



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

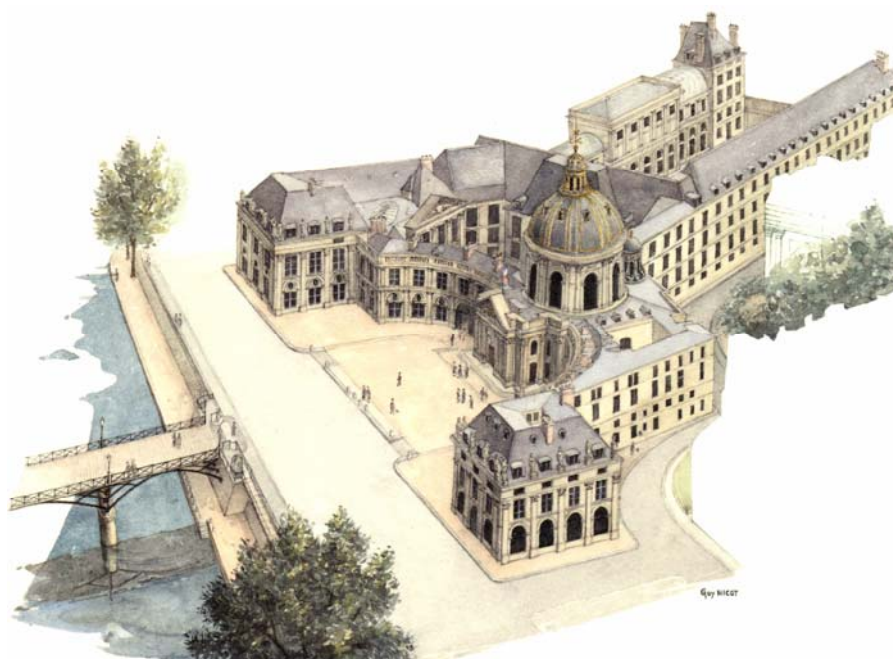
La recherche en transplantation : actualités et perspectives

Mardi 12 février 2008

*Colloque de l'Académie des sciences
organisé avec le soutien de l'Agence de la biomédecine
et en collaboration avec la Fondation greffe de vie*

Comité de parrainage

Jean-François Bach, Alain Carpentier, Pascale Cossart, Jean Dausset,
Anne Fagot-Largeault, Alain Fischer,
de l'Académie des sciences
Christian Cabrol, Académie nationale de médecine
Didier Houssin, Directeur général de la Santé



Comité d'organisation

Jean-François Bach
(Président du comité),
Lionel Badet (Lyon),
Gérard Benoît (Bicêtre),
Christian Cabrol (Paris)
Diego Cantarovich (Nantes),
François Durand (Paris),
Yvon Lebranchu (Tours),
Alain Pavie (Paris),
Georges Mourad
(Montpellier),
Marc Stern (Suresnes),
Eric Thervet (Paris)

Information

Service des Colloques de l'Académie des sciences
fabienne.bonfils@academie-sciences.fr
fax 01 44 41 43 84

Lieu du colloque

Académie des sciences de l'Institut de France
Grande Salle des Séances
23 quai de Conti - 75006 PARIS

PROGRAMME

Mardi 12 février 2008

8h45

Ouverture

Jean Salençon, Vice-Président de l'Académie des sciences
Carine Camby, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine
Jean-Pierre Scotti, Président de la Fondation greffe de vie
Jean-François Bach, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports

9h45

Ethique, don et prélèvement

Modérateur : Gérard Benoît, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

- 9h45 **Introduction**
Gérard Benoît
- 9h55 **Don et prélèvement : éthique de la personne et éthique sociale**
Elisabeth Lepresle, Agence de la biomédecine, Le Kremlin-Bicêtre
- 10h15 *Discutant* : Valérie Gateau, CERSES/UMR8137/CNRS/Paris V
- 10h25 **Le système HLA : rôle et perspective**
Dominique Charron, INSERM U662, CIB-HOG, Hôpital Saint-Louis, Paris
- 10h45 **HLA-G : de la tolérance foeto-maternelle à l'acceptation du greffon**
Nathalie Rouas-Freiss, Institut Universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris
- 10h50 **Ischémie reperfusion**
Thierry Hauet, INSERM U927 et Service de Biochimie, CHU de Poitiers et Faculté de médecine, Poitiers
- 11h10 Pause

