

A propos de 2000 greffes rénales à l'U.L.B. : Le parcours d'un patient transplanté rénal en 2007

Experience about more than 2000 renal transplantations at the University of Brussels

***P. Madhoun, M. Wissing, N. Broeders, L. Ghisdal, A. Hoang, P. Loi,
D. Michalsky, R. Bollens, V. Donckier, L. Hooghe, F. Janssen, M. Hall,
M. Depierreux, P. Kinnaert, P. Vereerstraeten et D. Abramowicz***

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

La longue et importante expérience de la clinique de transplantation rénale de l'hôpital Erasme - plus de 2000 greffes entre 1965 et 2006 (2086 greffes dont plus de 100 greffes donneur vivant), est l'occasion de retracer le parcours médical d'un patient transplanté rénal, de son inscription sur liste de transplantation jusqu'au suivi des complications. Grâce aux avancées médicales dans les domaines aussi divers que l'immunologie, la pharmacologie, le meilleur contrôle de l'hypertension artérielle, la maîtrise et la prévention des complications infectieuses, métaboliques (diabète, hyperlipémie) ou néoplasiques, le pronostic du patient transplanté et de son greffon s'est, au fil du temps, considérablement amélioré pour atteindre une survie du greffon qui est voisine dans l'expérience de l'U.L.B. de 80 % à 10 ans pour les donneurs décédés. Cependant bien que la transplantation soit de nos jours le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale qui assure à la fois la meilleure survie et la meilleure qualité de vie, le patient transplanté rénal est soumis à un ensemble important de complications : dysfonction chronique du greffon (rejet chronique), complications infectieuses, métaboliques, cardio-vasculaires ou néoplasiques. La transplantation rénale doit faire face à de nombreux défis dont les principaux sont certainement l'élargissement de l'accès à la transplantation par le développement de la greffe à partir de donneurs vivants ou par l'augmentation du pool de donneurs décédés ainsi que la découverte de nouveaux traitements immunosuppresseurs plus efficaces, plus ciblés et surtout moins toxiques permettant ainsi la réduction du nombre de médicaments prescrits. Si l'induction d'une vraie tolérance n'est pas encore d'actualité, certains traitements apparaissent néanmoins très prometteurs.

Rev Med Brux 2008 ; 29 (Suppl) : S 33-39

ABSTRACT

Since 1965, more than 2000 renal transplantations (including more than 100 living-donor transplantations) have been performed at the University of Brussels. An end-stage renal disease patient candidate to renal transplantation will be therefore followed from his enrolment on the waiting list to the long term post-transplant period. Improvement in the outcome of renal transplantation is achieved due to better knowledge in many fields of medicine, such as immunology, infectious disease, metabolic diseases (hyperlipemia, diabetes mellitus), pharmacology, use of immunosuppressive regimen, a more adequate cardiovascular prevention and treatment. If the best results were achieved with kidneys from living donors, the graft survival rate at the University of Brussels was nearly 80 % for the last period (2000-2006). Unfortunately, renal transplantation cannot cure certain comorbid conditions and even may promote them : infectious diseases, neoplasia, metabolic disorders (e.a diabetes mellitus, hyperlipemia). Many efforts have to be done to develop less toxic and more immune selective therapeutic strategies. Living donation and extension of the pool of cadaveric donors will reduce the length of time spent on the waiting list and will significantly impact on mortality and morbidity after kidney transplantation.

Rev Med Brux 2008 ; 29 (Suppl) : S 33-39

Key words : renal transplantation, outcome, immunosuppressive regimen, living donor transplantation

INTRODUCTION

Fin 2006, le nombre total de greffes rénales réalisées à l'U.L.B. a atteint le chiffre de plus de 2000 greffes. C'est une excellente occasion pour faire le point sur la transplantation en 2007 : résultats, problèmes et perspectives. Le parcours d'un patient, depuis sa mise au point lui permettant d'être inscrit sur liste jusqu' à son suivi en consultation, servira de fil conducteur pour mieux connaître ce traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (irct) qui apporte, comparé aux autres alternatives (hémodialyse et dialyse péritonéale), les meilleurs résultats en terme de survie¹.

