

Transplantation rénale Quelle place pour les inhibiteurs de mTOR ?

L'un des écueils majeurs des traitements immunosuppresseurs classiques réside dans le fait qu'ils favorisent le développement de cancers chez les sujets transplantés. La découverte des propriétés à la fois antiprolifératives et antitumorales de la rapamycine (sirolimus) a ouvert une nouvelle voie, apparemment très prometteuse, en matière d'immunosuppression post-transplantation, qui est celle des inhibiteurs de la protéine mTOR. Toutefois, comme le souligne le Pr Christophe Legendre, ces agents sont d'un maniement difficile, de sorte que leur utilisation à plus large échelle passe par une meilleure définition de leurs modalités de mise en œuvre.

L'AUGMENTATION de l'incidence des cancers après greffe rénale (mais aussi après transplantation d'autres organes) en est l'une des principales complications à moyen et long terme et constitue une importante cause de morbidité et de mortalité. Ce risque accru de cancer résulte en partie de l'immunosuppression non spécifique mise en œuvre pour prévenir le rejet du greffon, laquelle favorise la réplication des virus oncogènes. En effet, parmi les tumeurs dont l'incidence est notoirement majorée (risque relatif 15-20 fois supé-

rieur à celui encouru par la population générale) chez les transplantés figurent non seulement les cancers cutanés, le sarcome de Kaposi, dû à l'HHV8, et les lymphomes non hodgkiniens, dont l'EBV est l'un des principaux agents, mais aussi l'adénocarcinome rénal. Cette augmentation du risque de cancer pourrait également être liée à un effet cancérogène propre à des traitements immunosuppresseurs, ainsi qu'à une stimulation de l'angiogenèse.

Diminution du potentiel métastatique. Les études entreprises pour tenter de pallier cet écueil majeur des traitements immunosuppresseurs ont conduit à s'intéresser aux inhibiteurs de la protéine mTOR, dont les deux principaux représentants sont le sirolimus et l'évérolimus, bien connus des cardiologues interventionnels puisque ces médicaments sont utilisés pour l'enrobage de certains stents.

Des travaux sur différents modèles animaux avaient déjà montré que ces molécules possèdent des propriétés antitumorales *in vivo* par blocage de la prolifération des cellules tumorales, augmentation de leur apoptose et diminution de l'angiogenèse, d'où une réduction du potentiel métastatique de ces cellules.

Pour l'heure, les données disponibles chez l'homme proviennent essentiellement d'études dans lesquelles les inhibiteurs de mTOR ont été comparés aux anticalcineurines et qui ont objectivé une

plus faible incidence de cancers chez les sujets traités par les premiers. Toutefois, dans toutes ces études, la réduction du taux de cancers ne constituait qu'un critère de jugement secondaire ; à ce jour, il n'a encore été entrepris aucune étude ayant pour objectif principal d'évaluer ce point.

Les données recueillies à ce jour montrent, par ailleurs, qu'au-delà du bénéfice en termes de réduction de l'incidence des tumeurs, le sirolimus et l'évérolimus n'induisent qu'une amélioration relative modeste de la fonction rénale comparativement aux autres traitements. L'intérêt de cette classe médicamenteuse réside donc dans le fait qu'elle est la première à allier un effet immunosuppresseur et un effet anticancéreux.

Un maniement délicat. De fait, si les inhibiteurs de mTOR sont d'ores et déjà utilisés chez les patients ayant fait l'objet d'une transplantation rénale, leur emploi demeure néanmoins limité en raison de leur profil de tolérance relativement médiocre qui rend leur maniement délicat. Outre le fait que leur action antiproliférative perturbe le processus de cicatrisation postopératoire, ces médicaments sont grevés d'effets indésirables à type de dyslipidémie, d'aphtes, d'éruptions cutanées et de toxicité pulmonaire, auxquels s'ajoutent les altérations hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie) communes à tous les immunosuppresseurs. Cela fait donc plusieurs années

que l'on tente de déterminer quelle serait la meilleure façon d'utiliser ces médicaments. A l'heure actuelle, ils sont généralement associés à de faibles doses de corticoïdes et à un inhibiteur de l'inosine-monophosphate déshydrogénase (IMPDH), mycophénolate mofétil (Cellcept) ou acide mycophénolique (Myfortic).

