



## Le rejet pulmonaire fascine un jeune chercheur qui remporte le Prix Jacqueline Bernheim 2014

**Stijn Verleden (KULeuven) est l’auteur d’un ouvrage ‘Facteurs de risque et phénotypes de rejet chronique après transplantation pulmonaire’ qui vient tout récemment de remporter le Prix Jacqueline Bernheim, décerné par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. Il tente ici d’en brosse le contenu en termes simples et d’expliquer les effets favorables attendus de ses travaux pour les patients souffrant de rejet après une transplantation pulmonaire, une affection sévère qui connaît, hélas souvent, une issue fatale très rapide.**

### **OC. Avant de rentrer dans les détails de vos recherches, pourriez-vous nous brosse un aperçu général de la transplantation pulmonaire?**

Pour certains patients à un stade avancé de leur affection (emphysème, IPF (fibrose pulmonaire interstitielle), mucoviscidose...), la transplantation pulmonaire constitue l’ultime recours. Il y a chaque année dans le monde 3.800 transplantations pulmonaires. A Louvain, nous en réalisons une soixantaine par an et figurons ainsi parmi les principaux centres de transplantation en Europe. Ce n’est pas rien pour un petit pays comme le nôtre.

Comparé aux patients transplantés d’autres organes, les transplantés pulmonaires ont actuellement une survie qui demeure inférieure. C’est très grave pour nos patients, mais d’un point de vue scientifique c’est d’autant plus intéressant. L’un des éléments en cause semble être le développement d’un rejet de l’organe reçu: 50% de nos patients développent un rejet endéans les cinq ans qui suivent la transplantation, ce qui indique l’ampleur du problème. Ce rejet fait que les patients tombent à nouveau malades, car leur fonction pulmonaire diminue. Les anglophones appellent cela ‘back to the beginning’ (‘retour à la case

départ’) soit le retour au stade terminal de l’affection pulmonaire. Pendant plusieurs années, ces patients se sont sentis bien, ils ont gagné en qualité de vie. Mais nous voulons aller plus loin, contrer et traiter le rejet, faire de la prévention, rechercher les facteurs de risque et bien entendu aussi son mécanisme intime.

### **OC. Pourriez-vous illustrer cela à l’aide de vos propres travaux ?**

Dans la première partie de mon travail, j’ai notamment examiné le PM10 et j’ai démontré que la pollution de l’air – surtout les pics de particules fines (car le PM10, c’est de la poussière fine) – favorisent le rejet chez nos patients. Il faudrait s’intéresser de plus près à l’éradication des particules fines dans l’air ambiant car leur nocivité est même perceptible dans une aussi petite population de patients que la nôtre. Trois jours après la survenue de pics de particules fines, nous avons observé un accroissement du nombre de personnes en phase aiguë de rejet. Elles se plaignent, produisent notamment des glaires et entrent en observation à l’hôpital.

Il n’y a cependant pas que les particules fines qui en sont la cause, c’est un problème est multifactoriel. Nos patients sont sous traitement chronique et cela favorise grandement les infections. Quand une personne comme vous et moi attrape une infection pulmonaire, c’est grave, mais quand l’un de nos patients est atteint, cela peut lui coûter la vie. Une infection peut également favoriser le développement d’un rejet. Les infections et les particules fines sont un réel problème. Les poumons sont en contact direct avec l’environnement. On respire constamment des bactéries. Pour une personne sous médication chronique, cela peut être le début d’une réponse immunitaire de taille qui rend le patient à nouveau gravement malade.

### **OC. Pourriez-vous choisir quelques points précis de votre thèse de doctorat et les expliquer à nos lecteurs ?**

Nous nous intéressons principalement à l'immunologie sous-jacente, très importante pour nos patients, en particulier, au rôle d'un globule blanc, appelé *neutrophile*. Les neutrophiles prédisent la réponse du patient à la thérapie. Certains patients ont trop de neutrophiles dans leurs poumons. Le taux de neutrophiles normal est de trois à cinq pour cent au niveau des voies aériennes, mais chez nos patients, il atteint quinze à nonante-cinq pour cent. Un nombre excessif de neutrophiles porte en soi atteinte aux voies aériennes. Dans le cas du rejet, l'inflammation est dérégulée.

