

Prévenir le dysfonctionnement chronique du greffon rénal : un enjeu pour le troisième millénaire

Pr B. HURAUULT de LIGNY - Unité de Transplantation Rénale - CHU de CAEN

Actuellement, deux problèmes majeurs préoccupent les équipes de transplantation rénale : la pénurie de greffons et le dysfonctionnement chronique du greffon (DCG). Ce dernier est la principale cause de perte du greffon rénal, malgré les progrès importants réalisés en matière de prévention du rejet aigu. Si le taux de survie du greffon dépasse les 90 % dans les trois premières années grâce aux nouveaux immunosuppresseurs et aux mesures de prévention des maladies infectieuses, aucune amélioration du taux de survie à long terme n'a pour autant été enregistrée (50 % de greffons fonctionnels à 12 ans). Cette stagnation de ces résultats, observée depuis plusieurs années, est rapportée au DCG.

DÉFINITION

La définition du dysfonctionnement chronique du greffon a toujours posé un problème de terminologie, ce qui traduit en quelque sorte la complexité des processus lésionnels multifactoriels, conduisant inévitablement à la perte progressive de la fonction du transplant rénal. Parmi les nombreuses terminologies françaises, il est volontiers retenu celle de dysfonctionnement chronique du greffon, plutôt que celle de rejet chronique impliquant le seul processus immunologique à la dégradation de la fonction rénale du greffon. La néphropathie chronique de l'allogreffe est plutôt la terminologie retenue par les

transplanteurs anglo-saxons. Elle correspond à un état d'altération de la fonction rénale de l'allogreffe constaté au moins trois mois après la transplantation, indépendamment d'un rejet aigu, d'une toxicité médicamenteuse, d'une récurrence de la néphropathie initiale, ou de l'apparition d'une néphropathie spécifique de novo, associée à des lésions histologiques typiques sur la biopsie du greffon rénal (1).

Le DCG correspond à des notions cliniques et histologiques : dégradation lente de la fonction rénale appréciée sur le calcul de la pente de régression de l'inverse de la créatinine, et constatation de lésions histologiques sur toutes les structures du rein :

- la principale constatation, quelque soit l'organe transplanté, est une **athérosclérose des artères** avec migration et prolifération des cellules musculaires lisses dans l'intima et développement d'hyperplasie ou d'une néo-intima.
- les modifications glomérulaires sont définies par l'augmentation de la matrice mésangiale, par l'épaississement de la membrane basale avec un aspect de double contour et à un stade plus tardif par la sclérose glomérulaire.
- l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle, considérées comme moins spécifiques.

Le DCG résulte de l'association de mécanismes complexes immunologiques et non immunologiques.

LES FACTEURS DE RISQUE IMMUNOLOGIQUES

a - L'incompatibilité tissulaire

Il a été mis en évidence une corrélation entre le nombre d'incompatibilité tissulaire entre donneur et receveur et le taux de perte de greffon tardive. Une bonne compatibilité tissulaire diminue le taux de rejet aigu précoce et tardif et augmente le taux de survie du greffon. Mais cela reste controversé depuis l'utilisation des nouveaux immunosuppresseurs.

b - La pré-immunisation

La présence d'anticorps anti-HLA préformés avant la transplantation rénale a un impact négatif sur la survie du transplant.

c - Le rejet aigu

De nombreuses études se rejoignent pour confirmer que le rejet aigu est le principal facteur de risque de DCG avec un risque relatif multiplié par 7.7. Sa survenue est corrélée à la fréquence du rejet aigu mais aussi à la sévérité et à sa durée. Les multiples travaux concordent sur ces différents aspects. Ainsi, la survie du greffon à 8 ans est de 83% pour les patients qui n'ont eu aucun épisode de rejet, mais elle est de 69 % chez ceux qui ont eu un épisode et 45 % chez ceux qui ont eu plus d'un épisode (2). La survenue d'un épisode de rejet aigu dans la période post-opératoire, qu'il soit cliniquement ou histologiquement sévère, est un facteur majeur de destruction chronique du greffon.

