



Pr Georges MOURAD

→ LE CHIMERISME : une voie vers l'émancipation des traitements immunosuppresseurs post-transplantation

. PR GEORGES MOURAD - Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation,
Hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier 05

Les transplantateurs ont toujours rêvé du « Graal » (vase sacré) de la transplantation : établir une tolérance immune !

De quoi s'agit-il ? Il s'agit de trouver une procédure qui fasse que le greffon soit bien toléré, à long terme, sans médicament immunosuppresseur, cependant que le système immunitaire du receveur continue à réagir normalement aux autres agents exogènes, comme les agents infectieux (tolérance spécifique). Cette recherche est toujours d'actualité car on constate avec déception que les immunosuppresseurs au long cours, s'ils permettent de réduire l'incidence des rejets aigus, ont des effets secondaires très délétères à long terme : non seulement ils sont toxiques pour les reins, mais ils favorisent le développement de cancers, en particulier ceux induits par des virus. En 2012, les deux grandes causes de mortalité du transplanté sont d'une part les maladies cardio-vasculaires (40 % des cas) et d'autre part les maladies cancéreuses (35% des cas).

Alors que la tolérance est relativement facile à obtenir dans les modèles expérimentaux chez le rat ou la souris, elle s'est révélée extrêmement difficile à établir chez l'homme. Grâce au travail acharné des équipes de Boston (David Sachs et Meygan Sykes) et de Denver (Thomas Starzl) durant les années 1990 et 2000, on a pu établir que l'un des principaux phénomènes permettant d'établir une tolérance spécifique était « le chimérisme mixte », c'est-à-dire la coexistence chez le receveur de deux populations de cellules immunitaires, les unes étant celles du receveur et les autres provenant du donneur de l'organe greffé. En effet, l'équipe de Boston a pu induire une tolérance chez l'animal (porc) en associant une mini-greffe de moelle osseuse (à partir du donneur) avec une irradiation du thymus et un traitement par cyclosporine administrée par voie intraveineuse pendant 12 jours : les cellules de la moelle osseuse du donneur persistaient chez le

receveur, réalisant le « chimérisme mixte » recherché. Quelques années plus tard, l'équipe de Starzl, étudiant des patients transplantés du foie et ayant totalement arrêté le traitement immunosuppresseur et n'ayant présenté aucun rejet ou altération de la fonction du greffon, s'est aperçue que ces patients avaient des cellules hématopoïétiques originaires du donneur (microchimérisme mixte). Ils ont postulé que le greffon hépatique contenait probablement des cellules souches hématopoïétiques originaires du donneur, et que la persistance de ces cellules induisait la tolérance. La voie était donc ouverte pour l'utilisation de cellules souches, en particulier de la moelle osseuse, pour induire la tolérance chez l'homme. Les équipes de Stanford et de Boston avaient, ces dernières années, développé des programmes de transplantation rénale sans immunosuppression chez des patients recevant des greffons de donneurs vivants HLA identiques ou semi-identiques, combinés à une mini-greffe de moelle ou greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). De nouveaux résultats encourageants ont été rapportés au dernier congrès de la Société américaine de Transplantation à Boston.

En effet, les équipes de Chicago et Louisville ont rapporté à leur tour dans une étude de phase II, leur expérience de greffe rénale à partir de donneurs vivants, avec induction de tolérance, chez des patients HLA-incompatibles avec leur donneur. Dix-sept patients recevant un rein de donneur vivant ont été inclus. Ils ont reçu dans un premier temps un conditionnement et un jour après la transplantation rénale une greffe de cellules souches hématopoïétiques associée à une injection de cellules facilitantes pour la greffe des CSH afin d'éviter la réaction du greffon contre l'hôte (GvH). Le traitement d'entretien était composé de tacrolimus et de mycophénolate mofétil sans stéroïdes (voir note en fin d'article pour plus de précision sur le protocole suivi). Une seule perte de greffon rénal a été observée. Tous les patients sauf un ont développé un chimérisme

délectable dans le sang périphérique un mois après la transplantation. Le seul échec a été observé chez le patient le plus immunisé (PRA = 52 %). Parmi les huit patients ayant au moins 18 mois de suivi, la persistance d'un chimérisme a été observée chez cinq d'entre eux, pour lesquels le sevrage complet du traitement immunosuppresseur a été possible. Aucune maladie du greffon contre l'hôte n'a été observée.

