e mois.

### IV.1 L'HOSPITALISATION

Pendant la phase d'hospitalisation qui tend à diminuer progressivement et qui dure environ 14 jours, cinq types de complications peuvent être observées :

- *chirurgicales* : liées à l'acte de greffe hétérotopique (« en dehors du lieu habituel ») des vaisseaux du greffon sur les vaisseaux iliaques externes et à la confection d'une anastomose urétérovésicale. Les complications chirurgicales sont rares. Les plus graves sont les thromboses vasculaires, artérielles ou veineuses qui surviennent dans 1 à 3 % des cas et qui sont favorisées par l'athéromatose des vaisseaux du

donneur et/ou du receveur et l'obésité du receveur. Elles se manifestent par une anurie avec absence de vascularisation du greffon au Doppler ou à l'artériographie et généralement imposent une transplantectomie. Les désunions urétérovésicales ou nécroses urétérales sont plus rares et peuvent être prévenues par la mise en place d'une sonde JJ dans les premières semaines de la greffe. Les lymphocèles sont fréquentes mais rarement symptomatiques.

- *immunologiques* : Le rejet hyper aigu (cf. chapitre 2) est rare (moins de 1 %) et grave puisque aboutissant à la transplantectomie. Là encore le Doppler ou l'artériographie constatent l'absence de vascularisation du greffon. Le rejet aigu cellulaire (cf. chapitre 2) est plus fréquent mais le plus souvent prévenu par le traitement immunosuppresseur. Cliniquement il est suspecté après le 5<sup>e</sup> jour devant une augmentation de la créatininémie (de plus de 20 %) par rapport au nadir (meilleure créatininémie observée) ou devant une absence d'amélioration de la fonction rénale. Il existe rarement des signes cliniques francs tels que fièvre ou augmentation de volume du greffon. Il est mis en évidence par l'étude histologique de la biopsie du greffon selon une classification internationale (classification de Banff). Il est traité par des bolus de Solumédrol® (en général pendant 5 jours consécutifs) et par des anticorps anti-lymphocytes T en cas de résistance aux corticoïdes.
- *rénales* : la reprise de la fonction rénale est généralement précoce dans les heures qui suivent la transplantation. Néanmoins les lésions d'ischémie-reperfusion du greffon, liées à la réanimation du donneur, au prélèvement, à la conservation et à l'acte de greffe, peuvent entraîner des lésions de nécrose tubulaire pouvant aller jusqu'à l'anurie du greffon. Elles sont facilement différenciées des thromboses vasculaires et du rejet hyper-aigu par le Doppler qui montre une vascularisation de l'ensemble du greffon avec généralement des résistances élevées. Les conséquences en sont un retard de fonctionnement du greffon, défini par la nécessité d'au moins une dialyse dans la première semaine post-greffe, observé dans environ 25 % des cas, ou une reprise lente de la fonction du greffon, définie par une créatininémie non spontanément inférieure à 250  $\mu\text{mol/l}$  pendant la première semaine. L'âge élevé du donneur (supérieur à 60 ans) et une ischémie froide (temps entre la perfusion du greffon par un liquide de conservation à 4°C lors du prélèvement et la sortie du rein du liquide de conservation à 4°C) supérieure à 24 heures sont les principaux facteurs de survenue de nécrose tubulaire.
- *infectieuses* : Il s'agit essentiellement d'infections nosocomiales (pneumopathies post-intubation - bactéries ou septicémies sur cathéter - infections urinaires sur sonde JJ) généralement prévenues par une antibioprophylaxie peropératoire et une hygiène rigoureuse.
- *cardiaques* : La transplantation d'un rein augmente brutalement le débit cardiaque de 25 %. De plus, en cas de retard de fonctionnement du greffon dans les premiers

jours il existe une inflation hydrosodée. Aussi la survenue de complications cardiaques et/ou coronariennes n'est pas rare. Elle est prévenue par un bilan pré-greffe précis à la recherche d'une atteinte coronarienne (éventuellement corrigée) ou cardiaque (fraction de raccourcissement inférieure à 30 %).

