

Nouveaux immunosuppresseurs en transplantation rénale

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique parvenue au stade terminal. Les traitements immunosuppresseurs ont permis une amélioration notable des résultats obtenus pour l'efficacité et la tolérance. De nouveaux traitements sont en développement pour cibler de nouvelles voies de la réponse immunitaire ou améliorer le profil de tolérance.

Mots-clés :

Transplantation rénale,
Immunosuppresseurs

Éric Thervet, service de Néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Les nouveaux traitements immunosuppresseurs

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique parvenue au stade terminal. Elle améliore la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie. Les progrès considérables réalisés au cours des 20 dernières années sont dus à l'effet combiné d'une diminution très significative de l'incidence des rejets aigus, témoin de l'efficacité de l'immunosuppression et d'une meilleure prévention des complications infectieuses, qui témoignent de la puissance de ces traitements. À l'heure actuelle, dans la plupart des équipes, la survie des patients à un an excède 95 % et celle des greffons se situe entre 90 et 95 %. Les enjeux actuels des nouveaux traitements immunosuppresseurs, induction de tolérance mise à part, sont multiples. Les principales pistes sont l'utilisation de nouvelles cibles de la réaction allo-immune et la diminution de certains événements indésirables, en particulier la néphrotoxicité des traitements. Une autre piste est celle

des molécules actives sur la réponse humorale dont la place est de plus en plus reconnue (1).

La réponse allo-immune

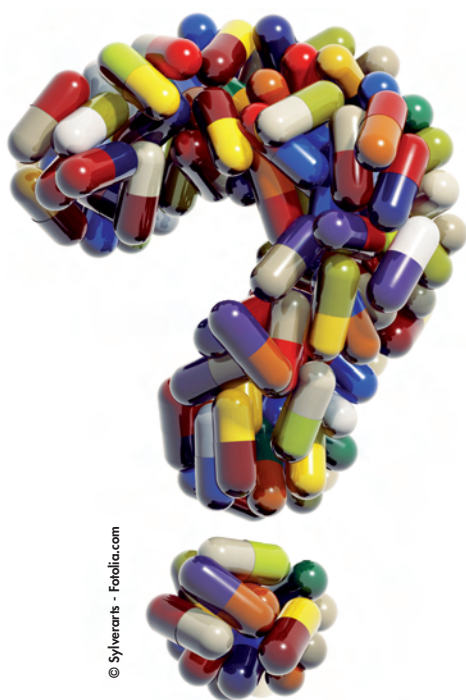
Il convient tout d'abord de rappeler quelques notions puisque ce sont ces mécanismes qui vont expliquer l'action des traitements immunosuppresseurs utilisés (Fig. 1).

Succinctement, l'activation complète d'un lymphocyte T naïf requiert plusieurs signaux.

- **Le premier signal** est secondaire à la reconnaissance d'un déterminant antigénique, les molécules HLA par exemple, par le récepteur de l'antigène du lymphocyte T (TCR). Ce premier signal est transmis par la molécule CD3, couplée à des protéines tyrosine kinases, qui le relaient par trois voies de signalisation. Il s'agit de celles des MAP-kinases, de celles dépendantes du couple calcium-calci-neurine et enfin de celles impliquant la protéine kinase C thêta, qui activent des facteurs de transcription. Ces derniers conduisent à l'expression de CD154 (CD40 ligand), mais aussi de l'interleukine 2 et de la chaîne alpha (CD25) de son récepteur.
- **Le second signal** est délivré par l'engagement de la molécule de co-signal CD28 sur le lymphocyte. Ce co-signal renforce le signal transmis par le TCR. Son absence ne permet pas au lymphocyte de s'activer totalement et celui-ci devient anergique.
- **Le troisième signal** est induit par la fixation de cytokines sur leurs récepteurs, et en particulier l'interleukine 2 (IL-2), et conduit à la prolifération cellulaire, à l'expression de gènes anti-apoptotiques, et à la production de cytokines et de chémokines. Trois voies principales de signalisation sont décrites en aval du récepteur de l'IL-2. Une voie MAP-kinase, une voie initiée par la Janus kinase 3 (JAK3), et une voie en aval de la phosphoinositide-3-kinase (PI-3K), impliquant mTOR. La prolifération cellulaire, parfois assimilée à un quatrième signal, requiert la synthèse de nucléotides purines et pyrimidines.