11h30

Mécanisme du rejet

Modérateur : Philippe Lang, CHU Henri Mondor, Créteil

- 11h30 **Research in transplantation. Present and future**
Robert Lechler, King's College London
- 12h00 **Réponse alloimmune humorale locale au cours du rejet chronique**
Olivier Thauat, Département de Transplantation et d'Immunologie Clinique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
- 12h20 **Recherche clinique et allo-réactivité humorale**
Christophe Legendre, Hôpital Necker et Université René Descartes, Paris
- 12h40 Déjeuner



14h15

Tolérance

Modérateur : Yvon Lebranchu, CHU de Tours

14h15

Mécanisme et signature moléculaire

Sophie Brouard, ITERT-INSERM U643, CHU Jean-Monnet, Nantes

14h35

Blocage de la costimulation du lymphocyte T et son utilisation en transplantation clinique

Bernard Charpentier, Service de Néphrologie, Dialyse, Transplantation, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Unité INSERM U542, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

14h55

Tolérance immunitaire en transplantation

Lucienne Chatenoud, INSERM U580, Université René Descartes, Paris, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

15h15

Table ronde : virus, infection et cancer

Modérateur : Henri Kreis, Hôpital Necker, Paris

- Didier Samuel, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
- Henri Vié, INSERM U60, Nantes
- Martine Raphael, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

16h

Pause

16h20

Table ronde : pharmacologie, pharmacogénétique,
pharmacogénomique

Modérateur : Michèle Kessler, CHU de Brabois, Nancy

- Pierre Marquet, INSERM U850, Limoges
- Eric Thervet, Hôpital Necker, Paris

16h50

Greffes tissulaires

Modérateur : Georges Mourad, CHU de Montpellier

16h50

Tissus composites

Jean-Michel Dubernard, CHU Edouard Herriot, Lyon

17h10

Îlots de Langerhans

François Pattou, INSERM U859, Lille

17h50

Conclusions et perspectives

Jean-Paul Souillou, CHU Hôtel Dieu, Nantes



RÉSUMÉS

Don et prélèvement : éthique de la personne et éthique sociale

ELISABETH LEPRESLE

Agence de la biomédecine, Le Kremlin-Bicêtre

L'homme, être social et être de langage habite un monde qui le confronte au XX^e siècle, à la nouveauté techno-médicale du don d'organe et de la greffe. Le voici dorénavant placé devant une relation inédite qui le lie à la société par l'intermédiaire de son corps vivant ou mort devenu produit thérapeutique pour autrui. Les lois de bioéthique ordonnent le don et réglementent le prélèvement d'organes et de tissus, elles interpellent le citoyen et la personne. Le donneur vivant relève de la règle du consentement éclairé, et cet aspect, bien que problématique, ne sera pas développé ici.

Le donneur décédé est soumis à la règle du consentement présumé : plus que de savoir s'il peut encore s'agir d'un don dans de telles conditions, plus que de s'inquiéter sur la valeur du don dans une société d'économie de marché, il faut s'interroger sur les présuppositions qui sous-tendent ce nouvel usage du corps, un corps biologique, le corps d'une personne décédée, réduit pour le nommer à l'usage de périphrases. Si l'homme ne rencontre jamais la mort, comme l'affirmait Epicure, les proches d'un défunt ne perçoivent la mort qu'à travers le mort et son corps, apparaître au monde, porteur de culture, d'histoire, pourquoi pas de sacralité, un corps chargé de valeurs symboliques voire de fantasme. Donner est une décision personnelle, intentionnelle, prise librement. Si l'éthique de l'Autre, chère à E. Lévinas, prend le pas sur le renfermement sur soi, si le devenir de mon corps est de peu d'importance après ma mort, est-il pour autant facile de dire « je donne » ? L'homme ne désire-t-il pas être reconnu comme une personne de valeur, généreuse, désintéressée, altruiste ?