LA TRANSPLANTATION RENALE A L'U.L.B. DE 1965 A 2006 EN QUELQUES CHIFFRES

Sous l'impulsion des Professeurs Van Geertruyden, Kinnaert, Vereerstraeten et Toussaint, la première transplantation rénale s'est déroulée le 23 mars 1965. Depuis lors, 2086 greffes rénales adultes et pédiatriques, y compris les greffes au départ d'un donneur vivant ont été réalisées (Figure 1). Comme en

témoignent les figures 2 et 3, l'espérance de survie du greffon et du patient n'était guère brillante dans la période héroïque (1965-1971)². Grâce aux avancées médicales qui seront décrites plus loin, l'évolution des survies du greffon et du patient ont été caractérisées par une nette amélioration des résultats. Ainsi pour le service de transplantation de l'U.L.B., la survie du greffon (greffes donneurs décédés et donneurs vivants) et du patient sont pour la période 1993-1999 (524 greffes) respectivement à 10 ans de près de 65 % et 90 %. C'est considérablement mieux que les survies pour la période, à titre d'exemple, de 1972 - 1978 qui étaient pour le patient de 64% et pour le greffon seulement de 21%. L'examen attentif de ces courbes de survie met néanmoins en évidence que la survie du patient s'est principalement accrue de 1965 à 1986 pour se maintenir depuis quasi inchangée en raison de l'accroissement de l'âge des receveurs (près de 15 ans au cours de ces vingt dernières années). La survie du greffon prenant en compte toutes les causes d'échec (rejet, décès, récurrence de la néphropathie initiale, complications chirurgicales, pathologie obstructive,..) a suivi la même évolution favorable que la survie du patient mais l'amélioration se poursuit même pour les

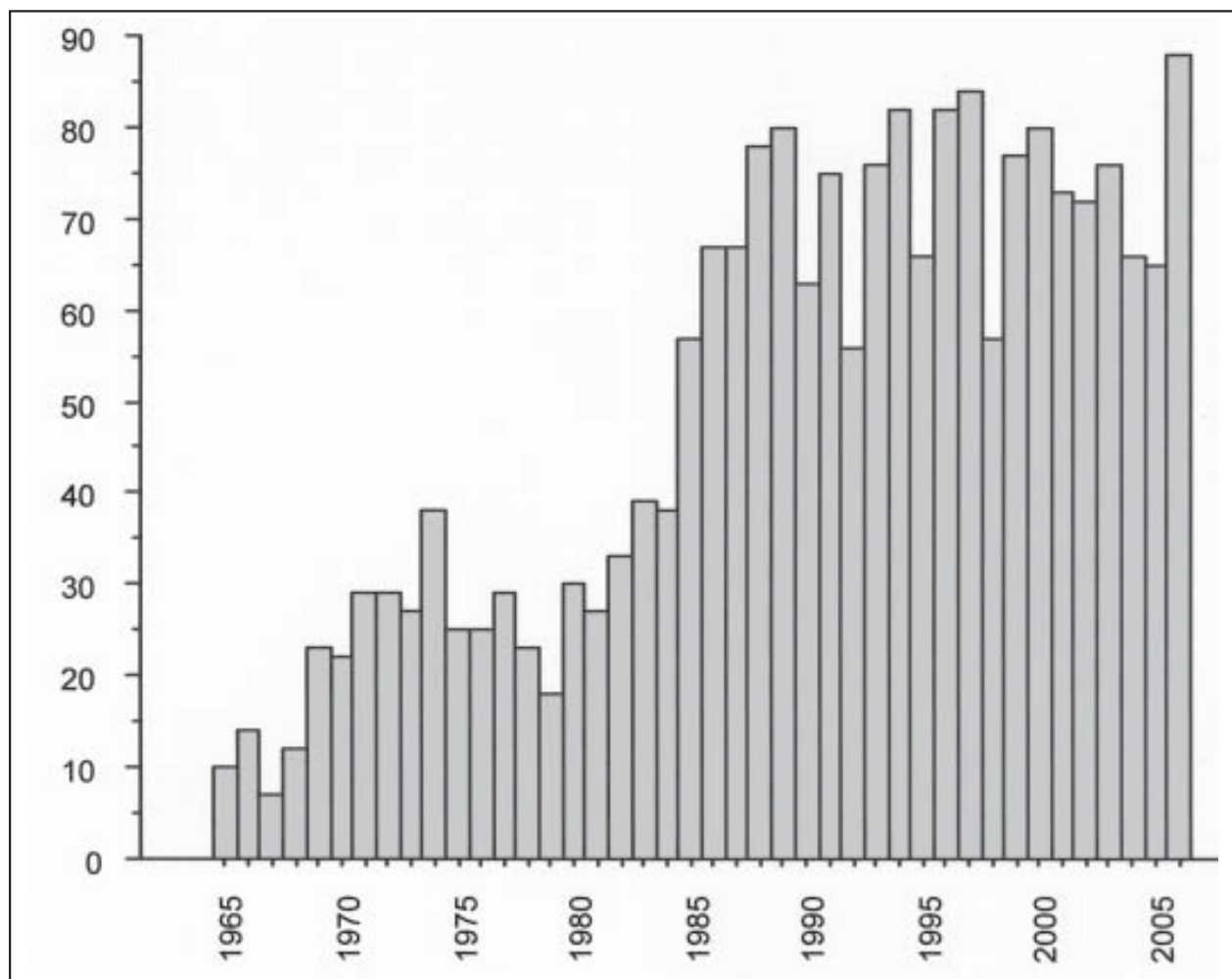


Figure 1 : Evolution chronologique du nombre de greffes. 2086 greffes rénales du 22/03/1965 au 31/12/2006 (143 greffes pédiatriques et 1943 greffes adultes ; annuellement : 60-80 reins prélevés, 60-80 patients listés, 60-80 greffes).

