



Lymphocytes T régulateurs et transplantation hépatique consécutive à une cirrhose virale C

Regulatory T cells and liver transplantation for hepatitis C cirrhosis

Nadira Delhem*, Olivier Morales*

RÉSUMÉ

» La transplantation hépatique (TH) est actuellement le seul moyen de traiter l'insuffisance hépatique terminale liée à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

» Les patients transplantés sont confrontés au rejet du greffon qui n'est que partiellement maîtrisé par les lymphocytes T régulateurs (Treg) et par le traitement immunosuppresseur (IS). De nombreuses études ont montré l'implication bénéfique des Treg dans l'induction de la tolérance; cependant, leur fonctionnalité peut être modifiée par les IS, en particulier par les inhibiteurs de calcineurine.

» Les patients transplantés pour cause de cirrhose C sont de plus confrontés à la réinfection du greffon par le VHC. Outre les facteurs liés au virus ou à l'hôte, les Treg sont impliqués à la fois dans la sévérité de la récurrence virale et dans la réponse au traitement antiviral, après une TH.

Mots-clés : Lymphocytes T régulateurs – VHC – Transplantation – Rejet – Récidive.

The ultimate therapeutic option in patients with end-stage liver disease and/or hepatocellular carcinoma linked to hepatitis C virus (HCV) infection is orthotopic liver transplantation (OLT).

Transplant patients are often faced with the transplant rejection, which is partially controlled by regulatory T cells CD4+CD25+ (Treg) and immunosuppressive drugs (IS). Indeed, numerous studies have shown the beneficial involvement of Treg in tolerance induction. However, their function may be influenced by IS and in particular by calcineurin inhibitors.

Liver transplant patients due to hepatitis C cirrhosis face the additional problem of graft infection by HCV. Indeed, HCV viral load remains detectable in almost all patients after OLT and graft reinfection by HCV is considered to be systematic with a 20-30% risk of graft cirrhosis at 5 years. The great variability in the severity of recurrent hepatitis C after OLT has led to search for factors that might explain it. In addition to traditional factors related to the virus or host, recent studies have shown the involvement of Treg, both in the severity of recurrence but also in the viral response to antiviral therapy.

Keywords: Regulatory T cells – HCV – Transplantation – Rejection – Recurrence.

SUMMARY

La transplantation hépatique (TH) est actuellement le seul moyen de traiter l'insuffisance hépatique terminale liée aux formes les plus sévères des maladies chroniques du foie et les formes évoluées de carcinome hépatocellulaire (CHC). La cirrhose virale C, compliquée ou non de CHC, est une indication majeure de TH en Europe comme aux États-Unis.

Les patients transplantés sont fréquemment confrontés au problème du rejet du greffon. Le rejet n'est que partiellement maîtrisé par les lymphocytes T régulateurs

CD4+CD25+ (Treg), qui se développent après transplantation, et par le traitement immunosuppresseur, qui reste indispensable après transplantation d'organe, même si ses effets indésirables à long terme (néphrotoxicité, neurotoxicité, etc.) en limitent l'usage. Actuellement, l'immunosuppression conventionnelle après TH repose sur les médicaments de la classe des anticalcineurines, ciclosporine A ou tacrolimus, et sur une corticothérapie généralement transitoire. De nombreuses études expérimentales ont montré l'implication, après une transplantation d'organe, des lymphocytes

* Institut de biologie, UMR CNRS 8161, Lille.

Treg dans l'induction de la tolérance (1). Or, les Treg sont influencés par le traitement immunosuppresseur, en particulier par les inhibiteurs de la calcineurine (2). Cependant, la nature des immunosuppresseurs qui ont la plus forte influence sur le développement des Treg et la prévention du rejet de greffe n'est toujours pas clairement connue à ce jour.

Les patients transplantés hépatiques pour cause de cirrhose C sont, par ailleurs, confrontés au problème supplémentaire de l'infection du greffon par le virus de l'hépatite C (VHC), qui est presque systématique lorsque le VHC n'a pas été préalablement éradiqué (3). La grande variabilité de la sévérité des récidives de l'hépatite C après TH a conduit à rechercher les facteurs qui pourraient l'expliquer. Ces facteurs peuvent être liés au virus (charge virale, génotype, quasi-espèces) ou à l'hôte (nature du traitement immunosuppresseurs, traitement d'éventuels épisodes de rejet, âge). Cependant, bien que la sévérité de la récurrence soit variable d'un individu à l'autre, en moyenne, la progression de la fibrose est fortement accélérée chez les sujets immunodéprimés (4). D'autres facteurs peuvent influencer la récurrence de l'infection du greffon par le VHC. Ainsi, des travaux récents ont montré que la présence intrahépatique et périphérique des Treg était corrélée à une augmentation de la sévérité de la récurrence virale après une transplantation hépatique (5).