M. Mauss a montré que ce qu'il nomme « don », premier mouvement du donner, recevoir et rendre, est aussi un acte collectif, obligatoire car ciment d'un lien social. De quel type est donc ce contrat social qui par les éléments de mon corps biologique va me demander une solidarité gratuite avec un autrui que je ne connaîtrai jamais, qui ne mérite peut-être pas mes organes ? Il ne faut pas oublier que la maladie ne s'inscrit pas dans le seul champ de la médecine, et qu'elle a aussi un statut social, historique ce qui semble aujourd'hui devenu inviolable. Le citoyen estimera peut-être ici que la médecine et la loi exercent un abus de pouvoir, même si l'anonymat et la gratuité des greffons le confortent dans le respect de sa dignité d'homme, si l'Etat reconnaît sa dette en créant des lieux de souvenir.

L'Etat au nom du droit à la santé a le devoir de proposer des greffons aux malades inscrits en liste d'attente : affirmer que nous sommes tous donneurs est un critère de solidarité sociale, d'égalité entre nous. Respectueux de l'autonomie de notre volonté, il définit un espace pour dire non, pour s'opposer au prélèvement d'organe par écrit ou oralement par l'intermédiaire des proches de la personne défunte. Pourquoi n'offre-t-il pas un espace pour s'affirmer en accord avec la loi, un espace pour affirmer sa volonté de donner, sans que nul n'ait besoin d'en être le dépositaire ? Comment donc savoir ce que voulait ce défunt quand il n'avait rien dit ? Pourquoi n'avait-il rien dit ? Parce qu'on ne parle pas de sa mort à venir ? Parce qu'il n'était pas informé des modalités du consentement présumé ? De quel rôle réel les proches se sentent-ils alors investis, et comment la hiérarchie s'organisera-t-elle entre eux ? Ce mort est-il bien mort, n'oublions la formule rituelle du décès qui « paraît réel et constant », et quand bien même la mort est acceptée, revient-il aux proches de donner des arguments permettant l'ouverture du cadavre ? Que disent la culture, les rites religieux sur le respect dû au corps du défunt, et sur la valeur symbolique des organes ?

Antigone n'est-elle pas le porte parole emblématique de ces lois humaines, protectrices du cadavre, qui doivent être placées au dessus des lois de la cité ?

Ce qui nous est demandé en fin de compte, c'est bien de faire société, à partir des éléments d'un corps devenus inutiles pour le défunt et vitaux pour d'autres, mais le corps mort ou vif ne peut être réduit à une utilité et de cela les personnes greffées en sont intimement convaincues.

Le système HLA : rôle et perspective

DOMINIQUE CHARRON

INSERM U662, CIB-HOG, Hôpital Saint-Louis, Paris

Le système HLA est le complexe génétique humain le plus polymorphe dont les applications et l'importance médicale sont majeures au profit d'un nombre considérable de patients (greffes d'organes, greffes de CSH, maladies auto-immunes, transfusion...)

Sa diversité génétique a été déterminante dans la structuration des échanges et les coopérations scientifiques mais aussi médicales au niveau régional, national, européen et mondial. Des politiques de santé publique ont été décidées sur ces données génétiques (règles de répartition des greffons – registres DVM - Banques SC) et celles-ci contraignent et guident désormais l'exécution et l'évolution de ces pratiques.

Les techniques moléculaires de typage HLA sont devenues fiables, contrôlées et accréditées : il y a à ce jour 440 laboratoires accrédités (EFI 200, ASHI 240). Ces accréditations sont reconnues internationalement et exigibles par les organisations européennes et mondiales des greffes (JACIE – Eurodonor...)