Nouvel immunosuppresseur bloquant le second signal

Le bélatcept est une protéine de fusion, associant la molécule CTLA-4 avec le fragment Fc d'une IgG. Son mode



d'action est double. D'une part, cette protéine entre en compétition avec la molécule de co-signal CD28 des lymphocytes, bloquant ainsi le second signal. D'autre part, elle délivre un signal immunosuppresseur aux cellules présentatrices d'antigène, notamment par l'induction de l'enzyme indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO). Il y a plusieurs avantages théoriques à bloquer l'axe de co-signal CD40-CD40L. Ceci devrait diminuer l'activation des cellules présentatrices d'antigènes, et avoir un effet sur l'immunisation humorale, car cet axe est important pour la collaboration entre lymphocytes T et B. Deux études de phase III ont montré une supériorité d'un traitement par bélatacept par rapport à un traitement par cyclosporine dans la période initiale après la transplantation rénale en terme de fonction rénale chez les receveurs d'un greffon provenant d'un donneur optimal ou non.

Très récemment, le suivi après trois ans de l'une de ces études a été rapporté (2). Dans cette étude, les patients étaient randomisés pour recevoir soit un traitement par bélatacept à plus ou moins forte dose, soit de la cyclosporine (Fig. 2). Pour le suivi, 471/666 patients ont pu rester sous traitement. La survie des patients a été égale respectivement à 92 %, 92 % et 89 %. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé était en moyenne supérieure de 21 ml/min/1,73m² dans les groupes bélatacept en comparaison avec la cyclosporine, avec une amélioration de la fonction dans les groupes bélatacept et une détérioration dans le groupe cyclosporine (respectivement +1 ml/min/1,73m²/an versus +1,2 ml/min/1,73m²/an et -2,0 ml/min/1,73m²/an). Il n'a pas été noté d'augmentation du risque de rejet aigu et surtout pas de nouveau cas de syndrome lymphoprolifératif alors qu'il s'agissait d'une inquiétude initiale.

Le bélatacept vient d'obtenir son AMM aux États-Unis et en Europe. De nombreuses questions restent à explorer quant à son utilisation pratique, son association avec les inhibiteurs de mTOR, etc.

Nouvel immunosuppresseur ciblant le troisième signal

Des inhibiteurs du troisième signal sont à l'étude. Le tofacitinib CP-690550 (anciennement tasocitinib) est un inhibiteur de JAK3 bloquant la phosphorylation de STAT (3). De nombreux récepteurs de cytokine utilisent la voie de signalisation JAK1/3 : IL-2, 4, 7, 9, 15, 21, etc. Ainsi, le blocage de JAK3 agit sur la fonction des lymphocytes B et T, des cellules NK et des mastocytes. Ce nouveau mode d'action est susceptible d'apporter une alternative à l'utilisation des anti-calcaïneurines dont la toxicité chronique pose problème.

Les résultats à un an de l'étude tasocitinib ont été présentés. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase IIB randomisée en comparaison avec la cyclosporine. Les patients ont été randomisés en trois bras :

- un bras cyclosporine ;
- un bras tasocitinib 15 mg x 2/j jusqu'à M6 et 10 mg x 2/j jusqu'à M12 ;
- un bras tasocitinib 15 mg x 2/j jusqu'à M3 et 10 mg x 2/j par la suite.