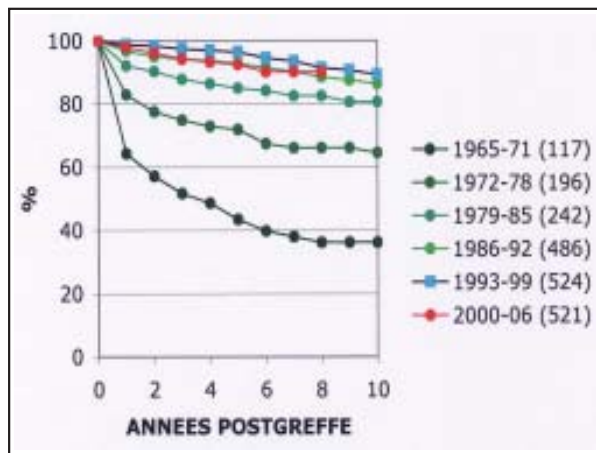


Figure 2 : Survie du patient : 2086 greffes de 1965 à 2006 à l'U.L.B.

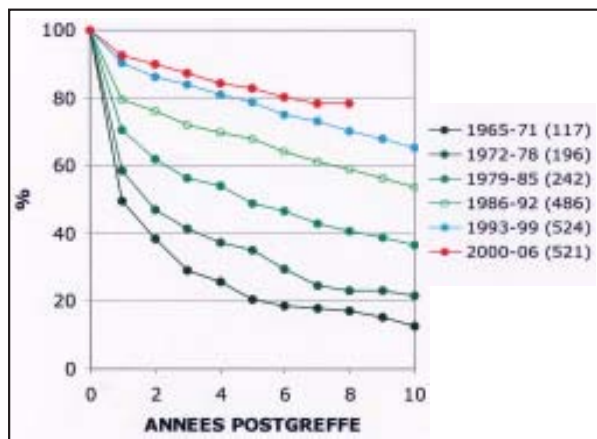


Figure 3 : Survie du greffon : 2086 greffes de 1965 à 2006 à l'U.L.B.

périodes plus récentes 1993-1999 et 2000-2006 où la survie du greffon atteint de près de 80 % à 10 ans. Ces améliorations sont certainement liées aux progrès réalisés dans les traitements immunosuppresseurs, à la fois moins toxiques et plus efficaces assurant entre autres une meilleure tolérance ainsi qu'une meilleure prévention du rejet aigu d'allogreffe. Même si, au fil des années une proportion non négligeable des greffons perdra leur fonctionnalité principalement en raison de la toxicité des traitements et en raison du phénomène de rejet chronique («*chronic allograft nephropathy*»).

Par ailleurs, le temps d'attente sur liste pour un patient souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale est relativement stable, à savoir : +/- 1 an ½. Cette stabilité est assurée par l'excellente concordance entre le nombre de patients inscrits annuellement sur la liste de l'hôpital Erasme, le nombre de reins prélevés par le même hôpital et le nombre de greffes réalisées annuellement à l'hôpital Erasme (entre 70 et 90 par an).

L'INSCRIPTION SUR LISTE DE TRANSPLANTATION

Pour un patient présentant une insuffisance rénale chronique terminale, la transplantation rénale reste le traitement de choix associé à la meilleure survie¹. Le patient candidat à la transplantation, pour être inscrit sur liste d'attente devra subir un ensemble d'examen (biologie, explorations radiologiques, cardiaque et vasculaire..) afin d'exclure un processus morbide contre-indiquant l'acte chirurgical de transplantation ou réduisant de façon significative et rapide ses chances de survie (maladie néoplasique, maladie cardio-vasculaire évolutive par exemple). En général, cette mise au point sera réalisée par le néphrologue du centre de néphrologie - dialyse qui réfère le patient au centre de transplantation. Idéalement, la transplantation, en l'absence de contre-indication absolue, devrait être proposée au patient dès qu'on envisage d'instaurer un traitement de suppléance et qu'on lui propose la confection d'un accès vasculaire (fistule artério-veineuse) ou la mise en place d'un cathéter de dialyse péritonéale. Le temps d'attente sur liste de greffe constitue, en effet, le facteur prédictif le plus important de perte de greffon en période post transplantation³. Pour des raisons encore inconnues, la survie du greffon est meilleure pour les patients dont la durée d'attente sur la liste est plus courte.