Vers une utilisation en seconde intention. La tendance qui semble se dégager consisterait à utiliser les traitements immunosuppresseurs conventionnels pendant quelques mois, puis à prendre le relais par un inhibiteur de mTOR une fois franchie la

phase initiale de la transplantation (cela en raison, notamment, des problèmes de cicatrisation postopératoire). En outre, le relais secondaire par ce type de médicament ne serait peut-être pas proposé à tous les patients, mais uniquement à ceux d'ores et déjà exposés à un risque accru de cancer, tels que les sujets âgés, les patients ayant des antécédents de cancer ou les personnes très exposées au soleil de par leur métier.

> Dr BERNARD OLLIVIER

D'après un entretien avec le Pr Christophe Legendre, service de transplantation rénale adulte, hôpital Necker - Enfants-Malades, Paris.

De Rapa Nui à la rapamycine

Les inhibiteurs de mTOR sont des macrolides issus d'un micro-organisme tellurique, *Streptomyces hygroscopicus*, découvert en 1973 lors de prélèvements de sol effectués sur l'île de Pâques (*Rapa Nui* en polynésien, d'où le nom de rapamycine primitivement donné au sirolimus).

Le mécanisme d'action de la rapamycine a été élucidé dans les années 1980-1990 pour aboutir à une première utilisation en transplantation rénale chez l'homme en 1991. On a, en effet, découvert que cet antibiotique inhibe spécifiquement une sérine-thréonine kinase cytoplasmique à laquelle il a été donné le nom de mTOR (pour Mammalian Target of Rapamycin [cible de la rapamycine chez les mammifères]).

Lorsqu'elle est activée, mTOR induit

la phosphorylation de deux acides aminés et la protéolyse de p27, une protéine frénatrice du cycle cellulaire, ce qui permet la progression de ce dernier de la phase G1 à la phase S. L'activation de mTOR aboutit donc à une prolifération cellulaire. En inhibant cette protéine, le sirolimus et l'évérolimus interrompent la transduction des signaux mitogènes en bloquant les cyclines nécessaires au passage de la phase G1 à la phase S. En transplantation, les inhibiteurs de mTOR ont un effet intéressant non seulement sur le plan immunologique dans la mesure où ils bloquent la prolifération des cellules T, mais aussi sur le plan vasculaire, car ils diminuent la prolifération des cellules musculaires lisses et endothéliales au niveau des vaisseaux.

Les anticalcineurines après une greffe Quand et comment limiter la néphrotoxicité

La néphrotoxicité des anticalcineurines a conduit à des essais de réduction, voire de sevrage, chez des patients présentant une toxicité rénale chronique authentifiée par une biopsie, ou, de façon préventive, chez des patients stables.

SI LES anticalcineurines, ciclosporine et tacrolimus, restent le pilier de l'immunosuppression après greffe, leur néphrotoxicité à plus ou moins long terme expose les patients au risque de développement d'une insuffisance rénale. Ainsi, de 5 à 10 % des patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque nécessitent une dialyse. Dans le cadre de la transplantation rénale, il est difficile de différencier un rejet chronique de la néphrotoxicité du traitement immunosuppresseur, mais des études histologiques ont montré que, dix ans après une greffe de rein, tous les patients présentent des lésions signant la toxicité de ces médicaments. D'où l'idée de diminuer leur utilisation, d'autant que, depuis une dizaine d'années, on dispose de nouvelles molécules non néphrotoxiques. C'est le cas des antimétabolites, notamment le mycophénolate mofétil, et des inhibiteurs de la protéine mTOR, la rapamycine et l'évérolimus. La difficulté, explique le Dr Marc Hazzan, tient bien entendu au risque d'accélérer et

d'aggraver un rejet chronique en diminuant l'immunosuppression. Plusieurs études ont été mises en œuvre pour évaluer les possibilités de réduire, voire d'arrêter, les inhibiteurs de la calcineurine. Deux situations doivent être distinguées, selon que la toxicité rénale du traitement est avérée, il s'agit alors d'une prise en charge curative, ou que l'on veut agir en amont pour prévenir le développement de cette toxicité, explique le Dr Hazzan.