Au cours de la dernière décennie a émergé la notion de l'immunogénétique non HLA (HLA, MHC and much more...) ainsi que l'immunopharmacogénétique dont l'exemple le plus récent est celui de l'association HLA B57 et accidents à l'Abacavir.

En outre l'état du système immunitaire et sa réactivité sont aussi des éléments essentiels à prendre en compte (fonction thymique, vieillissement, inflammation...)

Le développement des biothérapies immunitaires doit faire anticiper un fort développement de l'immunopharmacogénétique du système HLA, des autres gènes du CMH et au-delà de l'ensemble de l'immuno génétique.

J'aborderai le rôle du système HLA et au-delà du CMH et de l'immunogénétique en transplantation dans une perspective intégrative et systémique.

Références:

- CHARRON D. IMMUNOGENETICS TODAY: HLA, MHC AND MUCH MORE. CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, 2005, 17:493-497.
- DICKINSON AM, CHARRON D. NON-HLA IMMUNOGENETICS IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, 2005; 17: 517-525
- AZARIAN M, BUSSON M, LEPAGE V, CHARRON D, TOUBERT A, LOISEAU P, PEFFAULT DE LATOURT R, ROCHA V, SOCIE G. DONOR CTLA-4+49 A/G*GG GENOTYPE IS ASSOCIATED WITH CHRONIC GVHD AFTER HLA-IDENTICAL HAEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATIONS. BLOOD, 2007, 110:4623-24.
- LEFAUCHEUR C, NOCHY D, HILL GS, SUBERBIELLE-BOISSEL C, ANTOINE C, CHARRON D, GLOTZ D. DETERMINANTS OF POOR GRAFT OUTCOME IN PATIENTS WITH ANTIBODY-MEDIATED ACUTE REJECTION. AM J TRANSPLANT 2007, APR 7(4):832-841.
- MICELI-RICHARD C, COMETS E, VERSTUYFT C, TAMOUZA R, LOISEAU P, RAVAUD P, KUPPER H, BECQUEMONT L, CHARRON D, MARIETTE X. A SINGLE TUMOR NECROSIS FACTOR HAPLOTYPE INFLUENCES RESPONSES TO ADALIMUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS. ANN RHEUM DIS. 2007, 2 2007 Dec;66(12):1684-5.
- OZAWA M, TERASAKI PI, LEE JH, CASTRO R, ALBERU J, ALONSO C, ALVAREZ I, TOLEDO R, ALVEZ H, MONTERIO M, TEIXEIRA J, CAMPBELL P, CISZEK M, CHARRON D, GAUTREAU C, CHRISTIANSEN F, CONCA R, GOMEZ B, MONTEON F, GROSS-WILDE H, HEINEMANN F, HUMAR I, KAMOUN M, KIMBALL P, KOBAZASHI T, KUPATAWINTU P, LEECH S, LEFOR W, MEHRA N, PANIGRAHI A, NAUMOVA E, NORMAN D, PIAZZA A, POLI F, COLOMBO B, ROY R, SCHONEMANN C, SIRECCO G, TANABE K, ISHIDA H, WAN DEN BERG-LOONEN E, ZEEVI A. 14TH INTERNATIONAL HLA AND IMMUNOGENETICS WORKSHOP: REPORT N THE PROSPECTIVE CHRONIC REJECTION PROJECT. TISSUE ANTIGENS 2007 APR 69 (1):174-9.
- LOISEAU P, BUSSON M, BALERE ML, DORMOY A, BIGNON JD, GAGNE K, GEBUHRER L, DUBOIS V, JOLLET I, BOIS M, PERRIER P, MASSON D, MOINE A, ABSI L, REVIRON D, LEPAGE V, TAMOUZA R, TOUBERT A, MARRY E, CHIR Z, JOUET JP, BLAISE D, CHARRON

D, RAFFOUX C. HLA ASSOCIATION WITH HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION OUTCOME : THE NUMBER OF MISMATCHES AT HLA-A, -B, -C, -DRB1, OR -DBQB1 IS STRONGLY ASSOCIATED WITH OVERALL SURVIVAL. BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT 2007;13(8):965-74.