Par ailleurs, l'inscription et la répartition des greffons à transplanter en Belgique repose sur un système d'allocation des greffons géré par un organisme central dénommé Eurotransplant (regroupant sept pays : la Belgique, les Pays Bas, l'Allemagne, la Slovaquie, le Grand-Duché du Luxembourg et la Croatie). Ce système (le système E.K.T.A.S pour *Eurotransplant Kidney Allocation System*) lié à une addition objective de points garantit la meilleure adéquation possible donneur-receveur. Les critères sont répartis en priorités majeures qui permettent un accès à la greffe pour une certaine catégorie de patients et en une série de cinq autres critères. Outre la greffe chez les patients pédiatriques, les situations suivantes confèrent un nombre de points plus élevés : niveau d'urgence de transplantation chez des patients présentant par exemple des accès vasculaires compromis, patients hyperimmunisés qui auraient une probabilité moindre d'accès à la greffe et compatibilité HLA totale appelé «full match». Les cinq autres critères pris en compte sont :

1. Compatibilité HLA (HLA Mismatch) : plus le nombre de compatibilité entre antigènes HLA du donneur par rapport au receveur est grand plus le nombre de points est élevé.
2. Temps d'attente sur liste de greffe comptabilisé depuis le début de dialyse.
3. Localisation de la transplantation appelé «points d'ischémie» : dans un même pays, le centre le plus proche du prélèvement reçoit plus de points.
4. Balance nationale : points conférés pour assurer un équilibre entre les divers pays qui participent à Eurotransplant.
5. Probabilité d'incompatibilité (*Mismatch probability*) : ce critère rectificatif ou compensateur tient compte

d'antigènes HLA rares, de la fréquence des groupes sanguins ABO et du pourcentage élevé d'immunisation HLA rencontré chez certains patients.

LA TRANSPLANTATION AYANT RECOURS AUX DONNEURS VIVANTS

Ce type de transplantation ayant recours aux donneurs vivants qu'ils soient apparentés ou non apparentés, est certainement à l'heure actuelle le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale : meilleure survie assurée au greffon et au patient et réduction du temps d'attente sur liste de greffe. Ce traitement est donc de plus en plus proposé notamment aux Etats-Unis, en Suède, en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas où ce type de greffe représente de 29 à 44 % du total des transplantations rénales). A l'hôpital Erasme, 109 greffes pour la période 1986-2006 ont été réalisées, soit près de 10 % du total des greffes. Dans l'expérience de notre centre, la survie tant du patient que du greffon, pour la période 1986-2006, est meilleure que pour la greffe de donneurs décédés, la différence de survie à 10 ans atteignant respectivement 10 % et 15 % (figure 4). L'absence d'impact des incompatibilités HLA sur la survie des greffons ainsi que les données collectées sur un très grand nombre d'années relatives au très faible risque vital ou au risque de détérioration de la fonction rénale encouru par le donneur sont également d'excellent arguments pour encourager ce traitement. L'amélioration des techniques chirurgicales notamment

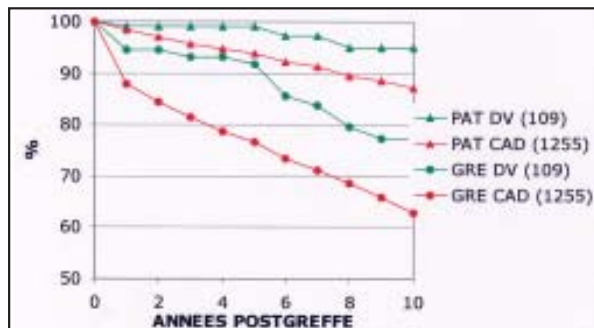


Figure 4 : Survie du patient (PAT) et du greffon (GRE). 1.364 greffes chez l'adulte de 1986 à 2006. Donneurs vivants (DV) et cadavres (CAD).

par la réalisation du prélèvement chez le donneur par cœlioscopie réduit la morbidité post-opératoire. Depuis environ quatre ans, les prélèvements, à l'hôpital Erasme chez le donneur sont réalisés systématiquement par cœlioscopie.

