

GREFFE

Un anticorps
antirejet

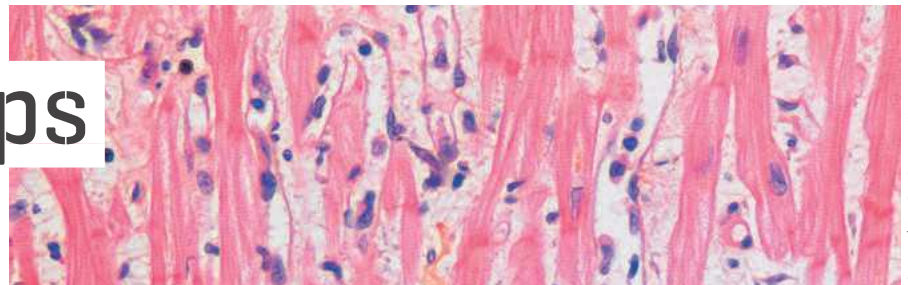
Éduquer le système immunitaire de la personne transplantée afin qu'il supporte le greffon tout en se défendant contre les autres attaques extérieures, c'est le tour de force réalisé par une équipe nantaise. La clé de ce succès ? Un anticorps qui s'attaque exclusivement aux lymphocytes responsables du rejet de la greffe et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD).

Avec une augmentation de 17 % entre 2012 et 2016, le nombre de personnes greffées ne cesse de progresser. Jusqu'à atteindre 5891 transplantations en 2016. Mais la greffe ne résout pas tout pour les patients car il subsiste toujours certains problèmes. Deux des plus importants sont le rejet de la greffe et la GVHD. Ces phénomènes sont tous les deux dus à une réaction des lymphocytes T effecteurs. Dans le premier cas, ce sont les lymphocytes du patient qui attaquent le greffon, considéré comme un corps étranger. À l'inverse, dans la GVHD, les lymphocytes du greffon s'en prennent aux tissus de la personne greffée. Dans tous les cas, le patient est obligé de prendre des médicaments immunosuppresseurs souvent lourds de conséquences (infections, cancers, toxicité rénale...), et surtout inefficaces à long terme. « Le but de la recherche est donc de trouver de nouveaux traitements qui permettent d'amener une tolérance de l'organisme du patient vis-à-vis du greffon tout en préservant son immunité générale », explique

🔴 **Souris humanisées.** Dans ce cadre, souris soumises à une greffe de peau humaine et dont le système immunitaire a également été modifié avec des lymphocytes provenant d'un individu différent du donneur de peau.

Ignacio Anegon, Carole Guillonnet :
unité 1064 Inserm - Université de Nantes, Immunorégulation en transplantation et thérapie génique

📄 E. Picarda, S. Bézie, L. Boucault *et al.* *JCI Insight*, 9 février 2017
doi : 10.1172/jci.insight.90088



© Inserm / Jean-Paul Dung van Huyen

Ignacio Anegon, du Centre de recherche en transplantation et immunologie de Nantes. Une des pistes envisagées actuellement s'appuie sur les lymphocytes T régulateurs (Treg), des cellules qui régulent le bon fonctionnement du système immunitaire en inhibant la prolifération des autres lymphocytes T. L'équipe d'Ignacio Anegon et **Carole Guillonnet** vient de franchir une nouvelle étape dans ce domaine en testant un anticorps qui permet d'éliminer les lymphocytes T effecteurs et d'éduquer les lymphocytes Treg à tolérer le greffon. « Nous avons constaté qu'une molécule, CD45RC, était présente en forte quantité chez les lymphocytes T effecteurs et en bien moindre quantité chez les Treg », poursuit le chercheur. CD45RC pouvait donc constituer une cible pour une thérapie par anticorps. « L'hypothèse était la suivante : si on détruit les cellules qui expriment beaucoup de CD45RC, nous pouvons peut-être empêcher le rejet. Tandis que les cellules Treg qui seraient, elles, épargnées, s'éduqueraient à accepter le greffon », continue Ignacio Anegon. L'équipe a alors traité des rats qui avaient subi une transplantation cardiaque et rejetaient leur greffe avec des anticorps dirigés contre CD45RC, pendant cinq, dix ou vingt jours. À partir de dix jours d'administration, le taux

de survie du greffon est apparu comme « indéfini » : les animaux traités ne présentaient aucun signe de rejet. Mieux encore, leurs défenses immunitaires ont aussi pu s'activer durant, et après, le traitement, contre d'autres molécules étrangères à l'organisme, preuve qu'elles peuvent assurer une défense du receveur contre de potentielles infections. Le même procédé a ensuite été utilisé sur des souris humanisées 🟡 immunodéficientes en situation de GVHD. Là aussi, l'administration de l'anticorps a réussi et les cellules du greffon n'ont pas attaqué les souris receveuses.

Plus intéressant encore, si on transfère à un rongeur en situation de rejet des cellules Treg issues d'animaux ayant accepté les greffes grâce à l'anticorps, cela suffit à inhiber le rejet. Et ce, sans qu'il soit besoin d'administrer des anti-CD45RC. « Nous supposons que les cellules Treg se sont adaptées au greffon, éduquées, et ont ensuite proliféré permettant un effet infini », poursuit Ignacio Anegon. Cela ouvre des perspectives pour ne pas utiliser l'anticorps en permanence par exemple. » L'objectif des chercheurs est désormais de vérifier que l'anticorps ne présente pas d'effets toxiques afin de passer ensuite aux essais cliniques de phase 1.

Agnès Noël



🔵 Greffes cardiaques plus de 120 jours après traitement.

Au milieu, le cœur présente une occlusion de la lumière artérielle due à un épaississement de la média (M), au sein de la paroi artérielle (flèches noires) et une infiltration de leucocytes (flèches blanches). À droite, le vaisseau sanguin est normal, sans infiltration leucocytaire : le résultat semble le même qu'à gauche, où le cœur a été greffé avec des cellules identiques. A = adventice, couche externe de la paroi artérielle

© JCI Insight