

Immunothérapie et tolérance opérationnelle en transplantation d'organe

Immunotherapy and operational tolerance after organ transplantation

Filomena Conti*

RÉSUMÉ

» Ce texte résume les interventions de 3 spécialistes de l'immunothérapie en transplantation d'organe solide. Alberto Sanchez-Fueyo (King's College, Londres, UK) a résumé les données de tolérance opérationnelle spontanée après transplantation et indiqué les études actuellement en cours dans le monde pour l'induire. Giovanna Lombardi (même institution) et Kenichiro Yamashita (Department of Transplant Surgery, Hokkaido University, Japon) ont rapporté les résultats des 2 premières études pilotes en transplantation hépatique, la première utilisant des Treg non spécifiques, la seconde des Treg spécifiques du donneur en transplantation hépatique, avec des résultats très encourageants.

Mots-clés : Tolérance opérationnelle – Lymphocytes T régulateurs (Treg) – Immunosuppression – Inhibiteurs de mTOR.

SUMMARY

We have summarized the lectures of 3 experts of immunotherapy in organ transplantation. Alberto Sanchez-Fueyo (King's College, London, UK) reported the data of operational tolerance after transplantation and the main trials presently initiated to induce tolerance. Giovanna Lombardi (same institution) and Kenichiro Yamashita (Department of Transplant Surgery, Hokkaido University, Japan) reported the results of the first 2 pilot trials in liver transplantation, the first one using non specific Tregs, the second using donor-specific Tregs in liver transplantation, with very promising results.

Keywords : Operational tolerance – T regulatory lymphocytes (Treg) – Immunosuppression – mTor inhibitors.

Tolérance en transplantation hépatique et rénale

A. Sanchez-Fueyo (King's College, Londres, UK)

Le Pr A. Sanchez-Fueyo, du King's College (Londres, UK), nous a parlé de "tolérance en transplantation", définie comme la perte de réponse spécifique antidonneur avec le maintien, par ailleurs, d'une réponse immunitaire normale. Cela représente le Graal de tout transplanteur puisque le rejet et les effets indésirables des immunosuppresseurs sont évités.

De nombreux progrès ont été faits dans les modèles murins d'induction de tolérance, et les 2 principaux mécanismes actuellement évalués sont la délétion de cellules T alloréactives centrales et/ou périphériques et la génération de cellules suppressives. En effet, la tolérance est considérée comme un équilibre entre les lymphocytes alloréactifs effecteurs et régulateurs – en situation normale, la réponse effectrice prend le dessus et déclenche le rejet ; toutefois, si cet équilibre peut

être déplacé vers les cellules régulatrices, la tolérance pourrait l'emporter.

Il faut également savoir qu'il existe une hiérarchie dans l'allotolérance selon l'organe transplanté. En effet, le foie est l'organe le mieux toléré, suivi du rein, viennent ensuite le poumon et enfin le cœur et l'intestin. Cela montre que le greffon n'est pas passif mais participe à sa propre défense.

Les mécanismes d'induction de tolérance hépatique ont été largement étudiés et, même s'il n'existe aucune certitude, ils pourraient être liés, en partie, à l'exposition répétée aux produits bactériens à travers le sang portal, qui induirait une diminution des molécules de costimulation et à la production de cytokines immunosuppressives par les cellules présentatrices d'antigènes et par les cellules hépatiques, réduisant l'activation des lymphocytes T effecteurs.

La tolérance rénale n'a pas été aussi bien étudiée, mais a été évaluée dans des modèles murins (1) ou porcins après un traitement court par tacrolimus (2).

* Unité médicale de transplantation hépatique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Ces greffons tolérants sont caractérisés par la présence de lymphocytes T régulateurs (Treg) et de cellules d'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) positives qui semblent impliquées dans le maintien de l'état de tolérance. Le mécanisme n'est pas encore élucidé, mais les cellules tubulaires rénales pourraient exprimer PD-L1 (*Programmed Death-Ligand-1*) et IDO et induire l'expansion des Treg dans un environnement riche en TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) et en cellules dendritiques tolérogènes.