TAMOZA R, BUSSON M, FORTIER C, HADDAD Y, BRUN M, BOUKOUACI W, BLEUX H, SOCIE G, KRISHNAMOORTHY R, TOUBERT A, GLUCKMAN E, CHARRON D. HOMOZYGOUS STATUS FOR HLA-E*103 CONFERS PROTECTION FROM ACUTE GRAFT VERSUS-HOST-DISEASE AND TRANSPLANT RELATED MORTALITY IN HLA-MATCHED SIBLING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. TRANSPLANTATION, 2006;15;82(11):1436-40.

Ischémie reperfusion

THIERRY HAUET

INSERM U927 et Service de Biochimie
CHU de Poitiers et Faculté de médecine

L'insuffisance rénale aiguë en relation avec l'ischémie et la reperfusion présente encore de nos jours une complication majeure avec un taux de mortalité important. Ce processus concerne les reins natifs et de façon emblématique la transplantation d'organe. Le processus physiopathologique met en jeu un ensemble complexe de phénomènes se traduisant par une réduction de la filtration glomérulaire en partie liée à une vasoconstriction persistante perturbant la régulation du flux sanguin. Parmi les cellules rénales exposées, les cellules endothéliales et les structures épithéliales (en particulier du tubule rénal proximal) sont au premier plan. C'est au niveau de la jonction corticale profonde et medulla externe que les effets de l'ischémie semblent les plus marqués. La transplantation d'organes constitue en soi une situation où l'ischémie reperfusion est incontournable. Au cours de ce processus, plusieurs étapes peuvent être en cause avec la phase de réanimation du donneur et celle du passage à la mort cérébrale, celle du prélèvement et de la conservation, et au moment de la retransplantation et de la reperfusion. Chacune de ces étapes est marquée par des processus physiopathologiques spécifiques qui vont finalement de manière synergique contribuer aux lésions.

Les avancées récentes dans la compréhension de cette pathologie soulignent le rôle prépondérant de la production d'espèces radicalaires (y compris au moment de la conservation), et de l'inflammation probablement responsable de l'aggravation mais surtout de la persistance de cette pathologie. L'ischémie reperfusion est également impliquée dans le lien entre les lésions qu'elle génère et l'immunité innée via la maturation des cellules dendritiques. L'étude moléculaire de l'ischémie reperfusion a mis en évidence certaines voies de signalisation telles que les voies pro- ou antiapoptotiques.

Il faut noter que les moyens de conservation actuellement utilisés sont basés sur l'hypothermie et que les solutions de conservations sont hétérogènes dans leur composition. Globalement les performances de ces solutions n'évitent pas des pourcentages non négligeables de reprise différée de fonction. Les équipes de transplantation sont confrontés à la carence des organes disponibles conduisant à l'utilisation de donneurs limites. La perspective d'utiliser les organes des donneurs à cœur arrêté (ayant subi une ischémie chaude) amène à s'interroger sur la pertinence des moyens de conservation existants.

Plusieurs axes et stratégies de recherche sont à envisager. La caractérisation de la physiopathologie devrait permettre l'amélioration de la prise en charge clinique et thérapeutique de l'ischémie reperfusion. La compréhension des mécanismes d'adaptation physiologique au stress engendré par l'ischémie constitue sans aucun doute une des voies de recherche les plus prometteuses en terme d'applications médicales et de mise au point de moyens de conservation adaptés. La recherche et la validation de moyens d'évaluation de la qualité des organes est également une priorité. Cette évolution pose également la question du choix et de la pertinence des modèles à utiliser.