## IV.2 LES QUATRE PREMIERS MOIS

Les quatre premiers mois sont marqués essentiellement :

- soit par la survenue d'un épisode de rejet cellulaire aigu,
- soit par la survenue d'une infection à germes opportunistes liée à l'immunodéficit essentiellement T.
  - le rejet aigu : (cf. chapitre 5.1.2. et chapitre 2 précédents) présente un pic de fréquence dans le premier mois et s'observe rarement après le 4e mois en dehors d'une non complianse du traitement immunosuppresseur. La fréquence est actuellement rare (moins de 20 % voire moins de 10 % avec certains protocoles immunosuppresseurs). Il est nécessaire de le prévenir dans la mesure du possible car son existence est un des principaux facteurs de survenue du rejet chronique. Son diagnostic impose de fréquents contrôles de la fonction rénale en consultations (1 à 2 fois par semaine).
  - les infections opportunistes : Deux types d'infections sont majeures. La première est l'infection à *Pneumocystis carini*, qui induit une pneumopathie interstitielle hypoxémiante. Elle est actuellement prévenue par l'administration de Bactrim®, 1 comprimé par jour pendant les 4 premiers mois, ce qui a aussi l'avantage de prévenir la survenue d'infection à toxoplasme, à nocardia et la majorité des infections urinaires. La seconde est l'infection à cytomégalovirus (CMV). Le risque de survenue de primo-infection est très important (70 %) lorsque la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative. Le risque de réinfection ou de réactivation est moindre (20 à 30 %) lorsque la sérologie pré-greffe du receveur est positive. La survenue d'une infection sanguine à CMV est recherchée systématiquement par la pratique hebdomadaire d'une antigénémie (marquage par immunofluorescence des leucocytes infectés à l'aide d'un anticorps monoclonal anti pp 65 du CMV) ou d'une PCR, à partir de la 3e semaine jusqu'en général la fin du 4e mois. L'infection à CMV peut prendre 3 formes :
    - 1. infection asymptomatique mise en évidence par une antigénémie positive

- 2. syndrome viral à CMV caractérisé par une fièvre supérieure à 38°C pendant au moins deux jours consécutifs et l'association d'au moins un des signes suivants : fatigue, sensation de malaise, augmentation des transaminases ( $\times 2$ ), leucopénie inexpliquée (moins de 3000/mm<sup>3</sup>), thrombopénie (moins de 100 000/mm<sup>3</sup>).
- 3. maladie à CMV avec atteinte tissulaire généralement respiratoire sous forme de pneumopathie interstitielle ou digestive sous l'aspect d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'une colite. Dans ce cas le CMV est mis en évidence au niveau du lavage broncho-alvéolaire ou de la biopsie digestive. Le traitement peut être préventif, préemptif ou curatif. L'attitude adoptée par la plupart des équipes est d'utiliser un traitement préventif chez les patients receveurs séronégatifs d'un donneur séropositif (Donneur+/Receveur-), et dans les autres cas un traitement préemptif lors de la positivation de l'antigénémie, même si l'infection reste asymptomatique. Le traitement préventif est donné per os, faisant appel au gancyclovir (Cymevan® 3 g/j) ou au valacyclovir (Zelitrex® 6 à 8 g/j) La posologie est adaptée à la fonction rénale. Il est administré dès la greffe et poursuivi au moins jusqu'à la fin du quatrième mois. Le traitement préemptif ou curatif repose sur l'administration intraveineuse de Cymevan® en perfusion de 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins 14 jours en vérifiant l'efficacité du traitement sur la négativation de l'antigénémie.

### IV.3 LE LONG TERME

Le long terme est marqué avant tout par cinq problèmes :

- *immunologiques* : la survenue de rejet chronique est la conséquence inéluctable de toute transplantation d'organe en l'absence de tolérance de la voie indirecte (cf chapitre II). Elle est marquée par une dégradation progressive de la fonction rénale associée à une protéinurie et à une hypertension artérielle. Les lésions histologiques, associant fibrose interstitielle et vasculopathie des artères de moyen calibre du greffon avec rétrécissement progressif de la lumière du vaisseau par épaissement des parois et en particulier de l'intima, sont difficiles à différencier de celles entraînées par les immunosuppresseurs néphrotoxiques comme les anticalcineuriniques. Le traitement, mal codifié, consiste à privilégier l'utilisation d'immunosuppresseurs non néphrotoxiques (Cellcept®) associés à un traitement

symptomatique de l'hypertension et de la protéinurie, en particulier par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

