



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Conclusions sur les avancées en transplantation[☆]

Advances in transplantation: Conclusion

Y. Lebranchu (professeur émérite d'immunologie clinique à l'université de Tours, ancien président de la Société francophone de transplantation)

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Reçu le 17 décembre 2021 ; accepté le 17 décembre 2021
Disponible sur Internet le 16 février 2022

MOTS CLÉS

Preservation d'organes ;
Covid-19 ;
Rejet chronique ;
Traitements immunosuppresseurs

KEYWORDS

Organ storage;
Covid-19;
Chronic rejection;
Immunosuppressive strategies

Résumé Les excellents résultats de la transplantation au cours des dernières décennies ont mis en évidence de nouveaux défis à résoudre dans les années à venir : (1) Modifier les conditions de conservation des organes prélevés pour en améliorer la qualité. (2) Modifier les stratégies en prenant en compte le déficit immunitaire devant de nouvelles infections comme celle à Sars CoV-2. (3) Mieux comprendre les mécanismes du rejet chronique et en particulier le rôle de l'immunité innée. (4) Repenser les traitements immunosuppresseurs pour prévenir et traiter les rejets chroniques.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The excellent results of Transplantation over the last decades have highlighted new challenges to be solved in the next years. (1) Modify the storage of harvested organs to improve their quality. (2) Modify strategies by taking into account the immunodeficiency in front of news infections like the one with Sars CoV-2. (3) Better understand the mechanisms of chronic rejection, in particular the role of innate immunity. (4) Rethink immunosuppressive strategies to prevent and to treat chronic rejections.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La transplantation ou greffe d'organes est une des grandes avancées médicales de la fin du XX^e siècle. Elle est le traitement de dernier recours en cas de défaillance terminale d'un organe vital (poumon, foie, cœur, intestin) ou non vital (essentiellement le rein et le pancréas) pour

[☆] Séance commune de l'Académie nationale de médecine et de la Société francophone de transplantation du 30/11/2021 : « Avancées en transplantation d'organes ».

Adresse e-mail : yvon.lebranchu@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.12.018>

0001-4079/© 2022 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

lesquels il existe des traitements supplétifs. Elle reste la meilleure alternative que ce soit en termes de qualité et d'espérance de vie des patients ou en termes de dépense de santé publique. Néanmoins, un certain nombre de problèmes non résolus ont été abordés au cours de cette session commune entre l'Académie nationale de médecine et la Société francophone de transplantation et leurs solutions ont été discutées.

La pénurie d'organes conduit à modifier les conditions de leur préservation

Elle est de plus en plus criante car, d'une part les succès grandissants incitent de plus en plus de patients à s'inscrire sur la liste d'attente, d'autre part le nombre d'organes prélevés augmente peu, en particulier parce que le pourcentage de refus de prélèvement reste élevé en France (entre 30 et 35 %). Ces dernières années, en France, près de 5900 patients ont bénéficié chaque année d'une transplantation d'organe, tandis que dans le même temps, environ 20 000 patients étaient candidats sur la liste d'attente. Cette situation de pénurie a conduit à envisager de nouvelles sources de donneurs (décédés par mort encéphalique à critères élargis ou décédés après arrêt circulatoire) avec un élargissement des critères de sélection. Ainsi l'âge des donneurs prélevés augmente régulièrement et le pourcentage de donneurs « à critères élargis » atteint presque 50 %. Ces organes sont sensibles aux conditions de conservation durant la phase d'ischémie et plus encore pendant celle de la reperfusion, conditions qui impactent le devenir du greffon à court et à long terme. Ces organes doivent être évalués avant transplantation et pourraient faire l'objet de traitements pharmacologiques et immunologiques pour en conserver ou en améliorer la qualité.

Cette évolution rend nécessaire une prise en charge plus adaptée du don d'organe et l'optimisation des conditions de conservation. Dans cette revue générale, les différents aspects de la conservation ont été envisagés. Initialement statique en hypothermie à l'aide de solutions spécifiques, la conservation est en pleine évolution avec la perfusion oxygénée en hypothermie ou en normothermie permettant le maintien du métabolisme tissulaire.

Le patient greffé a un déficit immunitaire le rendant plus susceptible aux infections et aux cancers

Un exemple en a été fourni par l'infection à Sars Cov2. Les patients transplantés ont été grandement affectés par l'infection à SARS CoV-2 en étant plus fréquemment atteints que la population générale et en faisant des formes plus graves. De plus l'activité de transplantation a été officiellement stoppée pendant le premier confinement et l'activité de prélèvement d'organes a été impactée par les différents plans blancs.

Dès le premier cas détecté à Strasbourg le 3 mars 2020 un registre national a été mis en place par la SFT regroupant tous les patients transplantés d'organes solides ayant développé une infection à SARS Cov2. De nombreux travaux réalisés à partir de ces données ont permis de décrire la

maladie chez le transplanté, de caractériser ses facteurs de gravité clinique et biologique et d'en définir son pronostic. Un total de 606 cas de COVID ont été détectés pendant la première vague chez les 48 812 transplantés rénaux (1,42 %) : âge médian 61 ans, en moyenne 70 mois après la greffe, la plupart avec des co-morbidités. Un total de 122 patients sont décédés. Parmi les 411 patients hospitalisés qui ont pu être étudiés, 61 % ont eu une insuffisance rénale aiguë, 37 % ont présenté une forme sévère de relargage cytokinique nécessitant un passage en réanimation et 23 % sont décédés. Le risque de décès chez le patient transplanté est multiplié par 6 ou 7, quel que soit l'organe. Les facteurs de risque de formes sévères sont un âge > 60 ans, un BMI > 25, une maladie cardiovasculaire, une dyspnée, une CRP > 60 et surtout une mauvaise fonction rénale avec une créatinine sérique > 100 µmol/L. Lors de la deuxième vague la mortalité a été identique à 25 %.