Chez l'homme, quelques cas de transplantations combinées de rein et de moelle osseuse ont été décrits avec induction d'un chimérisme hématopoïétique transitoire accompagné d'une diminution de la réponse spécifique antidonneur et d'une survie du greffon rénal sans immunosuppression (3).

Que savons-nous, aujourd'hui, de la tolérance en pratique clinique ? Tout d'abord, il existe des cas d'arrêt de l'immunosuppression conventionnelle pour des infections sévères, des cancers, mais surtout pour des problèmes d'adhésion essentiellement en transplantation hépatique (TH). Toujours en TH, il existe également des protocoles d'arrêt progressif du traitement immunosuppresseur. Enfin, il existe quelques protocoles d'induction de tolérance : la première stratégie, comme nous l'avons vu, est l'utilisation du chimérisme hématopoïétique, qui a été décrite en transplantation rénale (TR), et la seconde stratégie est l'utilisation de cellules immunorégulatrices, décrite de façon très encourageante en TH. La tolérance opérationnelle spontanée correspond à un greffon fonctionnel après arrêt de

l'immunosuppression ; en TR, des publications ont rapporté quelques cas, moins de 200 en tout (4-7). Les auteurs d'une étude récente ont récupéré les données de 256 centres de TR et ont observé une tolérance opérationnelle chez 66 patients, ce qui correspond à une fréquence de 3/10 000, mais la fonction et la survie de ces greffons à long terme est excellente (8). Le groupe de S. Brouard a montré que, chez 27 patients tolérants à la suite d'une TR, 8 (30 %) ont présenté une dysfonction du greffon après 5 à 10 ans, alors que 19 (70 %) restaient tolérants avec ou sans anticorps spécifiques du donneur (DSA). Les patients ayant présenté une dysfonction du greffon étaient surtout des hommes, qui ont reçu moins de traitements d'induction, et qui étaient plus âgés à la TR ou à l'arrêt de l'immunosuppression (9). Différentes équipes ont tenté d'individualiser des marqueurs de tolérance et ont retrouvé une augmentation des lymphocytes B, et en particulier des cellules B régulatrices (4, 10).

La situation en TH est différente car la tolérance spontanée est bien plus fréquente, et de nombreux protocoles d'arrêt progressif de l'immunosuppression ont été publiés au cours de ces 20 dernières années avec, comme le montre le [tableau I](#), un pourcentage de succès très variable, de 8 à 62 %, selon les patients sélectionnés et les protocoles utilisés.

Nous savons mieux sélectionner les patients pour lesquels un arrêt de l'immunosuppression est possible : il ne faut pas choisir les patients transplantés pour une maladie auto-immune ou qui ont une pathologie virale active ; il faut éliminer également les patients

Tableau I. Prévalence de la tolérance opérationnelle spontanée en TH, d'après la présentation de A. Sanchez-Fueyo.

Année	Auteur	Nombre de patients	Succès (%)	Rejet aigu/chronique (%)	Perte du greffon (%)
1997	Mazariegos	95	19	26/0	0
1998/2005	Devlin Girlanda	18	16,7	28/5,6	5,6
2001	Takatzuki	26	23,8	12/0	0
2003/2008	Pons	21	38	22/0	0
2005	Eason	18	5,6	61/0	0
2005	Triphonopoulos	104	19	67/1,9	0,96
2006	Tisone	34	23,4	76,4/0	0
2007	Assy	26	8	58/0	0
2012	Feng	20	60	35/0	0
2013	Benitez	102	42	58/0	0
2013	Garcia de la Garza	24	62,5	33/0,04	0
2014	Bohne	34	50	44/0	0

Dossier

ayant présenté un épisode récent de rejet. Les patients doivent avoir une histologie strictement normale et être transplantés depuis 3 à 6 ans; chez ces transplantés sélectionnés, qui représentent 15 % de la population, l'arrêt du traitement sera un succès dans 40 % des cas. De plus, dans ces protocoles multicentriques d'arrêt d'immunosuppression (A-WISH, WISP-R, Riset trial, I-WITH), des biopsies sont réalisées régulièrement et en cas d'anomalie du bilan hépatique (figure 1). Cent épisodes de rejets ont ainsi été détectés et traités, un seul était sévère.