- *infectieux* : les infections sont plus fréquentes chez les transplantés rénaux que dans la population générale. Elles sont de deux ordres :
  - bactériennes : Dans ce cas il s'agit essentiellement d'infections urinaires récidivantes, avec souvent survenue de pyélonéphrite, faisant rechercher un reflux vésico-urétéral, ou de pneumopathies qui, lorsqu'elles sont récidivantes, font rechercher un déficit en anticorps favorisé par le traitement immunosuppresseur prolongé.
  - virales : dans ce cas il ne s'agit pas d'infections à germes viraux habituels (virus de la grippe - rhinovirus) dont la fréquence et la gravité ne semblent pas plus importantes chez les transplantés mais, ou bien de réactivation de virus des hépatites B ou C lorsque les patients étaient porteurs de ce virus (situation de 10 à 15 % des transplantés actuellement en France), ou bien d'infections à papovavirus, soit papillomavirus responsables de verrues qui peuvent être multiples ou de condylomatoses anogénitales qui peuvent être gênantes, soit polyomavirus (infection à virus BK ou JC) qui surviennent dans 1 à 3 % des cas sous forme de néphropathie interstitielle avec dégradation de la fonction rénale.
- *syndromes lymphoprolifératifs* et cancers sont les témoins du déficit immunitaire lié à l'immunosuppression chronique.
  - les syndromes lymphoprolifératifs surviennent dans 1 % des cas (un peu plus en transplantation cardiaque). Il s'agit généralement d'une prolifération de lymphocytes B liée au virus d'Epstein Barr pouvant toucher le greffon mais aussi les ganglions et d'autres organes (poumon, foie, cerveau...). Le traitement repose sur la diminution, voire l'arrêt du traitement immunosuppresseur, ce qui suffit dans grand nombre de cas à faire disparaître le syndrome lymphoprolifératif, associé éventuellement à la chirurgie, à l'immunothérapie (utilisation d'anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B ou anti IL-6 ou réinjection de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV générés ex vivo) ou à la chimiothérapie.
  - les sarcomes de KAPOSÍ s'observent aussi avec une fréquence plus grande chez les transplantés rénaux et sont liés au virus HHV8.
  - les cancers sont essentiellement viro-induits, en premier lieu les cancers cutanés dont la fréquence progressivement croissante dans la deuxième décennie de la transplantation impose d'une part une prévention solaire rigoureuse mais aussi une surveillance annuelle de la peau et, en cas de

récidive d'épithéliomas spinocellulaires, la diminution de l'immunosuppression.

- *les complications cardio-vasculaires* sont fréquentes en raison de l'âge souvent élevé des patients transplantés, de l'existence d'une maladie ayant conduit à l'insuffisance rénale, de parfois plusieurs années de dialyse avant la greffe, mais aussi de l'action néfaste de certains médicaments immunosuppresseurs qui favorisent la survenue d'hypertension, de troubles lipidiques (corticoïdes, anticalcineuriniques) et de troubles glucidiques (corticoïdes, Prograf®). Les transplantés doivent être considérés comme des patients à risque cardio-vasculaire élevé et faire l'objet d'un traitement spécifique : sevrage tabagique absolu, contrôle du poids et de l'équilibre glucidique, contrôle de l'hypertension artérielle présente chez environ 80 % d'entre eux, correction des troubles lipidiques en particulier par l'utilisation de statines.
- *récidive de maladie rénale* : certaines maladies rénales ayant conduit à l'insuffisance rénale terminale peuvent récidiver sur le greffon et en détériorer la fonction, rarement de façon précoce et aiguë (certaines formes de syndrome hémolytique et urémique, de hyalinose segmentaire et focale ou de cryoglobulinémie) entraînant alors généralement la perte du greffon mais le plus souvent de façon chronique et insidieuse (glomérulopathie membranoproliférative, néphropathie à IgA, glomérulonéphrite extramembraneuse...). Il est à noter que ces affections, dont les récurrences sont imprévisibles et d'évolution lente, ne représentant pas des contre-indications à la transplantation. Il en est de même des néphropathies lupiques dont l'évolution, sauf s'il existe au moment de la transplantation des anticorps anticardiolipides qui favorisent la survenue de thrombose vasculaire, n'est pas différente des autres causes d'insuffisance rénale terminale.

## V ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

---

Les problèmes se posent essentiellement à trois niveaux :

- décision d'inscription d'un patient sur une liste d'attente,
- prélèvement d'organe,
- décision d'attribution d'un greffon à un patient en liste d'attente.