La réponse vaccinale est mauvaise après 2 injections chez ces patients immunodéprimés (entre 18 et 48 % de séroconversion). Aussi de nombreux cas de COVID (55) ont été observés après ces 2 injections. Dans 25 cas la sérologie était négative. La symptomatologie était peut-être un peu moins sévère, 15 hospitalisés, 6 transferts en réanimation, 3 décès. Ceci a conduit à une modification du schéma vaccinal avec, chez les non répondeurs, une troisième (entre 49 et 69 % de séroconversion), voire une quatrième injection.

Un espoir réside dans l'utilisation des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine spike du SARS CoV-2. Ce traitement a pu être étudié chez 80 transplantés entre février et juin 2021. Administré tôt après le diagnostic (en moyenne 3,8 jours), il réduit le nombre de passage en réanimation (2,5 %) ainsi que celui des décès (1,25 %).

La collaboration des centres de transplantation français sous l'impulsion de la Société francophone de transplantation a permis de mener de nombreux projets collaboratifs qui ont été d'une grande utilité en modifiant la prise en charge des patients.

De nouveaux mécanismes du rejet chronique, impliquant l'immunité innée, ont été mis en évidence

Le rejet chronique, caractérisé par une inflammation des microvaisseaux du greffon, est la principale cause de perte de greffons à long terme. Les traitements immunosuppresseurs modernes qui ont grandement amélioré les résultats des premières années de la Transplantation (environ 95 % de survie des greffons à un an), ont par contre un impact modéré sur la survie à long terme.

Le mécanisme principal du rejet chronique est lié à l'existence et/ou à l'apparition d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur (*Donor Specific Antibodies* ou DSA). Ces anticorps se fixent sur les cellules endothéliales du greffon. L'activation du complément qui s'en suit ou un phénomène de cytotoxicité lié à la fixation de cellules ayant un récepteur pour le fragment Fc des IgG (ADCC), comme les cellules NK, entraîne progressivement des lésions microvasculaires et la perte du greffon.

Mais chez 50 % des greffons présentant des lésions d'inflammation microvasculaire de rejet chronique et la présence de cellules NK, les DSA ne sont pas détectés.

L'hypothèse soulevée par Olivier Thauat et son équipe est la non reconnaissance du soi (« le soi manquant ») par les cellules NK (par opposition à la reconnaissance du non soi par les allo anticorps). En effet les activités des cellules NK sont modulées par des récepteurs activateurs et inhibiteurs. Vis-à-vis de nos propres cellules (le soi) l'activité NK est inhibée par la reconnaissance de nos propres antigènes HLA de classe I. Par contre, dans un greffon allogénique, en l'absence d'identités des antigènes HLA de classe I entre donneur et receveur, cette activité n'est plus inhibée (absence de reconnaissance du soi) et les cellules NK peuvent agresser l'endothélium du receveur.

Ce nouveau mécanisme de rejet chronique, impliquant l'immunité innée et non plus l'immunité adaptative, ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques car l'activation cellulaire semble impliquer mTor et pourrait donc être sensible aux inhibiteurs de mTor comme la rapamycine.

Les traitements immunosuppresseurs actuels ont démontré leur efficacité mais aussi leurs limites

Ils ont été conçus pour prévenir la survenue de rejets cellulaires aigus par les lymphocytes T. Ils associent un anti-calcineurine (généralement le Prograf) à un anti-prolifératif (Cellcept ou Certican) et des corticoïdes. La qualité des résultats obtenus (très bonne efficacité pour prévenir le rejet aigu, demi-vie supérieure à 15 ans en transplantation rénale) explique en grande partie l'échec des nouvelles molécules testées ces 20 dernières années. Ces molécules, ayant échoué à donner des meilleurs résultats ou présentant des effets secondaires inacceptables, ont été abandonnées ou redirigées vers d'autres indications thérapeutiques. Il en est ainsi des inhibiteurs de Janus Kinases utilisées dans les maladies rhumatismales, du FTY 720 qui séquestre les lymphocytes activés dans les ganglions utilisé dans la sclérose en plaques, du FK 778, des anti-CD-40...

Néanmoins, contrastant avec ces grands progrès dans les premières années, la survie à long terme a peu progressé au cours des deux dernières décennies car ces traitements sont relativement inefficaces pour prévenir la survenue du rejet chronique du le plus souvent à l'apparition d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur (DSA). Ceci souligne la nécessité d'utiliser de nouveaux immunosuppresseurs visant à bloquer la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B et les plasmocytes. Il en est ainsi des anti-IL-6, des anti-CD38 dirigés contre les plasmocytes dont les premiers résultats semblent encourageants et dont la place reste à préciser. Il en est ainsi aussi des IdeS, enzymes détruisant les igG et des anti-complément.

D'autre par le blocage des molécules de co-stimulation B7 (CD 80 et CD 86)/CD 28, éléments clés dans la coopération entre T folliculaires Helper et lymphocytes B aboutissant à la production d'anticorps, semble diminuer la production de DSA, comme le montrent les résultats à long terme de l'étude Bénéfit avec le Bélatacept. Il pourrait en être ainsi de l'utilisation d'un anti-CD 28 antagoniste qui a l'avantage de ne bloquer que les récepteurs activateurs.

Enfin la mise en évidence de nouveaux mécanismes de rejet chronique comme la non reconnaissance du soi par les NK qui s'activent par une voie dépendant de mTor et de nouveaux mécanismes de l'alloactivation dans le greffon par le cellules dendritiques du receveur ayant capté les antigènes HLA du donneur (par exemple par l'intermédiaire d'exosomes) ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.