Research in Transplantation. Present and Future

ROBERT LECHLER

King's College London, Guy's Hospital, London SE1 1UL, UK

Transplantation between non-identical members of the same species elicits an immune response which manifests as graft rejection or persistence. Presentation of foreign antigen to recipient T cells can occur via three non-mutually exclusive routes, the direct, indirect and semi-direct pathways. Allospecific T cells can have effector or regulatory functions and the relative proportions of the two populations activated following alloantigen presentation are two of the factors which determine the clinical outcome. A greater understanding of the mechanisms underlying allorecognition may therefore be fundamental to appreciating how these populations are recruited and could in turn inform novel strategies for immunomodulation. Here, we review the pathways of allorecognition and their potential relevance to the balance between regulatory and effector responses following transplantation.

Réponse alloimmune humorale locale au cours du rejet chronique

OLIVIER THAUNAT

Département de Transplantation et d'Immunologie Clinique
Hôpital Edouard Herriot – Lyon

Le rejet chronique est une des principales causes de perte tardive des greffons en transplantation d'organe et aucun traitement ne permet actuellement d'en contrôler efficacement l'évolution. Améliorer notre compréhension de la physiopathologie du rejet chronique pourrait nous offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques susceptibles de prolonger la survie des greffons.

En utilisant le modèle d'interposition aortique chez le rat, un modèle de rejet chronique vasculaire, nous avons montré que l'infiltrat inflammatoire chronique s'organisait progressivement au sein du greffon rejeté pour constituer un tissu lymphoïde ectopique fonctionnel (organe lymphoïde tertiaire) supportant la synthèse locale d'alloanticorps. Ces résultats expérimentaux, confirmés en clinique par l'analyse de greffons humains (cardiaques, pulmonaires et rénaux) détransplantés pour rejet chronique terminal, suggèrent que l'organe rejeté est à la fois la cible et un des sites d'élaboration de la réponse alloimmune.

Cette réponse alloimmune locale, qui se développe dans un environnement inflammatoire (de "danger" immunologique), pourrait perpétuer le processus de destruction du greffon en empêchant l'extinction de la réponse et en favorisant la rupture de tolérance au constituant du soi observées au cours du rejet chronique.

Des travaux en cours devraient permettre de déterminer si la néogenèse lymphoïde est une cible thérapeutique valable pour prévenir le rejet chronique.

Recherche clinique et alloréactivité humorale

CHRISTOPHE LEGENDRE

Hôpital Necker et Université René Descartes, Paris

L'amélioration des résultats de la transplantation rénale a été considérable au cours des deux dernières décennies. Elle est principalement due à une diminution concomitante de la mortalité précoce d'origine infectieuse et de l'incidence du rejet aigu (surtout cellulaire) grâce à une prophylaxie plus efficace des infections et des rejets.

Parallèlement, le rôle des anticorps « anti-donneur » au sens large du terme a été mieux précisé grâce :

- d'une part, à de nouvelles techniques de dépistage, d'identification de leur spécificité antigénique et de cross-match ce qui a permis de mettre en évidence des anticorps anti HLA et non anti-HLA qui étaient soit méconnus soit inconnus,
- d'autre part, à la disponibilité d'un marqueur histologique fiable de rejet humoral, la fraction C4d du complément.

L'utilisation combinée de traitements destinés à éliminer, moduler ou bloquer les anticorps anti-donneur (échanges plasmatiques, IVIg, rituxumab) a, par ailleurs, totalement modifié les schémas thérapeutiques des patients immunisés en permettant de traiter efficacement le rejet aigu humoral mais également de moduler l'immunisation de patients en attente de transplantation en particulier des patients considérés comme à « haut risque immunologique », c'est-à-dire en première approximation, les patients ayant des anticorps préformés principalement contre les molécules HLA.

Nous aborderons donc dans cette présentation le rôle des différents anticorps anti-donneur connus à l'heure actuelle, leur influence pronostique ainsi que les options thérapeutiques qui s'offrent à nous, actuelles et futures.

Mécanisme et signature moléculaire

SOPHIE BROUARD

ITERT-INSERM U643, CHU Jean Monnet, Nantes

Notre objectif est d'introduire dans la pratique clinique quotidienne le concept de «diagnostic» du risque immunologique de rejet en transplantation afin d'identifier les patients présentant un profil transcriptionnel de tolérance opérationnelle ou de risque de rejet parmi les receveurs dont la fonction du greffon est stable sous immunosuppression. L'intérêt d'une telle recherche est d'aller vers une médecine personnalisée permettant de réduire ou d'adapter le traitement immunosuppresseur de ces patients afin d'en diminuer les effets secondaires ou d'en augmenter la pertinence.