Même un rejet infraclinique, c'est-à-dire sans répercussion sur la fonction rénale, a également un rôle déterminant dans l'apparition d'une néphropathie chronique d'allogreffe. Ainsi, il a été montré que chez des receveurs de reins de cadavres qui ont une fonction rénale normale et stable, 25 % des patients à trois mois et 50 % à

deux ans, présentent des lésions caractéristiques de néphropathie chronique du transplant (3).

d - La non-compliance

Elle peut précipiter vers le rejet aigu, même à distance après la transplantation rénale. Une étude belge a étudié l'incidence et les conséquences de la non-compliance dans un groupe de 250 receveurs de greffe. Les rejets aigus tardifs sont plus fréquents (24 %) chez les non-compliants que chez ceux qui suivent correctement le traitement immunosuppresseur (6 %). Dans le groupe non observant, apparaît comme facteur de risque : les célibataires, les divorcés, les patients les moins autonomes et ceux qui méconnaissent la maladie rénale et la nécessité du maintien d'un traitement immunosuppresseur quotidien (4).

L'inobservance thérapeutique reste un élément méconnu du médecin, difficilement appréciable. Cela souligne la nécessité de reconnaître un groupe de patients à risque et de délivrer les informations suffisantes et pertinentes sur l'obligation d'une observance quotidienne, concernant non seulement le traitement immunosuppresseur mais également les traitements imposés par une hypertension artérielle ou par une dyslipidémie.

e - Insuffisance et inadéquation de l'immunosuppression

Une immunosuppression insuffisante dans les six premiers mois expose au rejet aigu dans le cas où la dose des anti-calceineurines serait diminuée pour éviter leur effet néphrotoxique. Une immunosuppression inadéquate à distance de la transplantation expose également à ce risque et concourt à la perte du greffon.

f - La retransplantation rénale

LES FACTEURS DE RISQUE NON IMMUNOLOGIQUES

De multiples facteurs de risque non immunologiques de DCG ont été identifiés comme délétères pour la survie du greffon, parmi lesquels certains ont un rôle majeur à eux seuls (1, 5, 6). Cela implique que les facteurs dépendants des allo-antigènes ne sont pas les seuls en cause.

a - L'agression du greffon

Les lésions subies par le greffon en période pré et post-mortem ont plusieurs origines : néphropathie sous estimée du donneur, conditions de réanimation, de prélèvement, de conservation et de transplantation du greffon rénal. L'ischémie reperfusion revêt une importance particulière par ses conséquences sur l'endothélium vasculaire : libération de cytokines et expression des molécules HLA et des molécules d'adhésion augmentant l'immunogénicité endothéliale. Le temps d'ischémie froide joue aussi un rôle majeur dans le développement de l'hyperplasie intima vasculaire. Le délai de reprise de fonction du greffon et la dialyse sont étroitement corrélés avec le devenir du greffon rénal.

b - L'appariement donneur - receveur

L'âge du donneur supérieur à 65 ans, les causes de la mort encéphalique, le sexe, la taille, le poids apparaissent comme des facteurs influençant la survie du greffon à un an. Malheureusement, en période de pénurie d'organes, il devient difficile d'éviter les incompatibilités morphologiques entre le donneur et le receveur. Ainsi, des facteurs de risque chez le receveur ont été identifiés : obèse, receveur de rein d'enfant, de femme de petite taille et de donneur de plus de 65 ans. Tous ces facteurs agissent aussi sur le DCG par l'inter-

médiaire d'une réduction néphronique.

c - Les infections virales

Le cytomégalovirus et le polyomavirus peuvent induire un dysfonctionnement aigu mais aussi chronique du greffon.