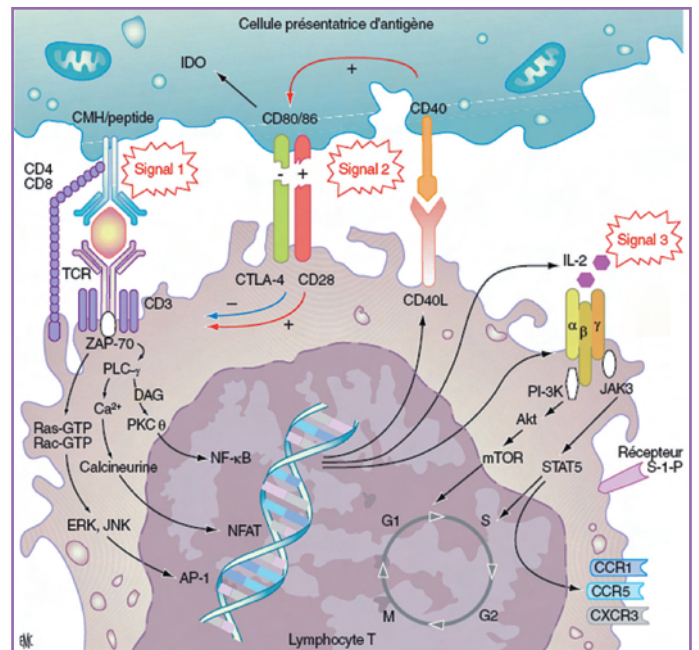


Figure 1 - Voie de l'activation lymphocytaire (1).

La survie des patients (95 à 97 %) et des greffons (94 à 99 %) à un an était excellente et identique dans les trois bras. Le nombre de rejets prouvés par biopsie à 6 mois était non significativement différent dans les trois bras (CsA : 17,7 % ; tasocitinib 15 mg 6 mois : 12,4 % ; tasocitinib 15 mg 3 mois : 9,55 %). La fonction rénale à un an était meilleure dans les groupes tasocitinib (CsA : 53,9 ml/mn ; tasocitinib 15 mg 6 mois : 64,6 ml/mn [p = 0,01] ; tasocitinib 15 mg 3 mois : 64,7 ml/mn [p = 0,01]). Les biopsies systématiques à un an montraient aussi significativement moins de lésions de néphropathie chronique dans les groupes tasocitinib (25 %) en comparaison à la cyclosporine (40 %). Le profil de tolérance du tofacitinib est moyen avec près de 50 % d'arrêt de traitement. Les effets secondaires sont essentiellement infectieux, en particulier des infections à cytomégalovirus (CMV) dans le bras tofacitinib le plus dosé. Trois lymphomes ont été observés durant la période d'un an, tous dans des bras tofacitinib. Une étude complémentaire a pu montrer que tous les patients porteurs de lymphomes étaient surdosés en tofacitinib. On note par ailleurs une tendance à l'anémie et une neutropénie chez les sujets sous tofacitinib. Une meilleure approche fondée sur le suivi des taux sanguins devrait permettre de mieux moduler l'immunosuppression chez les patients sous tasocitinib.

Nouvel agent agissant sur les lymphocytes B : inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité *chymotrypsine-like* du protéasome 26S des cellules de mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui

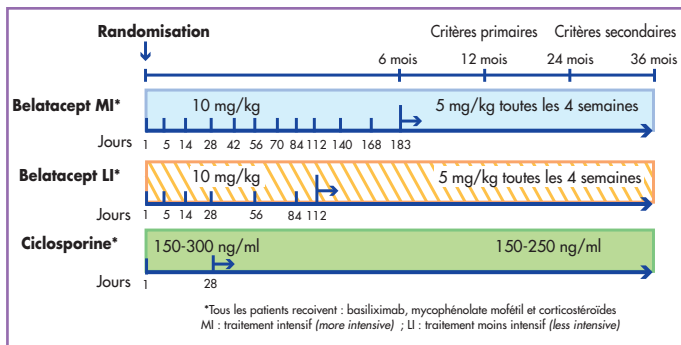


Figure 2 - Schéma thérapeutique de l'administration de belatacept dans le cadre des études BENEFIT et BENEFIT EXT (2).

dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule.

