

## Résultats des différentes tentatives destinées à améliorer l'avenir des porteurs de transplant rénal

Jean Crosnier \*

Il y a 23 ans avaient lieu les deux premières greffes, l'une aux Etats-Unis, et l'autre en France. Depuis cette date historique, les efforts des chercheurs et des cliniciens ont porté sur les moyens d'obtenir une amélioration des résultats; effectivement, progressivement, ceux-ci sont devenus de plus en plus satisfaisants mais le nombre d'échecs est encore trop important.

Chaque protocole nouveau donnait lieu à un espoir et, suivant les cas, pouvait effectivement aboutir à une amélioration ou, au contraire, se solder par un échec.

Ces efforts ont porté essentiellement:

- sur la sélection du couple donneur-receveur;
- sur le protocole thérapeutique adopté;
- sur les techniques de surveillance et « de monitoring ».

### I. Sélection du couple donneur-receveur

Lorsque nous avons pratiqué la première transplantation rénale en 1959, nous avions la chance de compter parmi les médecins de l'Hôpital Necker Jean Dausset, Prix Nobel de Médecine, qui venait de découvrir le premier antigène leucocytaire, qu'il appelle antigène MAC, et pour lequel il avait émis l'hypothèse qu'il s'agissait peut-être du premier antigène d'un système caractéristique de l'individu et qu'on devait appeler ensuite système majeur d'histocompatibilité chez l'homme ou système HLA. Aussi, dès cette première greffe, et lors de toutes les greffes suivantes, alors que les efforts des chercheurs américains portaient surtout sur l'amélioration du traitement immunosuppresseur à appliquer, nous avons tenté de sélectionner au mieux le donneur par rapport au receveur afin d'obtenir l'appariement le plus parfait possible dans le couple don-

neur-receveur. Le système HLA comporte actuellement quatre locus principaux: le locus A, le locus B, le locus C et le locus D, les trois premiers étant sérologiquement définis et le quatrième étant appelé antigène LD pour lympho-dépendant et sur lequel je reviendrai.

Or, la sélection suivant la compatibilité dans le système HLA-A et le système HLA-B, a très vite montré que les transplantations de reins familiaux effectués dans les bonnes conditions de compatibilité, apportaient des résultats très supérieurs à ceux obtenus lorsqu'il s'agissait de donneurs semi-identiques ou différents. Par contre, l'influence du système HLA A et B pour les reins non apparentés, c'est-à-dire dans la pratique pour les reins de cadavre, a été beaucoup plus difficile à démontrer. Personnellement, les résultats que nous avons obtenus à l'Hôpital Necker montrent qu'il y a une différence significative dans les résultats à long terme obtenus lorsque la transplantation est effectuée avec des reins compatibles et lorsqu'elle est faite avec des reins incompatibles. La courbe obtenue ont montré d'ailleurs probablement pourquoi la preuve de la valeur du système HLA a été difficile à apporter. En effet, au cours des deux premières années, il n'y a pas de différence significative entre les résultats des greffes compatibles par rapport à ceux des greffes non compatibles et ceci est dû au fait que trop de facteurs non immunologiques, qualité du prélèvement, durée de l'ischémie, complications de l'intervention chirurgicale, survenue d'infection lors des premières semaines lorsque le malade reçoit de hautes doses de traitement immunosuppresseur, intervenaient qui pouvaient masquer la conséquence d'une mauvaise compatibilité. Au contraire, lorsqu'on s'éloigne du moment de la transplantation, ces complications infectieuses ou post-opératoires n'interviennent plus dans le pronostic et alors se dessine nettement une différence en faveur des

\* Hôpital Necker. Paris.

transplantations faites dans une compatibilité satisfaisante.

### HLA-DR

On sait que l'intensité de la transformation lymphoblastique en culture mixte de lymphocytes, lorsqu'on met en présence des cellules du donneur en culture avec des cellules du receveur, traduit l'importance des différences d'histocompatibilité entre les deux individus.

C'est ainsi que nous avons pu démontrer, dès 1970, qu'il y avait une différence significative de survie des greffons, suivant que la culture mixte de lymphocytes était négative ou positive, c'est-à-dire que le pourcentage de cellules transformées était nul ou faible, ou au contraire très important.