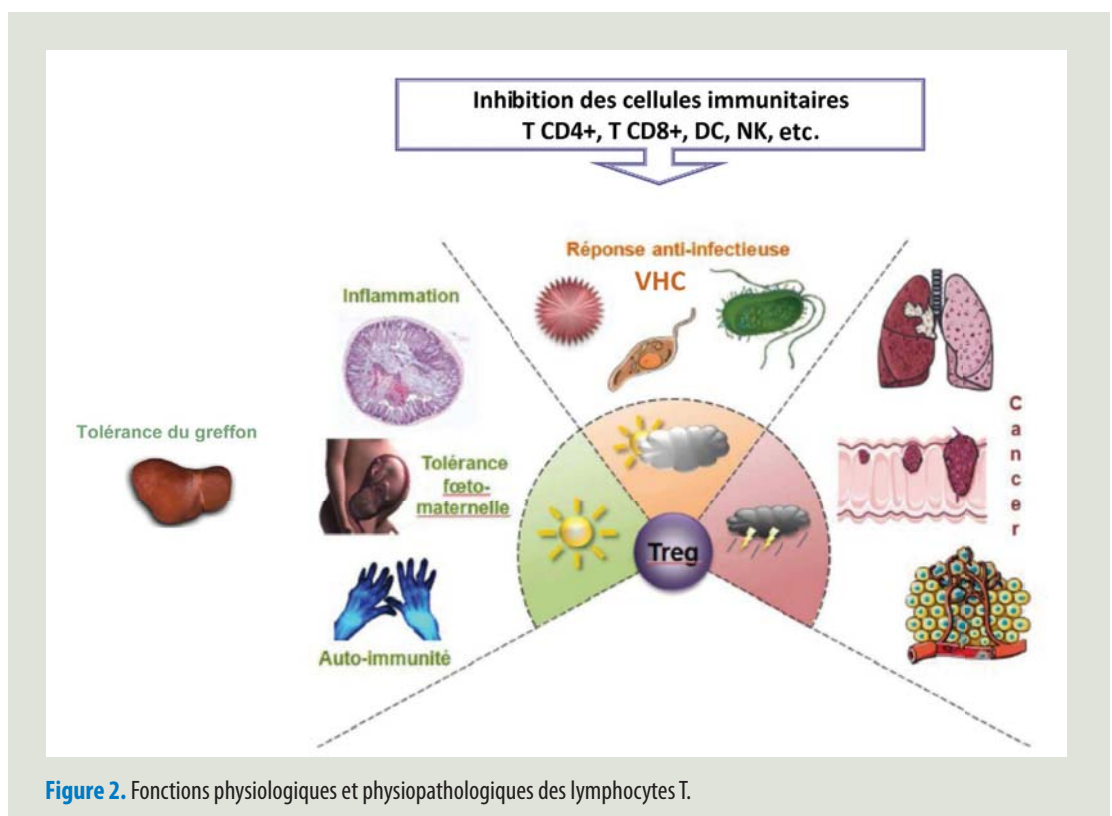
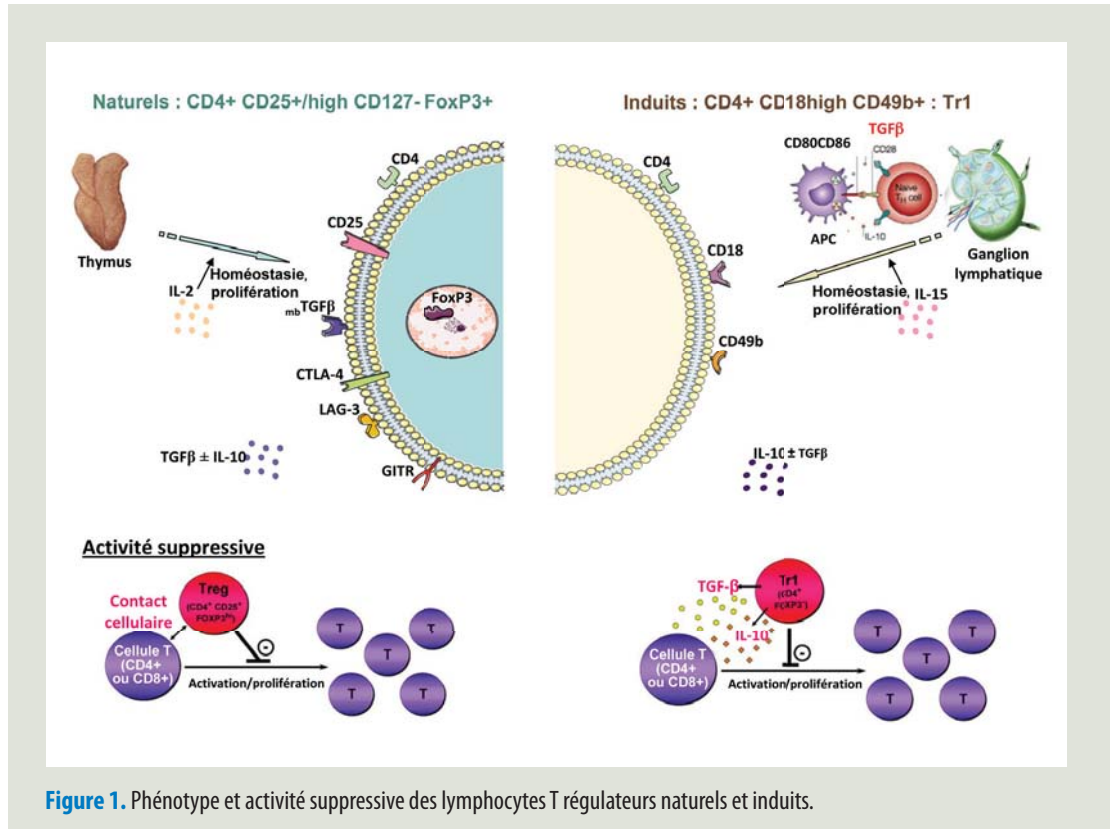
Le système immunitaire a pour mission d'assurer la reconnaissance précise des antigènes du soi et du non-soi, afin de maintenir l'équilibre immunitaire de l'organisme et de pouvoir enclencher une réponse adaptée à une agression extérieure. Cependant, on ignore le mécanisme utilisé par l'organisme pour réguler et empêcher le développement de réactions auto-immunes tout en maintenant l'efficacité du système immunitaire envers les pathogènes. L'existence d'une sous-population cellulaire de lymphocytes T CD4+ immunosuppressive a été rapportée en premier lieu chez la souris. Ainsi, il a été montré que les souris BALB/c athymiques développent des maladies auto-immunes lorsqu'on leur injecte une population de lymphocytes T CD4+CD25+. Néanmoins, ce phénomène est réversible par le transfert adoptif de cellules T CD4+CD25+ quiescentes, ce qui révèle leur effet immunosuppresseur (6-9). Par la suite, S. Sakaguchi et al. ont proposé la molécule CD25 (chaîne α du récepteur à l'interleukine [IL]) comme marqueur phénotypique des cellules régulatrices (10). Les cellules T CD4+CD25+ constituent 5 à 10% des cellules T CD4+ périphériques chez la souris et chez l'homme, et elle sont associées à une inhibition des fonctions effectrices des cellules T autoréactives (10-12).