L'inflammation en général est très favorable pour une personne en bonne santé comme vous et moi. Elle permet de combattre les bactéries et d'éliminer celles qui n'ont pas leur place. Mais chez des patients sous immunosuppresseurs, certains éléments ne peuvent être combattus avec succès. Lorsque, sous l'effet de certains stimuli (par exemple une infection ou des particules fines), le neutrophile fait son apparition, il sera difficile de l'éliminer. Il aura tendance à se multiplier sans cesse, en obturant les voies aériennes. C'est donc un excès d'inflammation qui aura des conséquences néfastes.

### **OC. Certains patients souffrent d'infections. Pourriez-vous expliquer ce qu'est une infection, et faire le lien avec l'inflammation ?**

L'infection signifie qu'une bactérie, un virus, ou un champignon a réussi à atteindre le poumon et y porte atteinte de façon massive. Le système immunitaire s'y oppose, ce qui s'accompagne le plus souvent d'une inflammation, car c'est la façon qu'utilise le système immunitaire pour tenter d'éliminer ces germes. Il y a donc un lien, mais une inflammation n'implique pas toujours une infection. A l'inverse dès qu'il y a infection, l'inflammation suit généralement.

Notre laboratoire n'est pas spécialisé

dans les infections, mais plutôt dans l'aspect inflammatoire de la maladie. On ne peut pas faire grand-chose contre les infections. Quand vous faites une grippe, il n'y a pas grand chose à faire. On peut se faire vacciner préventivement, c'est la règle pour nos patients, mais la vaccination ne réduit pas à zéro le risque d'infection.

### **OC. Pour vos patients sous immunosuppresseurs, comment agissent les médicaments ?**

Le traitement permet d'atténuer l'action de certains globules blancs. C'est important, car ainsi le corps ne sera pas tenté d'attaquer le poumon transplanté, qui constitue un corps étranger. Une attaque massive du système immunitaire entraînerait immédiatement un rejet de l'organe. Les immunosuppresseurs actuels ont apporté un énorme progrès dans le monde des transplantations.

Lorsqu'un patient a beaucoup de neutrophiles au niveau des voies respiratoires, l'azithromycine peut agir et les faire disparaître. Le patient recouvre alors la santé. Cela signifie qu'il n'y a plus de rejet pour les patients sensibles à l'azithromycine, on peut donc les traiter. Etre "sensible" signifie que le patient réagit au médicament et que la fonction pulmonaire s'améliore. Pour d'autres patients, qui souvent ont beaucoup moins de globules blancs au niveau des voies respiratoires, il n'y a pas de réaction, et nos moyens thérapeutiques sont très limités.

### **OC. Cela signifie qu'il existe au moins deux groupes de patients ?**

Nous avons même des indices de l'existence de trois types de patients, et on en trouvera vraisemblablement d'autres dans le futur. Dans le groupe des patients ne répondant pas à l'azithromycine, il semble y avoir deux types: l'un au pronostic relativement favorable, l'autre au pronostic très mauvais.

Nous en recherchons actuellement la cause. La génétique joue certainement un rôle. Nous examinons également le rôle potentiel des immunosuppres-

seurs, et pensons que la dose administrée à certains patients est trop faible pour éviter le rejet. Il y a probablement de nombreuses autres causes, comme par exemple les infections. Chez certains patients plus sensibles aux champignons, il se pourrait que ceux-ci soient à l'origine du rejet. Ce sont des hypothèses que nous voudrions encore examiner.

### **OC. Quel est le rôle de l'analyse dite 'multi-variée' dans ce contexte ?**

Pour chaque patient, nous introduisons divers paramètres. La population que nous étudions est en effet loin d'être homogène. Les patients atteints de mucoviscidose, une maladie à forte composante génétique, sont absolument différents des fumeurs qui bénéficient d'une transplantation pulmonaire pour tabagisme, un facteur environnemental. Les patients souffrant d'hypertension pulmonaire sont également porteurs d'une anomalie génétique. Nous devons donc prendre en compte les différents aspects individuels de nos patients. Le patient a-t-il subi une transplantation pulmonaire simple ou double? Souffre-t-il d'une maladie sous-jacente? Quel est son âge? A-t-il déjà subi une autre transplantation d'organe (foie ou rein...)? Pour chaque recherche, il faut tenir compte des détails, car ils sont très importants. Les patients transplantés pour cause de mucoviscidose sont plus jeunes. L'âge doit toujours être pris en compte. Nous constatons aussi d'importantes différences entre les groupes. Par exemple les patients atteints de mucoviscidose vivent plus longtemps que les patients transplantés pour cause d'emphysème, ce qui en soi, n'est pas illogique, car ces patients sont plus jeunes. Nous examinons certains éléments dans leur globalité, mais nous tenons aussi compte du profil de chaque patient.