Les structures responsables de la mixte-lymphocyte-reaction ont été définies comme étant des antigènes LD, c'est-à-dire lymphocyte-dépendant, qui dépendent du locus HLA-D par des gènes qui induisent la réponse cellulaire allogénique et qui sont portés essentiellement par les lymphocytes B.

Mais, si la détermination de l'histocompatibilité par la MLC est possible à utiliser en clinique pour la sélection des donneurs vivants, elle s'avère impossible lors des transplantations pour les reins de cadavre, car les résultats sont beaucoup trop longs à obtenir.

Cependant, il a été possible de préparer certains antisérums grâce à leur propriété de bloquer la réponse lymphocytaire mixte dans des systèmes où les cellules répondeuses et stimulantes avaient des antigènes SD, c'est-à-dire séro-dépendants, identiques. Ces anti-sérums, qui permettent d'identifier des structures antigéniques appelées DR et qui semblent très proches de celles définies par la réponse en MLC et qu'on appelle structure DW. Il est donc possible de faire une sélection du receveur de rein de cadavre par l'appariement du couple donneur-receveur sur l'identité des structures DR.

Depuis 1979, toute une série de travaux prospectifs effectués par la plupart des équipes internationales, ont permis de conclure à la valeur du système DR dans la sélection bien que certaines nuances de détail différent dans le poids respectif des locus HLA A et B d'une part et HLA DR d'autre part. Si on s'appuie sur les deux séries prospectives parmi les plus importantes, celle de Scandia-Transplant d'une part qui a été publiée en 1981 et celle de l'équipe de Morris, à Oxford, qui a été publiée en 1980, on peut conclure:

1) qu'entre deux individus, l'absence d'incompatibilité avait la même valeur que la présence de deux identités et qu'on pouvait donc se

baser sur cette absence d'incompatibilités qui est plus simple à déterminer;

2) alors que 0 incompatibilité s'accompagne d'un pronostic significativement plus favorable que la présence d'une ou deux incompatibilités, il n'y a par contre pas de différence qu'il y ait une ou deux incompatibilités;

3) s'il n'y a aucune incompatibilité DR, on ne retrouve pas d'influence du système HLA A ou HLA B mais, par contre, lorsqu'il y a une ou deux incompatibilités DR, intervient alors l'influence des locus A et B.

### Pre-immunisation

Une étude retrospective qui avait été effectuée par Béatrice Descamps il y a près de 10 ans avait montré que l'influence de la compatibilité dans le système HLA A et B ne s'objectivait que lorsque les receveurs avaient des anticorps préformés et, au contraire, s'atténuait ou même disparaissait lorsqu'ils n'avaient pas d'anticorps. Les courbes obtenues ont montré que les meilleurs résultats sont obtenus chez les sujets porteurs d'anticorps mais compatibles, que les plus mauvais s'observent chez les sujets porteurs d'anticorps et incompatibles mais que, par contre, il n'y a pas de différence lorsque les sujets ne sont pas porteurs d'anticorps entre les compatibles et les incompatibles.

Das le même temps, Terasaki d'une part, Van Rood de l'autre, ont pu montrer que les transfusions ou les grossesses chez les femmes, avant la greffe, amélioreraient les résultats des greffes.

Devant ces faits, toutes les équipes de transplantation ont adopté une politique transfusionnelle, selon des protocoles différents d'une équipe à l'autre, mais dont le principe était de transfuser à plusieurs reprises les malades destinés à être transplantés et ceci devait permettre de séparer deux populations, une population de répondeurs, c'est-à-dire ceux qui allaient développer des anticorps, et une population de non-répondeurs, c'est-à-dire ceux qui, au terme du protocole adopté, ne développaient pas d'anticorps (il serait d'ailleurs préférable de parler de forts-répondeurs et de faibles-répondeurs). Les résultats obtenus à l'Hôpital Necker ont montré une très nette différence entre les patients recevant un rein compatible et porteurs d'anticorps qui sont très supérieurs à l'ensemble des autres patients non porteurs d'anticorps, que ceux-ci aient reçu un rein compatible ou incompatible.

Enfin, dernier élément concernant ce sujet, les résultats favorables rapportés sur l'influence favorable de la compatibilité HLA A et B ou HLA DR se retrouve d'une façon encore plus marquée chez les sujets répondeurs, c'est-à-dire

ayant développé des anticorps après transfusions itératives.

