RÉNALE

de la médecine contemporaine

on a pu observer un bouleversement des indications de la transplantation rénale. En premier lieu, on peut considérer qu'il n'y a plus vraiment d'âge limite pour réaliser une transplantation rénale, la principale limitation provenant de la pénurie d'organes. À l'heure actuelle il n'existe plus de contre-indication absolue et définitive à la transplantation rénale. Deux situations doivent cependant être envisagées avec beaucoup de circonspection : d'une part, l'intime conviction qu'une mauvaise compliance (précision avec laquelle un patient suit un plan de traitement convenu) thérapeutique grèvera quasi inéluctablement les chances de succès d'une transplantation d'organe et d'autre part, les antécédents de psychose, car à l'occasion des rechutes, la compliance thérapeutique deviendra aléatoire et l'avenir de la transplantation incertain.

Les contre-indications absolues mais temporaires sont les infections tant qu'elles ne sont pas parfaitement contrôlées et les cancers en évolution. La durée de la période de recul nécessaire avant d'envisager une nouvelle transplantation est de deux ans pour la plupart des cancers et de cinq ans pour les formes les plus sévères, mais la prédiction à l'échelon individuel est difficile.

En ce qui concerne les cancers du rein de découverte systématique et les cancers in situ, on considère qu'aucune attente n'est indispensable. Fait intéressant, le délai d'attente à recommander est aussi de deux ans pour les patients qui ont présenté un syndrome lymphoprolifératif lors d'une première transplantation.

Les contre-indications relatives (et en particulier l'athérosclérose sévère), quant à elles, augmentent le risque de morbidité et de mortalité : leur évaluation exacte n'en est que plus importante. Cette phase d'évaluation des contreindications éventuelles à la réalisation d'une transplantation rénale peut parfois conduire à une indication de greffe multiorganes, par exemple de greffe rein-foie en cas de cirrhose posthépatique associée ou de greffe rein-cœur en cas d'insuffisance cardiaque sévère associée. Un article à venir portera sur ce point spécifique des greffes multiorganes. L'infection par le VIH n'est plus considérée comme une contre-indication car des résultats très encourageants ont été obtenus, même si le recul demeure encore insuffisant.

L'introduction des dernières générations de molécules antirétrovirales, en particulier des antiprotéases du VIH, ayant transformé le pronostic vital et la qualité de vie de ces patients, la transplantation rénale est devenue envisageable chez des insuffisants rénaux terminaux séropositifs pour le VIH. Selon les recommandations actuelles, la greffe peut être envisagée chez un sujet recevant un traitement antirétroviral bien toléré si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm^3 et que la charge virale VIH est indétectable depuis au moins 3 mois. Dans ces conditions, les données les plus récentes de la littérature montrent un pronostic similaire des greffons et des patients à moyen terme comparés à des sujets séronégatifs. Une des principales caractéristiques de la transplantation de ces sujets tient aux interactions pharmacocinétiques particulièrement intenses entre les antiprotéases, puissants inhibiteurs des cytochromes P450 3A et les inhibiteurs de la calcineurine (protéine stimulant les cellules immunitaires T ce qui favorise le rejet).

Processus d'évaluation et de préparation du receveur

L'évaluation du receveur potentiel d'une transplantation d'un rein, qu'il soit de cadavre ou de donneur vivant selon la législation, est une étape fondamentale dans la réalisation d'une transplantation. En effet, c'est au terme de celle-ci qu'il sera possible de répondre à trois questions : la transplantation est-elle réalisable et dans quel délai ? Quels en sont les risques à court et moyen termes ? Quel est le traitement immunosuppresseur le plus adapté ? Lorsqu'il s'agit d'un rein prélevé chez un cadavre, l'évaluation comprend trois étapes : une information, une étude de dossier et un bilan immunologique.

En effet, l'information constitue l'étape initiale qui consiste d'abord en une information la plus objective possible sur les avantages mais aussi sur les risques de la transplantation (mortalité, échec, infection sévère, morbidité, etc.). Ensuite, en collaboration étroite avec le médecin responsable du suivi en dialyse, il faudrait apprécier les motivations du candidat par rapport à sa compliance thérapeutique future. Et enfin, une évaluation des bénéfices qu'apportera la transplantation par comparaison avec les techniques de dialyse notamment en fonction de l'âge.