Toute cellule ayant une activité immunosuppressive est une cellule Treg. Ces dernières se divisent en 2 groupes: les lymphocytes Treg "naturels" (nTreg) et "induits". Plusieurs caractéristiques à la fois physiologiques et fonctionnelles permettent de différencier les nTreg des Treg induits (figure 1, p. 48). Les nTreg prolifèrent en périphérie sous l'effet de l'IL-2, alors que les Tr1 ont besoin de l'IL-15 pour leur homéostasie. Aucune de ces 2 populations n'a de marqueur spécifique; leur caractérisation se fait donc par l'expression concomitante de plusieurs marqueurs. Ainsi, les lymphocytes nTreg sont des cellules T CD4+ spécifiques des antigènes du soi et expriment de forts taux de CD25 et de Foxp3. De plus, leur phénotype est caractérisé par l'expression de CD62L ou de la *L-selectin*, de CD103, du *Glucocorticoid-Induced Tumor necrosis factor Receptor* (GITR), du *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4), de CD152, de la neuropiline et de CD45RO. Les nTreg sont sélectionnés dans le thymus, et deviennent des Treg en périphérie.

Les lymphocytes Treg induits sont le résultat de l'activation d'une cellule T mature en l'absence d'exposition à un antigène ou en présence de certaines cytokines inhibitrices. Les Treg induits sont les cellules T régulatrices de type 1 (Tr1) et les cellules Th3. Les Tr1 ont à la fois les marqueurs phénotypiques des Th1 et des Th2, comme le CXCR3, le CCR5, le CCR3, le CCR4 et le CCR8. Lorsqu'ils sont activés, ils expriment CD40L, CD69, CD28, CTLA-4, IL-2R- α , IL-15R- α et HLA-DR. Les Tr1 sont caractérisés par une production élevée d'IL-10, de TGF- β et d'IL-5. Les cellules TCD4+ naïves se transforment en Tr1 produisant de l'IL-10 en présence de certaines molécules immunosuppressives ou d'une stimulation chronique au moyen d'antigènes infectieux, tumoraux ou allergiques. Ces 2 types cellulaires se distinguent également par leur mécanisme immunorégulateur. Ainsi, les nTreg exercent principalement leur activité suppressive via un contact avec la cellule cible, même si l'implication de cytokines immunosuppressives telles que le TGF- β et l'IL-10 n'est pas à exclure dans certaines pathologies. Les Tr1, quant à eux, inhibent les autres cellules immunitaires uniquement via la sécrétion de TGF- β et d'IL-10 (figure 1, p. 48).