A ce jour, la survie à long terme des allogreffes dépend en effet de l'administration continue de l'association de différents immunosuppresseurs majeurs. Cependant, ces traitements immunosuppresseurs à vie sont associés à des effets secondaires sévères incluant la néphrotoxicité chronique, l'augmentation de la susceptibilité aux infections opportunistes et aux cancers, proportionnels à l'exposition aux drogues immunosuppressives. Cette apparente nécessité d'une immunosuppression continue fait de l'induction de la tolérance aux allogreffes un objectif fondamental de recherche en transplantation. Habituellement, quand les immunosuppresseurs sont interrompus, un rejet aigu ou chronique survient rapidement. Cependant, certains malades peuvent indéfiniment accepter leurs greffes sans aucun traitement immunosuppresseur, démontrant que l'état de tolérance peut exister chez l'homme. Depuis 4 ans, nous avons stockées du matériel de patients spontanément opérationnellement tolérants une greffe rénale. Il s'agit de sujets très rares qui, principalement pour des raisons de non compliance, ont interrompu leur traitement immunosuppresseur et dont la fonction du greffon reste néanmoins normale et inchangée pendant de nombreuses années (Roussey-Kesler, Giral et al. 2006) (Ashton-Chess, Brouard et al. 2006). Nous avons montré que ces sujets ne présentaient pas de déficit immunitaire particulier et étaient capables de répondre de façon sub-normale à une vaccination anti-grippale (Ballet C 2006). Grâce à une série d'expériences réalisées en collaboration avec l'Université de Stanford (Dr. M. Sarwal), nous avons analysé le profil transcriptionnel sanguin de ces patients et mis en évidence une collection de 49 gènes statistiquement associés à l'état de tolérance opérationnelle. Cette signature a été validée puis adaptée à la technique RT-PCR en plaque microfluidique permettant un diagnostic rapide, simple, fiable et applicable à un grand nombre d'individus (Brouard S, Mansfield E et al. 2007).

Nous avons souhaité enrichir ce premier outil de marqueurs permettant la détection précoce du haut risque immunologique de rejet chronique. Parmi les causes de perte du greffon à long terme, le rejet chronique humoral reste le plus difficile à traiter, compte tenu de l'inefficacité des drogues actuelles sur la composante humorale de ce rejet. L'intérêt d'identifier des marqueurs dans ce type de rejet est donc primordial et double puisqu'il pourrait permettre un diagnostic plus précoce et donc prévenir le développement de lésions irréversibles mais également laisse envisager la possibilité d'un traitement efficace. Après confrontation de nos résultats obtenus chez l'homme et dans nos modèles animaux et par une comparaison des résultats déjà obtenus dans la littérature, nous avons retenu un certain nombre de gènes, dont le gène TRIB-1, fortement exprimé dans le rejet chronique humoral uniquement. Ce marqueur est présent dans le greffon et dans le sang des receveurs, chez l'animal et chez l'homme (Ashton-Chess, JASN 2008). Nous avons montré que ce gène était un marqueur des cellules impliquées dans la présentation des antigènes. Ce rôle de TRIB-1 dans le rejet n'a à ce jour jamais été décrit.

Nous souhaitons faire de ces marqueurs sanguins de véritables « aides à la décision thérapeutique » qui pourront à moyen terme remplacer la biopsie dans le suivi des malades à risque, biopsie qui reste aujourd'hui un acte invasif pour le patient et qui « constate » les lésions plutôt que de les prédire.