L'étape suivante est l'étude précise du dossier du patient pour définir son âge physiologique (état de fonctionnement des grandes fonctions vitales), la néphropathie causale, l'état des voies excrétrices urinaires, la quantification d'une diurèse (sécrétion de l'urine) résiduelle éventuelle, les facteurs de risques vasculaires (en particulier le tabagisme), les antécédents infectieux, hépatiques (hépatites B, C), psychiatriques, les antécédents chirurgicaux et les allergies connues à des médicaments. Cette étude est complétée, le cas échéant, par des explorations destinées à apprécier :

- les anomalies du bas appareil urinaire et l'existence d'un reflux vésico-urétéral (cystographie rétrograde, échographie vésicale) ;
- la fonction ventriculaire gauche pour évaluer la capacité du cœur à propulser la sang (échocardiographie et fraction d'éjection isotopique) ;
- l'état des artères coronaires (scintigraphie d'effort au thallium ou échographie de stress puis coronarographie le cas échéant ;
- l'état de l'aorte, des artères iliaques et des carotides (cliché d'abdomen sans préparation de face et de profil, échodoppler, tomodensitométrie sans injection) ;
- l'état d'immunisation vis-à-vis du cytomégalovirus (CMV), du virus Epstein-Barr (EBV), des virus des hépatites B et C, du VIH et de l'HTLV (Human T-cell Lymphotrophic Virus), de la toxoplasmose, de la syphilis et du virus HHV-8.

Au terme de cette seconde étape, il est possible de proposer parfois une intervention chirurgicale préalable comme une néphrectomie (ablation du rein) en cas de polykystose rénale, d'infection des voies urinaires à répétition, de certaines néphropathies, comme une cure d'un anévrisme de l'aorte ou correction d'une anomalie du bas appareil urinaire, envisager les types d'anastomose vasculaire et urinaire à utiliser et définir les facteurs de risque vasculaire. Il faudrait informer le patient du risque de récidive de la néphropathie initiale (hyalinose segmentaire et focale, c'est-à-dire des dépôts vitreux anormaux au niveau des glomérules rénaux). Il est nécessaire de diagnostiquer et éradiquer un foyer infectieux méconnu (sinusite chronique, etc.).

Et enfin, l'étape immunologique déterminera, en grande partie, l'évaluation du délai d'attente. Elle comprend la définition du groupe sanguin ABO, du groupe tissulaire HLA, la recherche d'anticorps lymphocytotoxiques anti-HLA par différentes techniques (cytotoxicité, Elisa) et d'anticorps anti-cellules endothéliales. La pratique de transfusions préalables à la transplantation est désormais abandonnée par la majorité des équipes. Dans certains cas (patients hyperimmunisés, c'est-à-dire ayant une forte réactivité vis-à-vis des antigènes des donneurs d'organe), une préparation immunologique particulière pourra être proposée (perfusions d'immunoglobulines polyvalentes).

Sur le plan des groupes sanguins, il est d'usage d'apparier receveur et donneur dans le système érythrocytaire ABO. Il n'est tenu aucun compte de la compatibilité Rhésus. Quant au rôle exact de la compatibilité dans le système Lewis, il n'est pas parfaitement défini.

En ce qui concerne les groupes HLA, statistiquement et d'après les données des registres internationaux, les résultats des transplantations de rein de cadavre sont d'autant meilleurs à long terme que la compatibilité HLA entre receveur et donneur est étroite. Toutefois, ce bénéfice est désormais plus modeste même s'il reste significatif sur le plan statistique. Il convient donc, pour les premières transplantations, de mettre en balance les risques réels d'une attente de greffe prolongée et les bénéfices modestes d'un appariement HLA de bonne qualité.

Il apparaît prudent cependant d'éviter cinq ou six incompatibilités. En revanche, les résultats des secondes transplantations sont d'autant meilleurs que l'appariement HLA est bon. Quant aux anticorps lymphocytotoxiques anti-HLA, ils peuvent apparaître après une ou plusieurs grossesses et après des transfusions et/ou transplantations. La réponse anticorps anti-HLA peut varier dans le temps, en intensité (taux des anticorps) et en largeur (pourcentage de réactivité vis-à-vis d'un panel sélectionné, couvrant la majorité des spécificités HLA de la population du pays), d'où la nécessité de rechercher ces anticorps après chaque exposition à des molécules HLA et d'en étudier les modifications dans le temps. Les patients qui possèdent des anticorps IgG dirigés contre plus de 80% de lymphocytes T du panel sont dits «hyperimmunisés». Ces anticorps peuvent perdurer ou disparaître au cours du temps. La spécificité de ces anticorps anti-HLA doit être étudiée. Si elle peut être parfaitement définie, il convient d'éliminer parmi les donneurs potentiels ceux qui possèdent les molécules HLA contre lesquelles le receveur a développé des anticorps. Si la spécificité des anticorps ne peut être précisément définie (en cas d'immunisation trop large), seul le cross-match (réaction permettant de savoir si le receveur de l'organe n'a pas d'anticorps spécifiques contre le greffon) permet de conclure. Si le cross-match est négatif, la transplantation est possible. S'il est positif, classiquement cela contre-indique la greffe.