En régulant le système immunitaire, les cellules Treg ont, de ce fait, de nombreuses fonctions physiologiques (figure 2, p. 48). Elles permettent en effet de favoriser la tolérance du fœtus grâce à l'inhibition des cellules effectrices dirigées contre les antigènes paternels. Elles favorisent également la tolérance du greffon dans la transplantation, en inhibant les lymphocytes T du receveur dirigés contre les antigènes du greffon

Dossier thématique



(donneur). Ces cellules sont également importantes pour empêcher le développement de maladies auto-immunes ou inflammatoires, en modulant l'intensité de la réponse immunitaire. A contrario, en inhibant la réponse immunitaire, les Treg peuvent avoir des fonctions physiopathologiques (figure 2). En effet, ils peuvent favoriser le développement tumoral, dans la mesure où ils sont susceptibles d'inhiber la réponse immunitaire permettant l'élimination des cellules cancéreuses. Dans la réponse anti-infectieuse, leur rôle est double : d'un côté, les Treg, en inhibant la réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux, vont permettre de limiter la destruction des tissus infectés. Mais, d'un autre côté, c'est l'inhibition de cette réponse immunitaire qui va permettre la persistance de l'agent infectieux dans l'hôte. Cette persistance de l'agent infectieux est à l'origine de la chronicité de nombreuses pathologies ; c'est notamment le cas de l'hépatite C chronique.

Les lymphocytes Treg, en particulier les Tr1, peuvent influencer et/ou prédire la récurrence après transplantation hépatique

L'étude de A. Carpentier et al. avait pour objectif d'identifier les mécanismes immunologiques précoces impliqués dans l'aggravation de la récurrence de la fibrose C (5). Plus particulièrement, il s'agissait de déterminer le rôle des Tr1 et/ou d'autres populations Treg dans la récurrence virale C après TH, dans la mesure où l'implication des Treg pendant la progression tumorale après la primo-infection par le VHC (13) avait déjà été démontrée. L'hypothèse était donc que les Treg pouvaient aussi être responsables de l'accélération de la récurrence virale sévère après une TH.

Comme nous l'avons décrit précédemment, au stade ultime du CHC, la seule solution reste la transplantation d'un foie sain. Cependant, le VHC persiste chez presque tous les patients transplantés pour cause de maladie du foie due au VHC. En effet, l'infection virale qui persiste dans les compartiments périphériques est malheureusement à l'origine de la réinfection quasi systématique du greffon, se caractérisant 5 ans après transplantation par une forte progression de la fibrose, et le développement d'une cirrhose dans 5 à 30% des cas.

Dans cette étude, des analyses intrahépatiques (biopsies) et périphériques (sérum) du statut immunologique ont été réalisées 1 an et 5 ans après la TH. Les différentes sous-populations de Treg ont été évaluées par analyse transcriptomique à partir d'ARN extraits d'échantillons de sérum et de foie. L'analyse de 23 gènes