### V.1 DECISION D'INSCRIPTION D'UN PATIENT SUR UNE LISTE D'ATTENTE

La meilleure qualité de vie et une espérance de vie supérieure à moyen terme, même chez les patients âgés, font que le principal souhait des insuffisants rénaux dialysés est d'être

transplantés. Ce souhait pourrait être bénéfique à la société en termes d'économie de santé, un patient transplanté coûtant en moyenne sur 3 à 4 ans 3 fois moins cher qu'un patient hémodialysé (environ 300 000 F la première année, 50 000 F les années suivantes). Malheureusement la pénurie d'organes incite à inscrire les patients qui tireront le meilleur bénéfice d'une transplantation. L'inscription sera contre indiquée chez :

- les patients trop âgés en sachant que l'âge physiologique n'est pas toujours en rapport avec l'âge civil et que l'âge « limite » est difficile à définir. Néanmoins il est fixé pour la majorité des équipes entre 65 et 70 ans.
- les patients ayant des antécédents de cancer autres qu'un cancer cutané. En effet, le risque de récurrence brutale et incontrôlable est majoré par le traitement immunosuppresseur que nécessite la greffe et la plupart des équipes n'inscrivent que des patients « guéris » de leur cancer depuis au moins trois ans.
- les patients à risque cardio-vasculaire majeur, surtout lorsqu'ils cumulent les facteurs de risque (diabète, obésité, tabagisme, antécédents coronariens...). En effet le risque de décès dans la première année, globalement statistiquement faible (moins de 1 %) devient chez eux beaucoup plus élevé.
- les patients atteints d'infections virales chroniques peu ou pas accessibles aux antiviraux actuels, comme l'infection par les virus de l'hépatite B ou C, posent aussi des problèmes éthiques d'inscription, surtout s'il s'agit de sujets jeunes. En effet ces infections ne constituent pas une réelle contre-indication dans la mesure où le pronostic de la transplantation à court ou à moyen terme n'est pas différent de celui des autres patients. Néanmoins le traitement immunosuppresseur chronique tend à favoriser la réplication virale, l'aggravation à long terme des lésions hépatiques et la survenue de manifestations extra hépatiques (glomérulonéphrite membranoproliférative en cas d'infection par le virus de l'hépatite C). Aussi aura-t-on tendance à préconiser, chez tout insuffisant rénal dont la PCR vis à vis du virus C est positive, un traitement anti viral avant la greffe (car contre indiqué après la greffe) même si son efficacité en reste actuellement insuffisante (environ 20 à 40 % des patients négativent la PCR avec l'interféron mais la moitié rechutent à l'arrêt du traitement).

Aussi l'inscription sur une liste d'attente fait souvent appel à la confrontation des points de vue des différents acteurs de l'équipe de transplantation (médecins, chirurgiens, anesthésistes) ainsi que celui des médecins néphrologues qui le suivent en dialyse, du médecin traitant et bien sûr du patient qui sera averti des risques qu'il encourt. Une fois la décision d'inscription prise, le patient résidant en France et couvert par la sécurité sociale sera inscrit sur une liste gérée par l'*Établissement Français des Greffes* et mise à jour constamment. Seuls les patients inscrits sur cette liste pourront bénéficier un jour d'un greffon.

## V.2 LE PRELEVEMENT D'ORGANES

Les conditions du prélèvement sont régies par la loi bioéthique. Il se fait essentiellement sur une personne décédée de mort encéphalique mais dans certaines conditions, en particulier quand il s'agit d'un organe double comme le rein, il peut se faire sur un donneur vivant.

- *Le prélèvement d'organes chez le patient en mort encéphalique* représente la grande majorité des organes prélevés en France. Il s'agit le plus souvent de prélèvements multi-organes (970 prélèvements en France ont été effectués en 1999). Les morts encéphaliques représentent une situation rare (1 à 3 % des décès en France). Les principales causes en sont les accidents de la voie publique, les accidents vasculaires cérébraux (40 à 50 % chacun) et les anoxies. Tout médecin en charge d'un patient en mort encéphalique doit envisager la possibilité d'un prélèvement par l'intermédiaire d'un coordinateur de prélèvement (souvent une infirmière) et s'assurer de trois conditions :
  - 1/ L'absence de refus de prélèvement de la part du défunt par consultation du registre national informatisé des refus et des papiers personnels (recherche d'une éventuelle carte de donneur), mais surtout en demandant le témoignage de ses proches. En effet d'après la loi dite de « consentement présumé », toute personne bioéthique décédée est supposée consentante au prélèvement de ses organes sauf si elle s'est déclarée opposée. Le médecin doit tout mettre en œuvre pour recueillir l'avis du défunt auprès de ses proches. Malheureusement la plupart des patients décédés n'ont pas exprimé leur avis, soit par écrit, soit oralement, auprès de leurs proches et c'est donc souvent la décision de ceux-ci et non pas celle du défunt qui sera finalement prise en compte. Ceci explique en partie la fréquence des refus observés (dans environ un tiers des cas alors que dans les sondages d'opinion seuls 10 à 15 % des français sont opposés à ce qu'on prélève leur organes après leur mort).
  - 2/ L'absence de contre-indication médicale au prélèvement liée au risque de transmission d'une maladie infectieuse (HIV, hépatite B et C) ou de cancer. Aussi avant le prélèvement sont effectuées des sérologies, une analyse des antécédents médicaux, un examen clinique et échographique complet à la recherche d'une tumeur.
  - 3/ L'analyse de la faisabilité du ou des prélèvements par une analyse des antécédents et de la fonction des organes prélevables. Lorsque la décision de prélèvement est prise, d'autres examens sont effectués (groupe sanguin,