### **OC. En pratique, vous prenez souvent des décisions sur base d'éléments simples, comme l'état général.**



L'importance du charroi international de camions sur nos routes et la forte diésélisation du parc automobile belge sont à l'origine du taux élevé de pollution aux micro-particules dans notre pays.

Je pense que cela a un rapport avec notre niche. Nous sommes si peu nombreux à étudier ce type de maladie, que nous connaissons les limites de nos recherches. Nous sommes pleinement conscients que nous travaillons sur un nombre limité de patients et qu'il est illusoire de pouvoir entreprendre des recherches sur 10.000 patients. Nous savons que quand un chercheur présente une étude sur 300 à 400 patients, cela est déjà très impressionnant. Mais, lorsqu'il y a des sous-analyses, nous devons accepter qu'elles concernent un nombre plus restreint de patients. Notre but n'est pas seulement de brosser un tableau général, mais de nous intéresser de temps à autre aux détails. Notre point de départ se situe souvent au niveau d'une complication. Par exemple, un patient souffre de rejet. Nous essayons alors de prélever des échantillons tissulaires et du liquide de lavage bronchique, parfois même du sang... pour mieux cerner le problème. L'un des points forts de notre laboratoire réside dans le fait que nous récoltons ces éléments depuis 2001. Chaque patient qui doit subir une transplantation signe un document indiquant qu'une partie du tissu prélevé pour le diagnostic servira à la recherche scientifique.

#### **OC. Comment en êtes-vous venu à vous intéresser à la pollution atmosphérique ?**

Dans de très nombreuses affections chroniques, y compris l'accident vasculaire cérébral (AVC) et les crises d'asthme, il y a de forts indices de l'implication de ce facteur. Nous avons eu l'intuition que nos patients, qui sont sous immunosuppresseurs, pouvaient être encore plus sensibles à l'effet de la pollution atmosphérique. Nos recherches se

font en collaboration avec un épidémiologiste très connu spécialisé dans la pollution atmosphérique. Nous avons aussi noté de très nombreux petits points noirs au niveau des poumons de nos patients qui pourraient être dus aux poussières fines inhalées et qui seraient responsables de l'apport massif de neutrophiles. Finalement, tout se tient, ...

#### **OC. Le maire de Paris aurait annoncé l'interdiction prochaine des voitures diesel. Qu'en pensez-vous ?**

Supprimer les voitures diesel n'est pas très réaliste. Mais il faudra faire quelque chose, c'est évident. Lorsqu'on observe la carte de Belgique, il y a un niveau d'alerte rouge pour les particules fines. Nos voisins sont bien plus performants que nous. Je comprends que cela tourmente les gens, surtout lorsqu'il s'agit d'un proche qui décède par exemple d'un AVC suite aux particules fines. Le diesel est beaucoup plus nocif que l'essence normale. Les autorités ont toujours fait la promotion du diesel en baissant son prix. Mais les prix sont en train de s'harmoniser, et peut-être qu'à terme le diesel deviendra plus cher !

#### **OC. Vous évoquez les phénotypes. Qu'est-ce au juste ?**

Un phénotype n'est rien d'autre que la présentation clinique définie d'un patient. Il va permettre d'établir un pronostic.

#### **OC. Qu'est-ce que le pronostic ?**

C'est l'avenir du patient, dans le cas présent, la survie du patient après diagnostic. C'est bien entendu très important. Combien de temps me reste-t-il à vivre, six mois ou plutôt une dizaine d'années ? Dois-je changer certaines choses ? Prendre un médicament en plus ? En pratique, nos patients sont régulièrement soumis à un scanner du thorax ou une

radiographie des poumons qui nous permettent de déceler d'éventuels changements au niveau des poumons. Parfois même, nous faisons de petites biopsies en guise de contrôle de routine, et voyons de temps à autre des éléments qui correspondent à un certain phénotype. Nous essayons ainsi d'améliorer notre diagnostic.