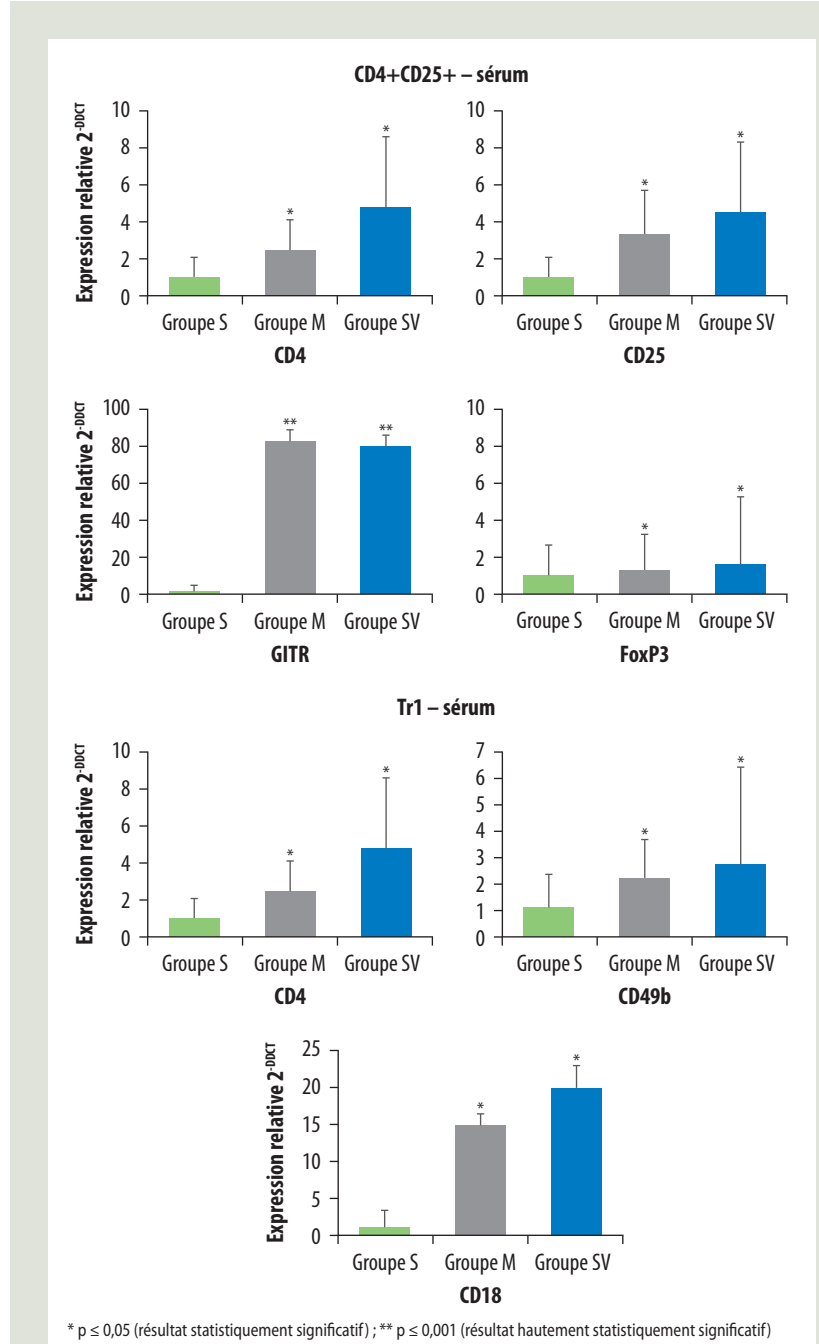


Figure 3A. Analyse de l'expression des gènes associés aux lymphocytes Treg naturels (CD4+CD25+) et induits (Tr1).

associés aux fonctions des Treg a ainsi été réalisée sur 3 groupes de patients transplantés : S était le groupe de patients stables sans infection virale (n = 8) ; M celui des patients avec récurrence minimale (Métavir < A1F2 ; n = 10), et SV celui des patients avec une récurrence sévère (Métavir ≥ A1F2 ; n = 10).

Dossier thématique

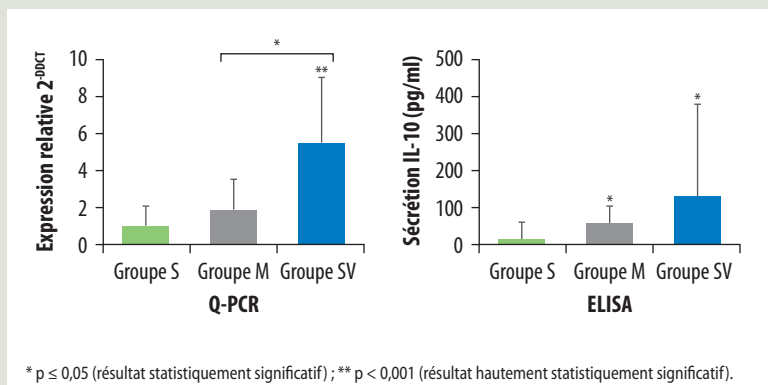


Figure 3B. Analyse de l'expression et de la sécrétion de l'IL-10.

L'expression de marqueurs associés à la sous-population CD4+CD25+, tels que le CD4, le CD25, l'OX40, le GITR et l'ICAM1, est significativement augmentée dans le foie des patients présentant une récurrence hépatique ($p < 0,05$ versus foie sain). Les marqueurs coexprimés par les cellules Tr1 (CD49b, CD18) sont également surexprimés, mais avec une différence statistiquement significative uniquement chez les patients présentant une récurrence sévère par rapport aux patients avec récurrence minimale ou aux patients stables ($p < 0,05$) [figure 3A, p. 49]. Ces résultats ont été confortés in situ par des analyses immunohistochimiques montrant une augmentation de l'expression protéique du CD49b, du CD18, du CD4 et du CD25 dans les biopsies hépatiques autologues des patients du groupe SV par rapport aux groupes M ou S. Par ailleurs, il a également été mis en évidence une augmentation de la sécrétion périphérique des principales cytokines de l'immunosuppression telles que l'IL-10 (figure 3B) et le TGF- β . L'augmentation de l'expression protéique de l'IL-10 a également été confirmée au niveau intrahépatique par immunohistochimie.