PROGRES EN TRANSPLANTATION RENALE : IMPACT SUR LE PATIENT ET CONTRIBUTION DE LA CLINIQUE DE TRANSPLANTATION DE L'HOPITAL ERASME

Si le patient et son greffon rénal survivent en 2007 bien plus longtemps, ils le doivent à une série d'avancées médicales dans un ensemble de domaines qui influencent le pronostic : amélioration de l'efficacité et réduction de la toxicité des traitements immunosuppresseurs (Tableau 1), meilleures connaissances en immunologie (précision accrue dans les typages HLA (*Human Leukocyte Antigen*) ainsi que dans la détermination de l'immunisation anti-HLA, meilleure détection, prévention et traitement des infections notamment virales (CMV, BK Polyomavirus) responsable de dysfonctionnement non immunologique du greffon appelé (*Polyoma Virus Nephropathy* appelée PVN), meilleur dépistage des néoplasies plus fréquemment associées à la transplantation (col utérin, seins, reins propres) ou des néoplasies induites par la transplantation (Lymphome post-transplant traité par l'administration d'anticorps monoclonal anti-CD 20-Rituximab®) et enfin meilleur contrôle d'un ensemble de facteurs de risques cardio-vasculaires induit par la greffe ou par le traitement immunosuppresseur : diabète, hypertension, hyperlipémie. Dans le cadre des complications néoplasiques, le Sirolimus (Rapamune®) est un traitement immunosuppresseur pouvant constituer une alternative aux traitements classiques CSA (*cyclosporine A* -Neoral®), TAC (*tacrolimus* -Prograf®), MMF (*mycophenolate mofetil*-Cellcept ou Myfortic®) par son action anti-proliférative réduit la fréquence des cancers *de novo*⁴. De plus, cette drogue, inhibant la voie du m-TOR (*Mammalian Target of Rapamycine*), semble prometteuse dans le contrôle de l'évolution du sarcome de Kaposi, complication du traitement immunosuppresseur⁵.

Traitements immunosuppresseurs d'induction	Traitements immunosuppresseurs de maintenance
Traitement aspécifique <ul style="list-style-type: none"> Corticostéroïdes administrés par voie intraveineuse 	Inhibiteurs de la Calcineurine : <ul style="list-style-type: none"> Cyclosporine (Neoral®) Tacrolimus (Prograf®)
Anticorps ne déplétant pas les lymphocytes : <ul style="list-style-type: none"> Antagoniste Récepteur à IL-2 <ul style="list-style-type: none"> Basiliximab (Simulect®) Daclizumab (Zenapax®) 	Agents antiprolifératifs : <ul style="list-style-type: none"> Mycophenolate mofetil (Cellcept®) Mycophenolate sodique (Myfortic®) Azathioprine (Imuran®) Inhibiteur de la voie mTOR : <ul style="list-style-type: none"> Sirolimus (Rapamune®) Everolimus (Certican®)
Anticorps déplétant les lymphocytes T <ul style="list-style-type: none"> Anticorps antilymphocytaire (ATG®) Anticorps antithymocyte de lapin (Thymoglobuline®) 	Traitement aspécifique <ul style="list-style-type: none"> Méthylprednisolone (Medrol®)

La revue systématique de ces avancées médicales dépasse bien entendu le cadre de cet article. Cependant, dans le cadre des progrès réalisés dans une meilleure utilisation de l'immunosuppression, on peut épingler la réduction des doses de corticostéroïdes (CS) par rapport aux périodes plus anciennes, un pourcentage important de patients étant complètement sevrés de ce type de traitement. L'utilisation quasi systématique d'une induction par les anticorps dirigés contre le récepteur à l'interleukine-2 (anti-IL 2 R : Daclizumab-Zenapax® et Basiliximab-Simulect®) associée à la prise de la puissante combinaison immunosuppressive TAC-MMF a permis cette réduction ou suppression de l'administration de CS⁶. Malgré l'abstention de la prise de CS, le risque de rejet aigu d'allogreffe est passé de 50 % la première année de greffe à 15 % actuellement. Outre la réduction des effets secondaires classiques (diabète, obésité, ostéoporose, HTA,...), la réduction des doses de CS a également eu pour conséquence la réduction du risque infectieux global et de la mortalité par infection.

On peut également s'attarder sur la contribution de la clinique de transplantation de l'hôpital Erasme à l'amélioration du pronostic des patients transplantés.

L'une concerne l'apport pour le patient nouvellement greffé de la stratification du traitement immunosuppresseur suivant le risque immunologique.