### **OC. Dans la littérature, on note souvent d'une part le mot 'phénotype', et d'autre part le mot 'génotype'. Pouvez-vous expliciter ces deux notions ?**

Le phénotype, c'est la présentation clinique du patient. Le génotype, c'est son profil génétique. On ne sait pas pour l'instant si un génotype donné mènera à un phénotype de rejet, simplement parce que nous n'avons pas le nombre requis de patients pour nos études.

### **OC. Pourriez-vous nous dire un mot sur les poumons explantés ?**

Une nouvelle transplantation est proposée en dernier recours à certains patients, souvent jeunes, au stade terminal de leur affection. Nous savons que la survie est moindre après une nouvelle transplantation, et que le nombre de donneurs n'est pas infini. Les poumons explantés sont récoltés en salle d'opération et amenés au laboratoire. Nous leur insufflons de l'air sous pression afin de les étudier dans cet état gonflé qui reflète leur état dans le corps du patient. En faisant appel au CT scan (computer-tomographie) nous examinons le nombre, la nature et la localisation des obstructions des voies aériennes. Nous voyons par exemple qu'une voie aérienne se bouche sur un millimètre – donc pratiquement rien – et puis cette voie aérienne redevient perméable, mais l'air ne peut plus y passer. Cela explique pourquoi la fonction pulmonaire de certains de nos patients est si défaillante.

Que se passe-t-il exactement? Les alvéoles pulmonaires sont intactes. En réalité, tout se passe au niveau des voies aériennes, et non au niveau des alvéoles. Mais si l'on sait que soixante

pour cent des voies aériennes sont obturées, on n'a aucune peine à imaginer que les patients se sentent mal. Nous notons toutefois la présence d'ouvertures entre les alvéoles, et la zone qui demeure ventilée s'ouvre. Cela ressemble à de l'emphysème, un phénomène de shunt qui permet aux alvéoles voisines d'être ventilées. Une petite porte s'ouvre et permet le passage de l'air.

### **OC. Vos recherches ne sont pas seulement fondamentales, mais aussi cliniques. Le rôle de la vitamine D semble très important.**

La vitamine D se trouve dans notre alimentation et est activée par le soleil. Elle est transformée au niveau du foie et a une activité importante au niveau des os. En cas d'ostéoporose, la vitamine D fait souvent défaut. Des données récentes indiquent également une activité anti-inflammatoire de la vitamine D. Dans l'emphysème par exemple, le taux sanguin de vitamine D a un effet important sur l'inflammation au niveau des poumons. Cela nous a amené à vérifier l'effet de la vitamine D chez nos patients. Nous avons constaté une déficience chez la moitié d'entre eux. Comment cela se fait-il ? Certains patients sont probablement trop sédentaires. Il s'agit souvent de personnes âgées qui restent la plupart du temps chez elles. Nous avons constaté que les patients ayant un faible taux de vitamine D ont une fonction pulmonaire moindre que ceux ayant un taux normal. Suite à ces constats, nous avons commencé une étude de grande envergure pour vérifier de façon scientifique et rigoureuse l'effet de suppléments de vitamine D. Les données sont attendues pour l'année prochaine. Le suivi des patients durera deux ans; nous sommes déjà à la fin de la première année.

### **OC. Vous vous êtes intéressé également au montelukast, un médicament utilisé pour soigner l'asthme ?**

Certains patients développent un rejet chronique, malgré toutes nos tenta-

tives de l'empêcher. Nous cherchons un moyen de ralentir ce processus, et de préférence de le renverser. Le montelukast a été employé pour la première fois chez des patients présentant une baisse de la fonction pulmonaire dans le cadre d'un rejet du poumon après transplantation de cellules souches et on a constaté une amélioration spectaculaire de la fonction pulmonaire. L'étude de cette littérature nous a permis de tester le montelukast, un médicament par ailleurs très anodin, dans notre population de patients. Nous avons pu confirmer le ralentissement de la baisse de la fonction pulmonaire, mais pas de rétablissement définitif. Cependant tout ralentissement est évidemment bienvenu.

### **OC. Comment évalue-t-on la fonction pulmonaire?**

On fait appel à la spirométrie. Le patient doit expirer un maximum d'air en une seconde. Le spiromètre en mesure la quantité. Cet examen est particulièrement important pour notre population de patients. Lorsque le test est normal, on ne doit pas s'inquiéter pour le moment. Lorsque la fonction pulmonaire baisse de vingt pour cent, cela est considéré comme un rejet. Nous savons alors que nous devons être sur nos gardes. C'est la raison pour laquelle nos patients doivent venir ici tous les trois mois pour mesurer leur fonction pulmonaire.