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome très actif dans le traitement du myélome, et donc sur les plasmocytes qui produisent les anticorps.

Des études pilotes aux résultats contradictoires ont été rapportées quant à son efficacité dans le domaine de l'allotransplantation et des rejets aigus d'origine humorale (4).

Une étude collaborative multicentrique non randomisée et sans groupe contrôle a débuté aux États-Unis. Le schéma thérapeutique comprend des plasmaphèreses, une injection d'anticorps monoclonal anti-CD20 et du bortézomib, administré dans un cycle de 4 injections à la dose de 1,3 mg/m².

Dans cette étude, sur environ 100 épisodes de rejet aigu, globalement, la réponse au traitement a été bonne avec des survies du greffon de l'ordre de 80 % en cas de rejets précoces et de 70 % pour les plus tardifs. Ces résultats cependant ne paraissent pas supérieurs aux autres protocoles actuellement en cours et associant plasmaphèrese, IVIg et rituximab. D'autres études sont actuellement en cours pour trouver la place de ce traitement dans le cadre de la transplantation.

Agent bloquant du complément

La place du complément dans les mécanismes effecteurs en transplantation rénale est de plus en plus reconnue. Par exemple, le complexe d'attaque membranaire joue un rôle majeur

dans les lésions induites par la récurrence d'un syndrome hémolytique et urémique, et dans les rejets d'origine humorale, qu'ils soient aigus ou chroniques.

Un nouveau traitement est actuellement disponible, l'éculizumab, qui se lie à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la fraction terminale du complément. L'éculizumab est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés ; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

L'éculizumab est un anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG2/4k qui agit comme inhibiteur de la fraction terminale du complément. Il se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et empêchant la formation du complexe C5b-9. Il restaure ainsi la régulation de la fraction terminale du complément dans le sang. Il a été développé et a reçu une AMM pour les patients présentant une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

L'administration d'éculizumab conduit à une réduction rapide et durable de l'activité de la fraction terminale du complément et à une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément. Durant les rejets aigus humoraux sévères, les anticorps anti-HLA spécifiques du donneur se fixent sur l'endothélium de l'organe du donneur et induisent la cascade de la voie classique du complément en se fixant de la protéine de C1q ; il en résulte la formation du complexe d'attaque membranaire et finalement la lyse cellulaire et la mort cellulaire (5). Il en est de même en cas de récurrences de syndrome hémolytique et urémique atypique. Actuellement, plusieurs études sont en cours afin d'explorer plus complètement le potentiel de cet anticorps.

Conclusion

De nombreuses pistes sont actuellement en cours d'évaluation dans le domaine de la transplantation. Certaines molécules viennent d'obtenir leur AMM, d'autres, qui sont déjà utilisées dans d'autres domaines, font l'objet d'étude pour démontrer leur efficacité dans cette nouvelle indication. D'autres, enfin, sont dans des phases plus précoces de leur développement.

Il est également probable que de nouvelles molécules ou approches, telles que celles fondées sur l'ARN interférence vont aussi être explorées. Enfin, les grandes pistes d'un plus lointain avenir sont l'induction de tolérance, la médecine régénérative et l'utilisation des cellules souches. Mais cela dépasse le cadre de cette courte revue puisque les traitements immunosuppresseurs ne seront plus nécessaires... ■

Bibliographie

1. Thervet E, Zuber J, Sberro R, et al. Immunosuppressive treatments : Mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther.* 2011 ; 7(7) : 566-81.
2. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, et al. Three-Year Outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011 Oct 12.
3. Wojciechowski D and Vincenti F. Targeting JAK3 in kidney transplantation : current status and future options. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011 ; 16(6) : 614-9.
4. Sberro-Soussan R, Zuber J et al. Bortezomib as the sole postrenal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transplant.* 2010 ; 10(3) : 681-6.
5. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009 ; 9(1) : 231-5.