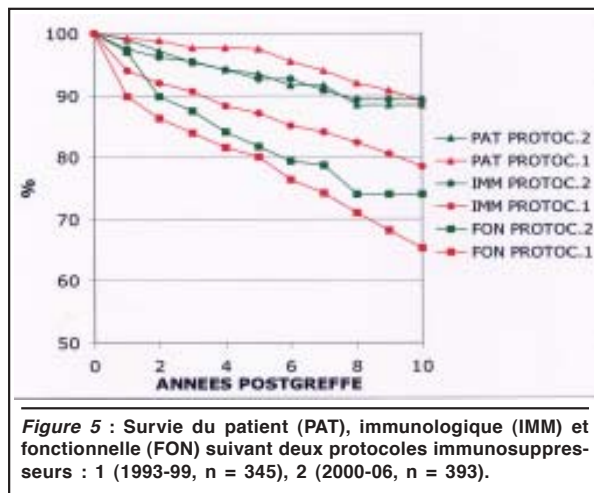
En l'absence d'avancées médicales, du moins décisives, permettant d'acquiescer une tolérance par rapport au greffon rénal, à l'heure actuelle seul un traitement immunosuppresseur permet au patient de vivre avec un organe transplanté fonctionnel sans rejet aigu ou chronique. La transplantation notamment rénale est un subtil équilibre entre bienfaits d'une immunosuppression qui évite le rejet d'allogreffe et les complications de ces traitements qui peuvent, entre autres, entraîner un dysfonctionnement chronique appelé *chronic allograft nephropathy* (CAN), complications métaboliques graves (diabète, hyperlipémie), hypertension et néoplasies. Le traitement immunosuppresseur standard repose sur l'association d'un régime de 2 médicaments immunosuppresseurs auquel se joint chez certains patients le maintien d'une dose réduite de corticostéroïdes néanmoins associés à un ensemble de complications (diabète, ostéoporose, troubles trophiques, cataracte). Chez la majorité des patients, on associe un inhibiteur de la calcineurine (plus fréquemment TAC ou CSA) à un médicament antimétabolite inhibiteur la synthèse de novo des purines (MMF), beaucoup plus rarement l'Azathioprine -Imuran®). Connaissant l'effet très délétère de la survenue d'un rejet aigu d'allogreffe sur la fonction du greffon à long terme (91,6 % de survie à 5 ans si absence de rejet, 63,5 % survie à 5 ans si épisode de rejet), certains patients à haut risque immunologique (plusieurs greffes, immunisation anti-HLA, présence de 5 ou 6 incompatibilités HLA) doivent bénéficier, en plus d'un traitement anti-rejet classique, d'un traitement d'induction au moyen soit d'Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (Thymoglobulin®) soit d'Anticorps

dirigés contre le Récepteur à l'Interleukine 2 (Daclizumab- Zenapax®). L'étude collaborative franco-belge associant notamment la clinique de transplantation des hôpitaux de Lille et d'Erasme a démontré la supériorité du groupe de patients traités par Thymoglobuline⁷. Ce type d'étude contribue certainement à individualiser le traitement immunosuppresseur en fonction d'un profil de risque et permet à certains patients, autrefois récusés, de bénéficier d'une deuxième troisième ou 4^{ème} chance de greffe avec un minimum de risque de rejet avec son cortège de complications immunologiques et non immunologiques.

Si les inhibiteurs de la calcineurine (CSA et TAC) constituent d'excellents traitements immunosuppresseurs ayant réduit depuis leur introduction le risque de rejet d'allogreffe, ces deux médicaments occasionnent des effets secondaires qui augmentent le risque cardio-vasculaire même si ce risque chez le patient greffé est réduit par rapport à un patient traité par une des modalités de dialyse. Ainsi un traitement par cyclosporine est-il particulièrement associé à la survenue d'HTA, d'hyperlipémie et de néphrotoxicité et le TAC est-il associé à l'apparition d'un diabète (NODAT : *New - Onset Diabetes Mellitus after Transplantation*), ce dernier étant susceptible d'entraîner une réduction de survie du patient et de son greffon⁸.

La clinique de transplantation de l'hôpital Erasme a mis au point une stratégie visant à traiter cette complication et par conséquent à réduire les risques cardio-vasculaires et les risques de détérioration de la fonction du greffon⁹. Après avoir considéré des mesures générales visant à réduire l'impact de cette complication (réduction pondérale, traitement hypoglycémiant, réduction des CS avec risque immunologique associé), les patients sous TAC avec développement d'un NODAT ont été enrôlés dans une étude visant à démontrer l'impact d'un changement de traitement du TAC vers CSA. Cette étude a clairement démontré, chez près de 50 % des patients, la disparition de l'anomalie de l'équilibre glycémique lors de la conversion du TAC vers la CSA.

La clinique de transplantation a, par ailleurs, pu distinguer l'effet sur la survie immunologique (qui prend en compte les échecs de greffe par rejet) et sur la survie fonctionnelle (globale) du greffon de deux protocoles immunosuppresseurs (figure 5). Le premier est basé sur une induction par OKT3 (anticorps monoclonal qui n'est plus utilisé actuellement) associé à la CSA et l'azathioprine tandis que l'autre sur l'association anti IL2-R (Daclizumab-Zenapax® ou Basiliximab-Simulect®) avec le TAC et de MMF. Si la survie immunologique est meilleure avec le protocole plus récent, lequel est aussi le traitement le plus utilisé actuellement en transplantation, la survie globale du greffon ne diffère pas en raison probablement du risque lié à l'accroissement de l'âge du receveur. Cette distinction entre les diverses modalités de survie n'est que trop rarement mentionnée dans la littérature.