Ces résultats suggèrent que, chez les patients chroniquement infectés par le VHC et qui évoluent vers le CHC, le système immunitaire est régulé. Il a également été possible, par l'analyse du transcriptome, de déterminer un profil de gènes exclusivement exprimés dans le CHC, susceptibles de représenter des marqueurs diagnostiques et pronostiques (13). Enfin, bien que de nombreux facteurs aient été associés à la sévérité de la récurrence hépatique, le rôle des Treg n'avait jamais été démontré. Ces résultats montraient pour la première fois que les Treg étaient impliqués dans la sévérité de la récurrence de la fibrose C après une TH (5).

Les lymphocytes T régulateurs, en particulier les Tr1, peuvent prédire la réponse au traitement antiviral après transplantation hépatique

Le groupe TRANSPÉG a lancé une étude prospective nationale afin d'analyser l'efficacité de la bithérapie IFN α 2A-ribavirine chez les patients en récurrence de l'infection par le VHC après une TH. Dans cette étude, l'influence des cellules Treg sur la réponse antivirale a été examinée (14).

Les patients ont été inclus dans cette étude en fonction de leur réponse virologique soutenue (RVS) 18 et 30 mois après le début du traitement. Cent patients ont été inclus (entre août 2002 et janvier 2004) ; les données cliniques de 27 d'entre eux sont disponibles. L'expression des marqueurs des Treg (Tr1 et FoxP3+) a été analysée par étude transcriptomique sur des échantillons de sérum, des PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) ou des biopsies hépatiques. La fréquence des Tr1, évaluée par l'expression de leur marqueur prédominant, le CD49b, avant l'introduction de la thérapie antivirale, était significativement associée à la RVS. Les patients répondeurs au traitement présentent une diminution de l'expression du CD49b dans le sérum (médiane d'expression relative de -2,93) par rapport aux patients non répondeurs (-0,21 ; $p < 0,05$) [figure 4A]. Ces résultats ont été confirmés au sein des échantillons de PBMC (figure 4B) et dans les biopsies hépatiques (figure 4C). Le niveau d'expression du CD49b est donc prédictif de la réponse à la thérapie antivirale.

Ces résultats suggèrent que les Tr1 joueraient un rôle dans l'échec de la réponse immunitaire et de la thérapie antivirale au cours de la récurrence de l'hépatite C. L'estimation de l'expression des marqueurs des Tr1 pourrait ainsi aider à la sélection des patients qui, transplantés et présentant une récurrence de l'infection par le VHC, nécessitent un traitement antiviral plus intense (14).

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent modifier le phénotype et la fonctionnalité des lymphocytes T régulateurs

La récurrence quasi systématique de la cirrhose C, après la TH, est le principal obstacle à la survie du greffon. Cette récurrence est favorisée à la fois par le traitement immunosuppresseur et par les cellules Treg CD4+CD25+ (Treg). Par ailleurs, C. Miroux et al. ont montré que la ciclosporine A inhibe l'activité des Treg

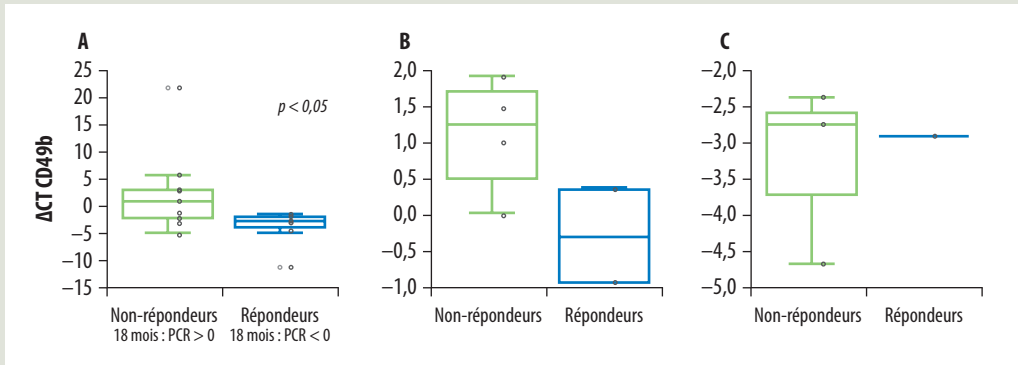


Figure 4. (A) Analyse de l'expression du CD49b dans le sérum (B) dans les PBMC et (C) dans les biopsies des patients en récidive de l'infection par le VHC et répondeurs ou non à la bithérapie IFN α 2A-ribavirine.