En cas de néphrotoxicité avérée. Dans le premier cas, une biopsie du greffon peut être réalisée pour apporter la preuve histologique du rôle du médicament dans la dégradation de la fonction rénale. Plusieurs essais avaient montré que, sous mycophénolate, la diminution des doses d'inhibiteurs de la calcineurine de 50 % environ a un impact positif et rapide sur la fonction rénale. L'étude REFERENCE, coordonnée par le Pr Michèle Kessler (1), réalisée chez des patients ayant bénéficié d'une greffe rénale et présentant une dysfonction chronique du greffon, a confirmé le bénéfice à plus long terme de cette attitude, l'amélioration rapide de la fonction rénale se maintenant pendant au moins cinq ans avec un risque de rejet très faible. La minimisation des anticalcineurines est d'autant plus efficace qu'elle est débu-

tée, dans les six premières années de greffe, en l'absence de protéinurie et en présence d'une clairance de la créatinine supérieure à 45 ml/min.

Chez des patients stables : réduire les doses... On peut aussi envisager une attitude préventive, c'est-à-dire diminuer les doses d'anticalcineurine de façon programmée chez des patients stables. L'étude DICAM, coordonnée par le Dr Isabelle Etienne (Rouen), a comparé, chez des patients stables greffés un an auparavant et traités par mycophénolate, la diminution de moitié de la posologie de ciclosporine au maintien des doses initiales (2). A 24 mois, les auteurs ont observé une amélioration significative de la fonction rénale des patients du premier groupe comparativement aux sujets recevant la dose pleine d'anticalcineurine.

...ou tenter le sevrage. L'arrêt complet de l'anticalcineurine a été évalué dans une étude chez des patients stables, qui, après trois mois de trithérapie par corticoïdes, ciclosporine et mycophénolate, ont eu une biopsie (3). En l'absence de rejet infraclinique, ils ont été randomisés en deux groupes : la ciclosporine a été arrêtée dans le premier et le mycophénolate dans le second. A

12 mois, les auteurs ont observé plus de rejets chez les patients du premier groupe, sevrés d'anticalcineurine (18,5 %), que chez ceux qui ont arrêté le mycophénolate (5,5 %), mais la fonction rénale de ces derniers est restée meilleure. Les résultats à deux ans montrent que le bénéfice de l'arrêt de la ciclosporine se maintient.

Les biopsies réalisées à 12 mois dans le groupe mycophénolate révèlent cependant la présence de dépôts de C4d, produit de dégradation de la fraction du complément, qui pourrait être considérée comme un marqueur d'activité immunitaire humorale signant le risque d'apparition à plus ou moins long terme d'un rejet chronique (4). Le suivi de ces patients devrait permettre de valider ce marqueur qui pourrait guider le maintien ou non de la ciclosporine. Une étude est également en cours pour évaluer la présence d'autre marqueur de rejet chronique, tels que les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur, dans cette cohorte.

Sans inhibiteur de la calcineurine ? Un essai, dont les résultats à 6 mois ont été présentés en 2005 (5), est allé plus loin en excluant les inhibiteurs de la calcineurine du traitement immunosuppresseur immédiat. Ils ont reçu en plus du mycophénolate et des corticoïdes un anticorps monoclo-

nal, le belatacept, protéine de fusion d'une immunoglobuline et du CTLA4, qui bloque les signaux d'activation CD80 et CD86 indispensables pour délivrer le deuxième signal d'activation des lymphocytes T, le premier étant la reconnaissance de l'antigène par le récepteur T. Après induction par le basiliximab, les patients, sous mycophénolate et corticoïdes, ont été répartis en trois groupes : le bras témoin a reçu la ciclosporine, le deuxième un traitement par une perfusion mensuelle de belatacept, le troisième un traitement intensif par ce même anticorps monoclonal. Le taux de rejet a été comparable dans les trois groupes, entre 6 et 8 % à 6 mois, mais la fonction rénale était significativement meilleure sous belatacept que sous ciclosporine. Les résultats à plus long terme de cet essai n'ont cependant toujours pas été publiés, note le Dr Hazzan.

> Dr MARINE JORAS

D'après un entretien avec le Dr Marc Hazzan, pôle de néphrologie, CHRU de Lille.

(1) Frimat L et al. *Am J Transplant* 2006; 6:2725-34.

(2) Etienne I et al. *Am J Transplant* 2007; 7: s207.

(3) Hazzan M et al. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2509-16.

(4) Hazzan M et al. *Transplantation* 2006;82:657-62.

(5) Vincenti , et al. *N Engl J Med* 2005;353:870-81.