Ce type d'analyse a été rendu possible par la collecte minutieuse, depuis les années 70, d'abord manuelle puis informatisée depuis le début des années 80 d'une part de plus de 30 caractéristiques principales et d'autre part de données plus complexes biologiques, pharmacologiques et histologique pour chacun des patients greffés. L'exploitation de ces données a permis la publication par la clinique de transplantation de plus de 150 travaux dans les meilleures revues depuis 20 ans et l'ensemble de ces fichiers est en constante mise à jour.

LE SUIVI DU PATIENT TRANSPLANTE

Tout au long de sa vie, le patient greffé devra être soumis à un contrôle régulier dont la fréquence sera réduite au cours du temps. A titre d'exemple, le patient sera examiné deux fois par semaine pendant le premier ou les deux premiers mois de transplantation en fonction du profil de risque immunologique. Au bout d'une année de transplantation, la fréquence sera réduite à une consultation mensuelle pour aboutir après 4 ans de transplantation à une consultation trimestrielle. Il est également proposé au patient un suivi alterné avec le centre de néphrologie qui a adressé le patient pour la transplantation.

Cette consultation poursuit plusieurs buts : hormis le suivi de la fonction du greffon seront évalués le monitoring des taux d'immunosuppresseurs (dosages sanguins pour plusieurs immunosuppresseurs permettant en fonction de taux cibles à atteindre de diminuer les profils de toxicité en maximisant leur efficacité immunologique : CSA, TAC, sirolimus, everolimus et dans une moindre mesure MMF), leur tolérance, surveillance des complications métaboliques (principalement diabète, hyperlipémie, ...) dépistage de complications infectieuses (entre autres infection et maladie à CMV par antigénémie ou PCR (*polymerase chain reaction*), néphropathie à BK Polyoma virus par PCR plasmatique ou urinaire), traitement de l'hypertension, détection et prévention des complications néoplasiques notamment cutanées. En fonction de risques individuels, un ensemble d'exams

sera proposé au patient : surveillance par échographie de l'apparition plus fréquente de lésion néoplasiques au niveau des reins propres, surveillance gynécologique (frottis de col, mammographie, détermination du de PSA, recherche de sang dans les selles. Une politique de surveillance sérologique et de vaccination est également mise en place : grippe, pneumocoque, hépatite, ...

AVENIR DE LA TRANSPLANTATION

Malgré les excellents résultats en terme de survie du patient, du greffon et de qualité de vie de la transplantation rénale comparativement aux autres techniques de suppléance de l'irct, la transplantation rénale dans les prochaines années est exposée à quelques grands défis. On en pointera principalement deux.

En premier lieu, le succès d'une greffe rénale est liée à la prise d'une combinaison de traitements immunosuppresseurs médicamenteux qui peut être associée à la survenue d'un cortège d'effets indésirables dont certains peuvent compromettre très sérieusement sa survie : complications cardiovasculaires, diabète, risque accru de maladies néoplasiques.

Des efforts doivent donc être menés pour développer des thérapeutiques immunosuppresseuses plus sélectives et moins toxiques. Les progrès dans la connaissance des mécanismes et des voies d'activation des populations lymphocytaires T par les antigènes d'histocompatibilités du donneur (HLA) font entrevoir des avancées thérapeutiques qui sont à nos portes. En particulier, la meilleure connaissance des signaux d'activation cellulaire lymphocytaire T, notamment le second signal de la co-stimulation a permis de développer une approche thérapeutique plus ciblée qui permettrait, sinon d'atteindre le stade de la tolérance, du moins de réduire le traitement immunosuppresseur. Une nouvelle molécule, le LEA29Y (Belatacept®) inhibant le signal de la costimulation et donc l'activation lymphocytaire T responsable du rejet d'allogreffe, a fait l'objet d'études de phase 2 dont les résultats sont prometteurs¹⁰. Tout en n'induisant pas un état de tolérance, ce traitement administré par voie veineuse à raison d'une injection toutes les 4 à 8 semaines permet de réduire le traitement immunosuppresseur en évitant la prise d'inhibiteurs de la calcineurine.

La clinique de transplantation de l'hôpital Erasme participe de manière active aux progrès récents en terme de traitement immunosuppresseur en proposant aux patients l'inclusion dans des études multicentriques randomisées suivant des critères stricts. En particulier, à titre d'exemples, un protocole de phase 3 comparant l'efficacité du Belatacept® associé au Cellcept® à un régime standard est actuellement actif ainsi que l'administration d'une molécule, le AEB071 inhibiteur sélectif de la protéine kinase C dont le mode d'action est proche des inhibiteurs de la calcineurine (TAC ou CSA) mais sans avoir leurs effets toxiques, associé à

la prise de MMF dont l'efficacité est comparée à un traitement standard, induction par anti IL 2-R avec TAC et MMF.