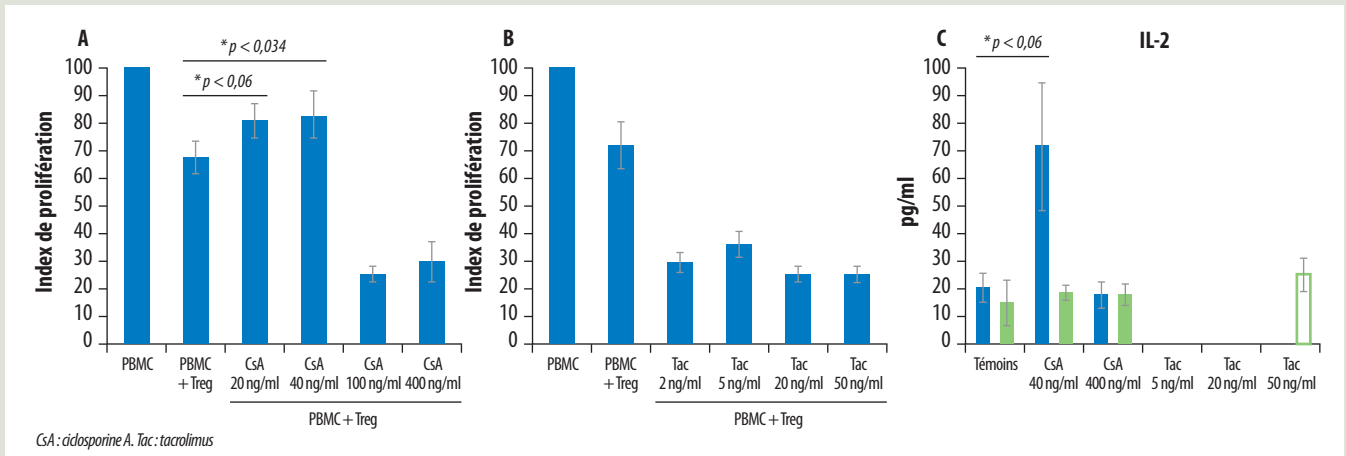


Figure 5. A. Analyse par *Mixed Lymphocyte Reaction* de l'activité suppressive des lymphocytes T régulateurs en présence de la ciclosporine A ; B. en présence de tacrolimus. C. Analyse de la production de l'IL-2 par les lymphocytes T régulateurs en présence de ciclosporine A et de tacrolimus.

à la dose thérapeutique de 40 ng/ml (15). Cette étude a également analysé l'effet, sur les Treg, des autres immunosuppresseurs couramment utilisés après la TH : le tacrolimus, le mycophénolate mofétil (MMF) et les corticoïdes (dexaméthasone).

Les cellules T CD4+CD25+ de donneurs sains ont été isolées, puis cultivées en présence de ciclosporine A, de dexaméthasone, de MMF, seuls ou en combinaison, ou en présence de tacrolimus et de NIM811, un analogue non immunosuppresseur de la ciclosporine A. Leur activité suppressive a été analysée dans des cocultures de Treg et de PBMC (ratio 2:1) – activés par de l'anti-CD3 et de l'anti-CD28 –, et évaluée par l'incorporation de thymidine tritiée. Les analyses phénotypiques des Treg ont été réalisées par cytométrie de flux (Facs) et PCR quantitative en temps réel (Q-PCR), leur sécrétion

cytokinique a été évaluée par Elisa, et le profil de phosphorylation de N-FAT a été analysé par *Western blot*. La ciclosporine A inhibe l'activité des Treg aux doses thérapeutiques de 20 et de 40 ng/ml, alors que des doses supérieures à 100 ng/ml ne modifient pas cette activité (figure 5A) et que le tacrolimus non plus (figure 5B). Cette dose thérapeutique de CsA (40 ng/ml) ne semble pas modifier le phénotype des Treg, alors qu'elle induit une sécrétion d'IL-2 (figure 5C) et d'IFN γ . En effet, l'analyse du transcriptome n'a pas révélé de modification de l'expression des marqueurs associés aux Treg (CD25, FoxP3, GITR, CTLA-4, LAG-3, etc.). De la même façon, l'analyse cytométrique n'a pas montré de changement d'expression des marqueurs CD25, FoxP3, CD127 ou CTLA-4. Le tacrolimus, le MMF et les corticoïdes inhibent de manière dose-dépendante la prolifération des

Dossier thématique

PBMC et des Treg activés et maintiennent l'activité des Treg. Cependant, l'association de la ciclosporine A à la dexaméthasone ou au MMF ne permet pas d'annuler l'inhibition de l'activité des Treg par la ciclosporine A. De manière surprenante, NIM811 inhibe l'activité des Treg à la même concentration que la ciclosporine A (16). En présence de ciclosporine A ou de NIM811, le profil de phosphorylation de N-FAT n'est pas modifié, alors que le tacrolimus induit une augmentation de sa déphosphorylation à la dose de 50 ng/ml. Cela suggère que la ciclosporine A inhiberait l'activité des Treg par une voie indépendante de la calcineurine (16).