Blocage de la costimulation du lymphocyte T et son utilisation en transplantation clinique

BERNARD CHARPENTIER

Service de Néphrologie, Dialyse, Transplantation, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Unité INSERM U542, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Les effets non-immunitaires de nombreux immunosuppresseurs couramment utilisés résultent dans une haute incidence, de perte tardive de greffon et de décès de patients. En tant qu'alternative avec grande spécificité immunologique par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels, de nouveaux produits issus des biotechnologies peuvent être utilisés pour bloquer la costimulation T après activation.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo*, en particulier des études pré-clinique sur les primates, se sont focalisées sur le blocage des systèmes B7-CD28, et CD40/CD40L, qui sont capitaux pour l'activation T. Les récents développements d'une molécule de fusion CTLA-Ig et mutée pourraient permettre une application clinique très importante, cette molécule étant en développement clinique au stade de la phase 3.

D'autres systèmes appartenant à la famille du TNF/TNF récepteur peuvent délivrer des signaux négatifs et positifs et sont aussi en phase de développement.

Ces molécules, dénuées de toute néphrotoxicité, pourraient avoir un intérêt clinique important dans la prévention du rejet aigu et du rejet chronique et dans la survie des greffons et des patients.

Tolérance immunitaire en transplantation

LUCIENNE CHATENOUD

INSERM U580, Université René Descartes, Paris, France
Hôpital Necker-Enfants Malades Paris, France

La transplantation d'organe demeure la seule issue thérapeutique pour bon nombre de pathologies conduisant à une perte irréversible de la fonction d'organes vitaux tels que le rein, le cœur, le foie ou le poumon. Au cours des 30 dernières années d'énormes progrès ont été accomplis dans le domaine des traitements immunosuppresseurs ayant pour but de prévenir ou de traiter le rejet d'allogreffe. De nombreux agents biologiques ou chimiques ont ainsi été introduits en clinique qui ciblent de manière sélective des sous-populations lymphocytaires impliquées dans les mécanismes de rejet ou des voies de signalisation intracellulaires qui sont indispensables à l'expression de la fonction de ces cellules. Un problème majeur demeure néanmoins. La grande majorité de ces agents dépriment de manière globale l'immunité et sont donc dépourvus de toute spécificité pour le(s) antigène(s) responsables de la réaction pathogène à savoir, les alloantigènes. C'est ce qui explique premièrement que ces traitements immunosuppresseurs peuvent ne pas être totalement efficaces (force est de constater que les traitements conventionnels actuels qui sont à l'évidence efficaces pour la prévention et le traitement du rejet aigu d'allogreffe sont beaucoup moins performants pour juguler le rejet chronique) et, deuxièmement, que leur efficacité implique une administration chronique qui aboutit malheureusement dans de trop nombreux cas à un état dit de « surimmunosuppression », caractérisé par la fréquence accrue d'infections et de tumeurs qui sont souvent, d'ailleurs, la conséquence d'infections virales non contrôlées.

La seule manière efficace de pallier ce problème serait de pouvoir induire un état de « tolérance immunitaire opérationnelle » c'est-à-dire, l'absence de réponse immunitaire pathogène vis-à-vis des alloantigènes exprimés par le greffon sans affecter la capacité du receveur de réagir de manière efficace contre divers antigènes exogènes, notamment ceux exprimés par les agents infectieux. Notre but ici est de présenter un ensemble d'arguments suggérant que la possibilité d'induire une tolérance immunitaire en transplantation n'est plus un mythe ou une possibilité exclusivement réservée au domaine de la greffe expérimentale mais est en passe de devenir une réalité en clinique grâce à de nouvelles stratégies d'immuno-intervention. Ces stratégies mettent à profit des concepts qui nous viennent de l'immunologie fondamentale et qui font appel, notamment, à la meilleure connaissance que nous avons désormais des mécanismes mis à profit chez tout individu normal pour éviter que le système immunitaire ne se retourne de manière pathogène vis-à-vis des tissus de l'hôte qui l'héberge, en d'autres termes pour éviter la survenue des maladies auto-immunes et donc pour maintenir ce qu'il est convenu d'appeler la « tolérance immunitaire physiologique » ou tolérance au « soi ».