Cette étude montre donc qu'un conditionnement de faible intensité immunosuppressive (fludarabine, cyclophosphamide, irradiation corporelle totale 200 cGy pendant 4 jours), associé à une greffe de cellules souches hématopoïétiques réalisée le lendemain de la transplantation, permet d'obtenir un chimérisme durable chez la plupart des receveurs HLA-incompatibles faiblement immunisés conduisant au sevrage de toute immunosuppression.

A côté des cellules souches hématopoïétiques, il y a depuis quelques années un regain d'intérêt pour les cellules souches mésenchymateuses (CSM) qui sont des cellules pluripotentes (qui peuvent se différencier en cellules parenchymateuses spécifiques d'organes), localisées dans quasiment tous les tissus de l'organisme. Ces cellules souches mésenchymateuses, en général extraites de la moelle osseuse ou du tissu adipeux, ont des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices qui peuvent intéresser les néphrologues et les transplantateurs. En effet, ces CSM peuvent stimuler la régénération des cellules tubulaires et aider à la guérison des insuffisances rénales aiguës toxiques ou ischémiques. Elles peuvent également, dans les modèles expérimentaux de transplantation, diminuer la réponse immune et aider à l'installation d'un état de tolérance.

Ces données expérimentales viennent d'être appliquées à l'homme : une équipe chinoise (1) a comparé 52 receveurs de greffons de donneurs vivants traités par 2 injections de CSM autologues à 51 receveurs traités par basiliximab: les patients ayant reçu les cellules souches mésenchymateuses ont présenté moins de rejets aigus, moins d'infections opportunistes et avaient, un an après la greffe, une fonction rénale meilleure que les patients du groupe contrôle.

Ces données montrent que nous sommes à l'aube d'une nouvelle ère dans la prise en charge des maladies rénales et en transplantation rénale : les cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou mésenchymateuses (CSM) seront probablement

demain l'un des piliers du traitement des insuffisances rénales aiguës (secondaires à une nécrose tubulaire aiguë), des maladies rénales chroniques pour freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, et de la prise en charge du transplanté pour induire un état de tolérance immune avec l'espoir de se débarrasser du traitement immunosuppresseur. ■



LES FAMEUSES CHIMÈRES DE NOTRE DAME

Définition : En génétique, une chimère est un organisme, animal en général, formé de deux (ou plus) populations de cellules génétiquement distinctes. La chimère est issue, en reproduction sexuée, d'une double (ou multiple) fécondation créant plusieurs zygotes. Chaque population de cellules conserve son propre caractère génétique, si bien que l'organisme résultant est une combinaison de tissus ou organes de différents types, mais néanmoins compatibles.

Le terme de *chimère* est utilisé en référence aux créatures chimériques de la mythologie. (Wikipedia)

Références :

1. Tan J, Wu W, Xu X et al. JAMA, 2012. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial.

Note 1 : *Protocole suivi pour les équipes de Chicago et Louisville : Dix-sept patients recevant un rein de donneur vivant sont inclus. Dans un premier temps, un conditionnement non myélo-ablatif de faible intensité (fludarabine, cyclophosphamide, et irradiation corporelle totale 200 cGy) est réalisé entre J-4 et J-1. A J0, la transplantation rénale est effectuée, suivie à J1 d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques CD34+ dérivées du donneur, associée à une injection de cellules facilitantes (CD8+, TCR DD- et gd-, phénotypiquement proche des pDC). Ces cellules facilitantes avaient pour objectif de faciliter la greffe des CSH et d'éviter la réaction du greffon contre l'hôte (GvH). Le traitement d'entretien était composé de tacrolimus et de mycophénolate mofétil sans stéroïdes*