Cette méthode d'évaluation peu invasive peut paraître simpliste mais c'est ce que nous avons de mieux. Les patients n'ont qu'une chose à faire: souffler. Pas de prélèvements, pas de prises de sang.... Ils ont d'ailleurs tous un appareil à la maison qui leur permet de souffler, sans aide, en principe, chaque jour, matin et soir. Ils peuvent ainsi assurer leur propre suivi, constater des anomalies, et aller à l'hôpital bien à temps. Cependant la plupart arrêtent cette pratique régulière après deux ou trois ans. C'est dommage, car pour nous c'est une façon de savoir comment vont nos patients. Et si la méthode est simple, elle n'est pas simpliste pour autant (sourire).



Par ailleurs nos patients bénéficient d'un suivi très strict. Les premiers mois, ils doivent venir consulter deux à trois fois par semaine, ensuite, tous les trois à quatre mois. Chaque année, ils sont soumis à des examens approfondis : radio des poumons, atteinte osseuse, fonction cardiaque... Tout est vérifié, d'autant plus que ces patients représentent un investissement considérable au niveau des soins de santé. Ils reçoivent beaucoup de médicaments qui sont remboursés. Et nous voulons bien sûr qu'ils se portent bien le plus longtemps possible avec l'organe reçu.

#### **OC. Quels sont les médicaments utilisés actuellement pour éviter l'emballement du système immunitaire ?**

Tous nos patients sont sous triple thérapie. Ils sont chroniquement sous médrol, des corticostéroïdes. On leur donne également deux types d'immunosuppresseurs.

#### **OC. Vous faites aussi un examen de la plèvre ?**

Dans un type de rejet particulier, on constate que la plèvre est très épaisse. Normalement, elle a un à quatre millimètres d'épaisseur. Chez ces patients, elle a de quatre à cinq centimètres. Il s'agit d'un gigantesque épaissement de la plèvre qui peut partiellement expliquer la baisse de la fonction pulmonaire. Nous voulons savoir si la plèvre est capable, d'une façon ou d'une autre, de pénétrer dans l'organe et d'y causer une fibrose. On appelle cela 'scar tissue accumulation'. La fibrose est une réaction qui peut survenir dans n'importe quel organe, souvent suite à un processus inflammatoire. Trop d'inflammation, c'est l'organe qui dit "cela suffit maintenant, je suis exténué, je vais isoler une partie de l'organe, je vais le fibroser". Il s'agit en quelque sorte d'un mécanisme de réparation de l'organe, mais hélas, il y a souvent échec de la manœuvre et la fibrose s'installe en masse...

#### **OC. Pensez-vous à terme pouvoir offrir des solutions pour des maladies comme la mucoviscidose ?**

Je ne le pense pas, nos patients présentent très peu de ressemblances avec cette maladie pulmonaire. Par contre, nos connaissances pourraient avoir des répercussions pour une maladie appelée IPF (fibrose pulmonaire interstitielle). Un bon exemple est l'azithromycine, cet antibiotique dont nous avons parlé. Actuellement, des patients souffrant d'emphysème (BPCO) ou de mucoviscidose reçoivent ce médicament, dont les capacités anti-inflammatoires au niveau du poumon ont été largement confirmées. C'est un bel exemple qui vient du monde de la transplantation pulmonaire. En effet, nous avons fait de très nombreuses recherches sur l'azithromycine pour voir comment elle agit et maintenant elle est utilisée de façon routinière pour presque chaque affection pulmonaire, excepté l'hypertension pulmonaire. Ce qui indique donc que notre petit monde peut avoir son utilité. Grâce à l'azithromycine, les patients souffrant d'emphysème ont moins de poussées, cela a été prouvé scientifiquement. Moins de poussées, donc moins d'hospitalisations, moins de souffrances, etc. C'est beau, non ? Surtout si l'on sait que ce traitement a été optimisé dans le monde de la transplantation pulmonaire!

#### **OC. Conclusion?**

Grâce à cette recherche, nous espérons offrir à nos patients transplantés pulmonaires une survie au moins égale à celle des autres transplantés d'organes et de tissus. Des perspectives bien meilleures pour eux. Si les patients sont moins souvent hospitalisés, ce sera tout bénéfique pour notre système de santé. Voilà notre but, à long terme... ■

Docteur Marc Sertyn  
Journaliste Médical