## II. Traitement

La base du traitement immunosuppresseur actuellement utilisée par la totalité des centres de transplantation dans le Monde consiste en l'utilisation d'azathioprine et de corticoïdes, suivant des posologies et des modalités variables d'un centre à l'autre. Ces deux médicaments ont fait la preuve de leur efficacité mais quelle que soit la modalité de leur association, le taux d'échecs avoisine 30 % et ces drogues sont responsables de multiples complications: on peut incriminer l'azathioprine à l'origine de la forte proportion de cancers observés chez les transplantés; les corticoïdes sont responsables essentiellement de complications infectieuses, de diabète stéroïdien, de lésions osseuses à type d'ostéonécrose, etc. Ceci explique qu'il n'y ait peu d'années où de nouveaux modèles thérapeutiques sont proposés. L'irradiation totale qui était tout à fait efficace présentait trop de dangers et a dû être abandonnée; je ne parlerai ni du drainage du canal thoracique, ni de l'irradiation lymphoïde totale, ni de l'utilisation de la cyclophosphorine-A, dont nous n'avons aucune expérience à l'Hôpital Necker, mais je voudrais m'étendre quelques instants sur les résultats obtenus par les globulines anti-thymocytes, par l'utilisation d'agents anti-inflammatoires non stéroïdien et, enfin, sur la prescription d'anticorps monoclonaux.

### A) Les globulines anti-thymocytes

Les résultats publiés sur l'efficacité du sérum antilymphocyte chez les malades porteurs d'une allogreffe rénale sont contradictoires et la plupart d'entre eux n'entraînent pas la conviction. Entre mars 1977 et août 1978, nous avons entrepris, à l'Hôpital Necker, une étude portant sur 50 patients répartis en deux groupes de malades, l'un recevant le traitement classique comportant l'azathioprine et les corticoïdes qui servait de groupe-contrôle et l'autre dans lequel, à ce traitement, étaient adjointes des globulines anti-thymocytes préparées par le laboratoire Upjohn et administrées à une posologie qui était déterminée chaque jour par le nombre de cellules formant des rosettes de façon à maintenir ce nombre à une valeur inférieure à 10 % de la valeur de départ. La survie du transplant est très significativement améliorée dans le groupe recevant les globulines anti-lymphocytes par rapport au groupe-contrôle; les doses de corticoïdes reçues étaient très nettement inférieures dans le groupe expérimental à 1,88 mg/kg/jour

par rapport à ce qui était reçu dans le groupe-contrôle, 3 mg/kg/jour.

### B) N.S.A.I.

Profitant de ce résultat qui témoignait de l'efficacité remarquable des globulines anti-thymocytes dans l'inhibition de la réponse immune, nous avons eu l'idée d'essayer de remplacer l'action anti-inflammatoire des stéroïdes indiscutable mais qui s'accompagnait de toute une série de complications par une action qu'on pouvait espérer analogue d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien sur l'infiltration cellulaire interstitielle lors des crises aiguës de rejet afin de prévenir l'apparition d'une future fibrose interstitielle. Pour cela, nous avons choisi l'Ibuprofen et 33 patients ont été tirés au sort et répartis pour moitié dans un groupe-contrôle qui recevait l'imuran, l'ATG et les corticoïdes et pour l'autre, dans le groupe expérimental, qui recevaient l'imuran et l'ATG mais dans lequel les corticoïdes étaient remplacés par l'Ibuprofen à la dose de 50 mg/kg/jour, cette dose étant ensuite diminuée.