Une dose thérapeutique de ciclosporine A inhibe la fonction des cellules Treg CD4+CD25+, en induisant la sécrétion d'IL-2 et d'IFN γ , et ce indépendamment de la calcineurine. Alors que le tacrolimus, un autre inhibiteur de la calcineurine, n'a pas d'effet sur l'activité des Treg. Par ailleurs, les corticoïdes ou le MMF ne sont pas capables d'annuler l'inhibition de l'activité des Treg induite par la ciclosporine A. Ces résultats pourraient expliquer pourquoi la ciclosporine A est plus souvent associée à des épisodes de rejet de greffe et moins souvent à des récurrences de l'hépatite.

Sur des bases empiriques, la plupart des équipes suggèrent de réduire ou de modifier l'immunosuppression, afin de diminuer les risques de rejet et de ralentir la progression de l'hépatite C. Cependant, le bénéfice d'une réduction de l'immunosuppression n'a pas été quantifié à ce jour. Ainsi, nous espérons, grâce à cette étude, identifier des molécules immunosuppressives qui soient capables de maintenir l'activité suppressive

des T CD4+CD25+, indispensable au non-rejet de la greffe, sans pour autant l'exacerber ou la diminuer, ce qui risquerait de favoriser la récurrence tumorale.

Conclusion

L'ensemble de ces résultats est important dans la mesure où la TH est à l'heure actuelle le seul traitement permettant la survie au stade du CHC, et qu'il n'existe aucun traitement efficace contre le rejet du greffon ou la récurrence de l'hépatite C. Ainsi, les transplantateurs se trouvent confrontés à une difficulté supplémentaire, à savoir favoriser la tolérance et éviter la récurrence tout en respectant un équilibre fragile dépendant principalement de la fréquence des Treg. À cette grande complexité s'ajoute bien évidemment l'ambition d'utiliser les Treg comme un outil clinique ou comme une cible thérapeutique, sans trop perturber l'homéostasie cellulaire, au risque, peut-être, de favoriser l'émergence d'autres pathologies (auto-immunes, inflammatoires, cancéreuses, etc.). Il est certain que, au vu de l'implication des Treg dans de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques, qu'elle soit bénéfique (tolérance fœto-maternelle, tolérance des greffes, maladies auto-immunes et infection) ou délétère (développement tumoral, infection), de nombreux groupes chercheront à l'avenir à établir des modèles expérimentaux de thérapie fondés sur l'utilisation ou l'éradication fonctionnelle de ces cellules. ■

Références bibliographiques

- Joffre O, Santolaria T, Calise D et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T lymphocytes. *Nat Med* 2008;14(1):88-92.
- Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A et al. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood* 2006;108(1):390-9.
- Januszkiewicz-Lewandowska D, Wysocki J, Pernak M et al. Presence of hepatitis C virus (HCV)-RNA in peripheral blood mononuclear cells in HCV serum negative patients during interferon and ribavirin therapy. *Jpn J Infect Dis* 2007;60(1):29-32.
- Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32(4):673-84.
- Carpentier A, Conti F, Stenard F et al. Increased expression of regulatory Tr1 cells in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(9):2102-12.
- Nishizuka Y, Sakakura T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science* 1969;166(906):753-5.
- Penhale WJ, Farmer A, McKenna RP, Irvine WJ. Spontaneous thyroiditis in thymectomized and irradiated Wistar rats. *Clin Exp Immunol* 1973;15(2):225-36.
- Penhale WJ, Irvine WJ, Inglis JR, Farmer A. Thyroiditis in T cell-depleted rats: suppression of the autoallergic response by reconstitution with normal lymphoid cells. *Clin Exp Immunol* 1976;25(1):6-16.
- Sakaguchi S, Takahashi T, Nishizuka Y. Study on cellular events in post-thymectomy autoimmune oophoritis in mice. II. Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis. *J Exp Med* 1982;156(6):1577-86.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155(3):1151-64.
- Suri-Payer E, Amar AZ, Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ T cells inhibit both the induction and effector function of autoreactive T cells and represent a unique lineage of immunoregulatory cells. *J Immunol* 1998;160(3):1212-8.
- Shevach EM. Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001;193(11):F41-6.
- Delhem N, Cottrez F, Carpentier A et al. Role of the Regulatory T lymphocytes in hepatitis C fibrosis progression. *Bull Cancer* 2008;95(11):1029-38.
- Sténard F, Moralès O, Viallon V et al. Regulatory T cells type 1 predict response to anti-viral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *SFT 2009, communication orale*.
- Miroux C, Moralès O, Carpentier A et al. Inhibitory effects of cyclosporine on human regulatory T cells in vitro. *Transplant Proc* 2009;41(8):3371-4.
- Miroux C, Moralès O, Ghazal K et al. Cyclosporine A and Tacrolimus play differential role on regulatory T-cell: Implication of the calcineurin pathway. *European Association For the Study of the Liver, 2009, abstract*.