groupes HLA, A, B et DR...) afin de permettre l'attribution du ou des greffons. L'anonymat du donneur est bien entendu strictement respecté.

- *Le prélèvement d'organes chez le donneur vivant* peut être envisagé uniquement chez les majeurs « génétiquement » proches du receveur (père ou mère, frère ou sœur, fils ou fille) selon la loi française actuellement, alors que d'autres pays autorisent le don entre époux si la compatibilité tissulaire est bonne. Ils peuvent être effectués en cas d'organe double (reins voire poumons) ou qui peut régénérer lorsqu'une partie en a été prélevée (foie). En France, 77 transplantations rénales et 23 hépatiques ont été effectuées en 1999 à partir d'organes prélevés chez un donneur vivant. Le prélèvement n'est effectué que lorsque l'organe prélevé est indemne de maladie et ne risque pas de transmettre de maladie infectieuse (HIV, hépatite B, hépatite C...) ou de cancer. Il faut bien sûr s'assurer que le prélèvement de cet organe ne lésera pas ou du moins lésera le moins possible la santé du donneur dans la mesure où tout prélèvement est grevé d'une certaine mortalité (considérée comme très faible en cas de prélèvement d'un rein : inférieure à 1/10 000) et surtout d'une certaine morbidité (complications postopératoires). Enfin le consentement du donneur doit être recueilli auprès du Tribunal de Grande Instance. Le prélèvement chez le donneur vivant était très rare en France contrairement à d'autres pays (Pays scandinaves - USA, où il représente 30 à 50 % des prélèvements). Il risque de se développer dans les années à venir en raison de la pénurie d'organes, mais aussi des excellents résultats observés à long terme car les organes prélevés sont souvent d'une excellente qualité fonctionnelle et sont greffés immédiatement avec un temps d'ischémie froide très court.

### **V.3 DECISION D'ATTRIBUTION D'UN GREFFON A UN PATIENT EN LISTE D'ATTENTE**

Cette décision, médicale, se fait selon un certain nombre de critères tenant compte des groupes sanguins (identité entre donneur et receveur), des groupes HLA, des antécédents du donneur et du receveur, des circonstances du prélèvement, de la morphologie du donneur et du receveur, de la durée d'attente sur la liste, mais aussi de l'âge du donneur et du receveur de façon à apparier le mieux possible organe et receveur. Ces critères sont définis a priori par chaque équipe et les conditions d'attribution des greffons sont rapportées dans le *Journal Officiel*. Des priorités ont été dégagées pour favoriser l'attribution d'organes aux enfants de moins de 16 ans, aux hyper immunisés (anticorps anti-HLA contre plus de 75 % du panel), aux receveurs ayant une parfaite identité HLA avec le donneur, et pour certains organes aux patients pour qui la notion d'urgence de greffe est vitale (foie en cas d'hépatite fulminante par exemple).

## VI BIBLIOGRAPHIE

---

Watier H, Lebranchu Y. Rôle de l'endothélium dans le trafic leucocytaire. *La revue du Praticien*. 1997 ; 47 (20) : 2245-2250.

Le prélèvement et la greffe. *La Revue du Praticien*, numéro spécial. 1997, supplément n°18.

Établissement Français des Greffes (EFG). *Rapport d'activité et bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 1999*.

## VII ANNEXES

---

### BIBLIOGRAPHIE

- Le prélèvement et la greffe. *La Revue du Praticien*, numéro spécial. 1997, supplément n°18.
- Établissement Français des Greffes (EFG). : *Rapport d'activité et bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 1999*.
- Watier H, Lebranchu Y. : Rôle de l'endothélium dans le trafic leucocytaire. *La revue du Praticien*. 1997 ; 47 (20) : 2245-2250.