Les résultats de cet essai thérapeutique ont été, dans l'ensemble, médiocres, pour ne pas dire décevants, dans la mesure où, dans le groupe expérimental, il y eut 0,94 épisodes de rejet par malade par 0,53 dans le groupe contrôle; que nous avons observé 41 % d'épisodes de néphrite tubulaire aiguë contre 19 % dans le groupe contrôle et que, sur la biopsie rénale systématique des six mois, les lésions constatées étaient nettement plus importantes que sur le groupe contrôle. Nous avons donc arrêté cet essai thérapeutique mais il faut noter, cependant, que cet essai n'est pas entièrement négatif, dans la mesure où, chez 5 malades sur 17, nous n'avons observé aucun épisode de rejet au cours des premiers alors que ceci n'existe pratiquement jamais chez aucun malade ne recevant pas de corticoïdes. D'autre part, 60 % des épisodes de rejet constatés ont été spontanément réversibles. Chez les patients qui ont fini par recevoir des stéroïdes, le temps moyen où on a pu se passer de ce médicament, était de 49 jours, c'est-à-dire que lorsque les stéroïdes ont été mis en route, nous étions très loin de la période opératoire et de cicatrisation de l'intervention et enfin, qu'au bout d'un an, trois de nos malades n'avaient encore jamais reçu de stéroïdes. Enfin, les résultats à long terme ne sont pas plus mauvais que dans le groupe contrôle.

### C) O.K.T.

Un dernier essai thérapeutique est actuellement en cours dans le centre de transplantation

de l'Hôpital Necker et qui utilise des anticorps monoclonaux anti-lymphocytes T comme seul agent immunosuppresseur pour prévenir les rejets après greffe de rein de cadavre.

Nous utilisons un anticorps monoclonal murin anti-lymphocytes humain, l'O.K.T. 3, fabriqué par l'Ortho Pharmaceutical Corporation, l'antigène T3 étant considéré comme présent sur toutes les sous-populations de lymphocytes T, alors que, par exemple, T4 n'existe que sur les lymphocytes helper et T8 n'existe que sur les lymphocytes suppresseurs et cytotoxiques. Un protocole ont été entrepris en janvier 1982 et doit porter sur 40 transplantations consécutives de rein de cadavre réparties par tirage au sort en un groupe contrôle qui reçoit le traitement classique par l'azathioprine et les stéroïdes et un groupe expérimental qui reçoit 5 mg par jour en intraveineux d'O.K.T., du jour 0 au jour 13, l'azathioprine étant introduite lors de l'arrêt de l'O.K.T. et, par contre, les corticoïdes n'intervenant qu'en cas de rejet. Dès maintenant, 10 patients ont été inclus dans l'étude avec des premiers résultats encourageants.

### III. Monitoring immunologique

Au cours des cinq dernières années, il a été fait un effort particulier pour pouvoir utiliser les nombreux tests immunologiques mis au point en transplantation expérimentale pour surveiller l'évolution de la transplantation chez l'homme. Ce remarquable effort a trouvé son reflet dans toute une série de congrès qui ont été uniquement consacrés au monitoring immunologique et par la part qui est réservée à ce monitoring immunologique dans les congrès internationaux de trans-

plantation. Or, la lecture des travaux consacrés à ce sujet est particulièrement décevante. En effet, on connaît aujourd'hui assez bien la séquence des événements déclenchés par l'introduction d'un allo-antigène dans l'organisme et dont l'aboutissement est le rejet. Cette connaissance devrait théoriquement permettre aux médecins transplantateurs de suivre l'évolution de la réponse immune chez le receveur, et donc de prévoir les épisodes de rejet, et donc de pouvoir les prévenir en bloquant de façon spécifique cette réponse. Il serait alors possible de maintenir un état de non réponse chez le receveur en modulant l'immunosuppression d'après les variations de la réponse immune de l'autre. Malheureusement, toutes les techniques proposées ont abouti à un échec et finalement, si l'on y réfléchit, cet échec est prévisible pour plusieurs raisons.

Récemment, la possibilité d'évaluer quantitativement les différentes sous-populations de lymphocytes a ouvert la voie à la connaissance d'un nouvel aspect des modifications des cellules immuno-compétentes induites par le rejet d'un transplant grâce à l'utilisation d'anticorps de souris OKT3, OKT4, OKT8 et OKT6 produits par des hybridomes de souris. Grâce à une technique d'immunofluorescence indirecte, ces anticorps permettent de compter les différentes sous-populations lymphocytaires et d'apprécier leurs variations. Comme nous l'avons vu, T3 s'avère être un marqueur de tous les lymphocytes périphériques alors que T4 est marqueur des cellules helper et T8 des lymphocytes suppresseurs et cytotoxiques. Chez l'individu normal, les cellules marquées par OKT3 représentent environ 68 % des cellules, OKT4, 46 % des cellules et OKT8, 30 % des cellules.