d - L'hypertension artérielle

Très fréquente en transplantation rénale, elle a de nombreuses causes : réduction néphronique des reins propres, traitement immunosuppresseur (corticoïdes, anti-calcineurines), lésions dues au rejet. Chez ces patients, l'HTA est le principal facteur cardio-vasculaire et représente un facteur dépendant de la survie du greffon. Avec d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires, elle participe activement à l'agression de l'endothélium vasculaire et contribue à la formation de l'athérosclérose.

e - L'hyperlipémie

Très fréquente en transplantation d'organes, elle représente un facteur de progression d'athérosclérose et entraîne des modifications histologiques : hyperplasie intimale des artères du greffon et fibrose interstitielle (5). Associée à des facteurs de risque aggravant (antécédent de maladie cardio-vasculaire, tabagisme, HTA, diabète), elle nécessite une prise en charge rigoureuse afin d'éviter la progression de lésions histologiques à l'origine du DCG.

f - La néphrotoxicité médicamenteuse

Les immunosuppresseurs tels que ciclosporine et tacrolimus, qui ont certainement contribué à améliorer à court terme la survie du greffon, ont cependant des effets néphrotoxiques impliqués dans la dégradation de la fonction rénale à long terme.

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Bien que le concept de DCG reste imprécis et complexe, la prise en charge clinique d'un greffé rénal doit tenir compte des stratégies employées pour minimiser ces différentes agressions immunologiques et non immunologiques, souvent intriquées, conduisant à la perte inévitable du greffon (1, 6) :

- éviter les agressions du greffon pendant le prélèvement, la conservation, la reperfusion et la transplantation.
- éviter les donneurs limites quand cela est possible.
- appareiller les donneurs - receveurs.
- améliorer la prise en charge et le suivi du transplanté.
- maintenir une immunosuppression optimale en surveillant la compliance du transplanté au traitement.
- dépister la néphrotoxicité des anti-calcineurines en diminuant la dose de ciclosporine sous mycophénolate mofétil.
- traiter de façon efficace les premiers épisodes de rejet aigus, même les rejets infracliniques, ce qui nécessite un programme de dépistage systématique par un protocole de biopsie rénale itératif.
- prévenir les infections et la maladie à cytomégalovirus (ganciclovir, valaciclovir).
- traiter de façon énergique l'hypertension artérielle par des anti-hypertenseurs néphroprotecteurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion).
- traiter efficacement l'hyperlipémie.
- contrôler les facteurs de risque : obésité, tabac etc...

Si de telles approches paraissent apporter un espoir, il reste cependant à démontrer par des études prospectives que de tels traitements pourraient prévenir la néphropathie chronique du transplant vers la perte du greffon.

CONCLUSION

Le concept de dysfonctionnement chronique du greffon reste flou et sa physiopathologie très complexe. Si on peut prévoir les facteurs de risques délétères pour la survie du transplant, il est cependant difficile pour autant de les prévenir. Les possibilités thérapeutiques théoriques sont nombreuses et restent encore à évaluer. Augmenter la demi-vie des greffons doit être l'objectif de tout transplanteur. Cela nécessite des études prospectives avec un long suivi, dans le but de mieux identifier les transplantés à risque élevé de DCG.

RÉFÉRENCES

- 1 - HALLORAN P. et al. Rethinking chronic allograft nephropathy : the concept of accelerated senescence. J Am Soc Nephrol 1999, 10 : 167-181.
- 2 - FERGUSON R. Acute rejection episodes : best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. Clin Transplant 1994, 8 : 328-331.
- 3 - LEGENDRE C et al. Histological features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. Transplantation 1998, 65 : 1506-1509.
- 4 - De GEEST S. et al. Incidence, determinants and consequences of subclinical non compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. Transplantation 1995, 59 : 340-347.
- 5 - MASSY SA. et al. Chronic renal allograft rejection : immunologic and non immunologic risk factors. Kidney Int 1996, 49 : 518-524.
- 6 - MONACO AP. et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection : issues, concerns and recommendations from a 1997 roundtable discussion. Am J Kidney Dis 1999, 33 : 150-160.