

B. Vanhove

INSERM UMR1064, Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation-Urologie-Néphrologie, CHU de Nantes, Université de Nantes. Le 20 juin 2013.

**Inserm**

  
UNIVERSITÉ DE NANTES

  
CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

### **Induire la tolérance immunologique en transplantation et réduire la toxicité.**

L'essor de la transplantation d'organe a été facilité par la découverte des puissantes propriétés immunosuppressives de la cyclosporine au début des années 1980. La cyclosporine ainsi que les autres inhibiteurs de la calcineurine découverts depuis présentent cependant une toxicité médicamenteuse ainsi qu'une toxicité immunologique liée à l'inhibition non-spécifique des défenses immunitaires. Notre Centre INSERM (CRTI, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie ; UMR1064), au sein du CHU de Nantes, en collaboration avec l'Université de Maryland (Baltimore, Etats-Unis), a testé une stratégie d'immunosuppression alternative permettant de contrôler les réponses immunes dirigées contre le greffon tout en maintenant l'intégrité du système immunitaire et préservant ainsi les défenses anti-infectieuses et anti-tumorales.

Les cellules T jouent un rôle majeur dans les réponses immunes dirigées contre les greffes. Ces cellules sont activées après liaison d'un antigène au récepteur T et après liaison des molécules de costimulation CD80/CD86 au récepteur CD28. Les cellules T peuvent synthétiser dans un second temps un autre récepteur, CTLA-4, qui se lie aussi aux molécules de costimulation CD80/86, bloque l'activation cellulaire et entraîne la différenciation des cellules T régulatrices. Les cellules T régulatrices sont importantes pour inhiber les réponses immunes excessives pouvant générer des maladies autoimmunes et pour induire des situations de tolérance aux tissus et organes transplantés.

Plusieurs médicaments inhibiteurs de CD80/86 ont déjà été testés dans l'optique de se substituer aux inhibiteurs de la calcineurine, mais ils affectent les voies d'activation et de régulation des cellules T. Dans le but d'inhiber sélectivement les voies d'activation tout en préservant les voies de régulation, nous avons utilisé des fragments monovalents d'anticorps monoclonaux anti-CD28 et les avons testés dans des modèles pré-cliniques de transplantation rénale et cardiaque. Ces fragments d'anticorps antagonistes de CD28 ont induit des cellules T régulatrices contrôlant spécifiquement les réponses immunes dirigées contre les organes greffés, ce qui a conduit à une inhibition des rejets aigus et chroniques, en synergie avec des faibles doses de médicaments inhibiteurs de la calcineurine. Ces résultats ouvrent la voie à une utilisation optimisée des médicaments immunosuppresseurs accompagnée d'une induction de régulation immunologique.