Toutefois, la signification d'un cross-match positif n'est pas univoque. Elle est schématiquement fonction de la spécificité des anticorps détectés. Une recherche de spécificités plus fines relève d'une discussion très technique et complexe

Effet des transfusions pré-transplantation

La constatation que les patients n'ayant jamais été transfusés avaient une survie de leur greffon significativement moins bonne que ceux qui avaient été transfusés avant la transplantation date de 1973. Accueilli initialement avec scepticisme, l'effet bénéfique des transfusions a par la suite été généralement admis. Des politiques de transfusions délibérées avant la transplantation ont été alors mises en place.

Le mécanisme exact de l'effet transfusionnel est encore inconnu. L'explication relèverait soit d'un phénomène de sélection négative (qui diminue les chances des patients ayant développé des anticorps d'être transplantés) soit d'un phénomène d'induction de tolérance immunologique dite par délétion clonale (les cellules réactives responsables du rejet sont éliminées). D'autres mécanismes de tolérance sont proposés et qu'il est très technique d'expliquer ici.

La découverte d'immunosuppresseurs, en particulier la cyclosporine, a réduit énormément la pratique des transfusions pré-transplantation. Même si cet effet est encore retrouvé par certains auteurs, la plupart des équipes ont abandonné cette politique de transfusion délibérée.

Lorsqu'il s'agit d'un receveur potentiel d'un rein de donneur vivant, l'évaluation comprend essentiellement les mêmes étapes que celles évoquées pour un rein prélevé chez le cadavre.

L'évaluation psychologique est sans doute plus cruciale dans ce cas surtout si l'on envisage une transplantation dite «préemptive», c'est-à-dire en évitant le recours à la dialyse. Le traitement immunosuppresseur sera adapté en fonction du degré de compatibilité HLA entre donneur et receveur.

En ce qui concerne le donneur, son choix et sa préparation sont d'une importance capitale, qu'il s'agisse, et c'est une évidence, d'un donneur vivant ou d'un donneur cadavre. Différentes catégories de donneurs vivants peuvent être considérées pour la transplantation. Les résultats à long terme sont très nettement supérieurs dans le cas des donneurs HLA identiques.

En ce qui concerne les transplantations effectuées avec des donneurs vivants apparentés HLA-semi-identiques ou HLA-différents, les résultats sont statistiquement meilleurs que les résultats obtenus avec des reins de cadavre. La remarque est vraie aussi pour les reins provenant de donneurs vivants non apparentés (les conjoints par exemple). Les avantages de ce type de transplantation consistent donc en une amélioration significative des résultats (probablement due à une meilleure qualité des reins transplantés) et en la diminution, voire la suppression du temps de dialyse. L'évaluation d'un donneur vivant nécessite avant tout une information des risques inhérents à la transplantation (mortalité et morbidité per-opératoire et post-opératoire, nécessité d'une surveillance ensuite).

La spontanéité et la sincérité de la motivation doivent être appréciées par plusieurs membres de l'équipe de transplantation, si possible au cours de plusieurs entretiens, par un psychiatre, un psychologue, et confirmées devant un juge. S'ajoute pour chaque futur donneur le passage devant un comité d'experts qui procède à une audition du donneur et s'assure que ce dernier a mesuré les risques et les conséquences du prélèvement au vu de l'information qui lui a été délivrée, puis qui délivre une autorisation de prélèvement. L'étape suivante consiste à éliminer formellement toute insuffisance rénale.

Enfin, lorsque la décision de transplantation est prise, le chirurgien précise le côté de la néphrectomie par une artériographie ou une tomodensitométrie et choisit avec le donneur la technique de néphrectomie, conventionnelle ou par cœlioscopie.

K. S.

(A suivre)

Lorsqu'il s'agit d'un receveur potentiel d'un rein de donneur vivant, l'évaluation comprend essentiellement les mêmes étapes que celles évoquées pour un rein prélevé chez le cadavre. L'évaluation psychologique est sans doute plus cruciale dans ce cas surtout si l'on envisage une transplantation dite «préemptive», c'est-à-dire en évitant le recours à la dialyse. Le traitement immunosuppresseur sera adapté en fonction du degré de compatibilité HLA entre donneur et receveur.

*** Professeur des université, directeur de recherches, service d'immunologie des transplantations, CHU de Lyon, France.**