L'autre approche, se situant en aval, permettrait à un plus grand nombre de patients souffrant d'irct d'accéder plus rapidement à la transplantation. Plusieurs possibilités existent et la clinique de transplantation les favorisent : mieux faire connaître les indications, les avantages et les modalités de la transplantation rénale par des actions concertées avec les néphrologues des centres référents (brochures explicatives, courrier, séminaire), participation au programme d'Eurotransplant permettant d'étendre le pool de donneurs (notamment l'*Extended Senior Program* visant à allouer préférentiellement un greffon de donneur âgé à un receveur âgé), augmentation du pool de donneurs en développant le recours à des donneurs dont le diagnostic de décès se base sur des critères de mort cardio-vasculaire (*Non Heart Beating Donors*, Donneurs à cœur non-battant). Enfin, pour garantir une qualité optimale de suivi du patient transplanté, un partenariat avec le centre de néphrologie référent est favorisé.

CONCLUSIONS

D'énormes progrès en transplantation rénale inhérents aux avancées médicales ont été réalisés durant cette dernière décennie en terme d'amélioration du profil de toxicité et d'efficacité des traitements immunosuppresseurs mais également en terme d'accès aux programmes de transplantation (au départ d'un donneur décédé via Eurotransplant ou au départ d'un donneur vivant). Cependant le patient est confronté à plusieurs défis. Principalement, l'accès à la greffe et la survenue d'un ensemble de complications encore bien trop fréquentes : métaboliques, cardio-vasculaires, néoplasiques, infectieuses, secondaires au traitement immunosuppresseur ou à la lente dégradation de la fonction du greffon. Comme évoqué dans l'article, un meilleur accès à la greffe notamment en favorisant la greffe au départ de donneurs vivants ou en étendant le pool de donneurs décédés ainsi que le développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs moins toxiques et mieux ciblés permettront d'améliorer la survie du greffon, du patient ainsi que sa qualité de vie. Et pourquoi ne pas rêver un peu : le développement d'un état de tolérance, à savoir garder un greffon fonctionnel sans traitement immunosuppresseur ne constitue peut-être pas une si lointaine utopie. Plusieurs protocoles font déjà l'objet d'études notamment en transplantation hépatique.

Tous ces progrès réalisés dans l'approche du traitement et du suivi du patient transplanté rénal à l'U.L.B. n'auraient pas été possibles sans une approche multidisciplinaire. La clinique de transplantation de l'hôpital Erasme tient donc à remercier vivement, pour leur contribution, notamment l'équipe des infirmières de recherche clinique (Mesdames B. Borré, F. Bernard et S. Arias) sans qui les études cliniques permettant cette amélioration progressive du pronostic du patient

transplanté rénal ne pourraient être menées à bien, le service d'Anatomie pathologique, le service d'Urologie, les services de Biologie Clinique et d'Immunologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EI *et al.* : Comparaison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1725-30
2. Vereerstraeten P : Update on the outcome of kidney transplantation at the Free University of Brussel. *Rev Med Brux* 2002 ; 23 : 15-25
3. Meier-Krische HU, Kaplan B : Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplantation outcomes: A paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002 ; 74 : 1377-81
4. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV : Conversion to sirolimus : a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004 ; 77 : 760-2
5. Campistol JM, Eris J, Oberhauer R *et al.* : Sirolimus therapy after early withdrawal reduces the risk of cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 581-9
6. Abramowicz D, Vanrenterghem Y, Squifflet J-P, Kuypers D, Mourad D, Meurisse M, Wissing M : Efficacy and cardiovascular safety of daclizumab, mycophenolate mofetil, tacrolimus and early steroid withdrawal in renal transplant recipients : a multicenter, prospective, pilot trial. *Clin Transplant* 2005 ; 19 : 475-82
7. Noel C, Abramowicz D, Durand D *et al.* : Daclizumab versus Thymoglobulin in renal transplant recipients with a high immunological risk : A French and Belgian randomized and prospective trial. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 233 (abstract)
8. Krentz AJ, Wheeler DC : New-onset diabetes after transplantation : A threat to graft and patient survival. *Lancet* 2005 ; 365 : 640-2
9. Ghisdal L, Ben Bouchta N, Broeders N, Crenier L, Hoang A, Abramowicz D, Wissing M : Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation : a single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transpl Int* 2008 ; 21 : 146-51
10. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A *et al.* : Costimulation blockade with Belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 770-81

Correspondance :

P. MADHOUN
Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale
Hôpital Erasme
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : dabram@ulb.ac.be