Les résultats de ces études sont maintenant disponibles avec un suivi à long terme, et en particulier l'étude pédiatrique WISP-R publiée en 2016 (11), qui ne montre rien de particulier 5 ans après l'arrêt du traitement, ni sur la fonction du greffon ni sur l'histologie. Chez l'adulte, l'âge du receveur et le délai par rapport à la TH nous permettent d'établir des groupes de probabilité de développer une tolérance opérationnelle spontanée (figure 2).

La recherche de biomarqueurs est plus facile en TH où des protocoles d'arrêt de l'immunosuppression sont réalisés. De nombreuses études ont observé des marqueurs sanguins avant et après arrêt, mais les résultats ne sont pas très reproductibles. En revanche, l'évaluation dans le greffon paraît plus concluante, et 5 marqueurs (CDHR2, MIF, PEBP1, SOCS1 et TFRC) semblent appropriés, avec une bonne sensibilité et spécificité (12). Une nouvelle étude multicentrique randomisée est actuellement en cours, qui prend en compte ces biomarqueurs pour arrêter l'immunosuppression.

Ce type de tolérance spontanée, comme dit précédemment, n'est possible que chez une petite proportion de patients, c'est pour cela que les transplantateurs se tournent vers des protocoles d'induction de tolérance, en TR ou en TH. En TR, la stratégie qui a réussi est le chimérisme hématopoïétique, qui a reposé sur une transplantation combinée rein et moelle osseuse avec comme idée de remplacer le système immunitaire du receveur par celui du donneur. Trois grandes équipes ont exploré cette stratégie, tout d'abord celle de Harvard, qui a réalisé un chimérisme mixte chez des TR transplantés rénaux avec un mismatch-HLA (*Human Leucocyte Antigens*) [13]; l'équipe de Stanford, qui a une approche similaire mais chez des patients mieux matchés (14); et enfin, J. Leventhal et al., qui réalisent un chimérisme complet chez des patients avec un mismatch-HLA (15). Ces stratégies sont toutefois complexes et risquées; les greffons proviennent de donneurs vivants adultes, les receveurs reçoivent avant la transplantation plusieurs injections de fludarabine et de cyclophosphamide, une irradiation du corps entier, une infusion de cellules souches hématopoïétiques et, enfin, une immunosuppression conventionnelle (tacrolimus et mycophénolate mofétyl [MMF]). Sur les 19 TR réalisées, 12 étaient tolérantes, 2 greffons ont été perdus pour sepsis, et 1 patient est décédé à la suite d'une réaction du greffon contre l'hôte (15). Donc, même si les résultats ne sont pas mauvais, il existe un réel problème de sécurité dans cette étude. Le tableau II montre les résultats des différentes études publiées, les meilleurs avec la meilleure sécurité sont observés dans l'étude de Stanford, mais chez des patients sans mismatch-HLA. En TH, l'approche a été différente, et une étude récemment publiée montre qu'il est possible d'induire une tolérance grâce à l'injection de lymphocytes T régulateurs (16). Cette stratégie a également été utilisée en TR chez le singe, en combinant splénectomie, ciclosporine, cyclophosphamide et injection de cellules régulatrices à J 13, avec une survie prolongée du greffon rénal sans immunosuppression (17). Différents protocoles d'induction de tolérance sont actuellement en cours ou programmés en TH (tableau III).

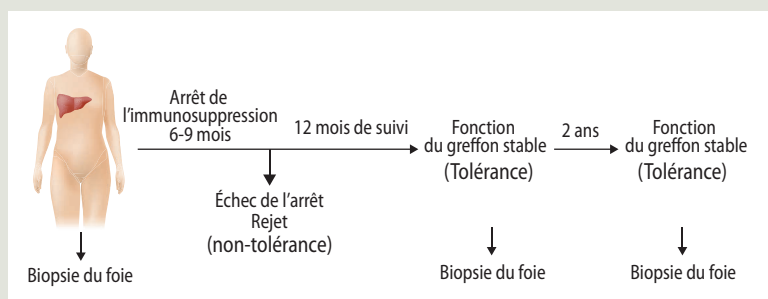


Figure 1. Protocole d'arrêt d'immunosuppression en TH, modifié d'après A. Sanchez-Fueyo.

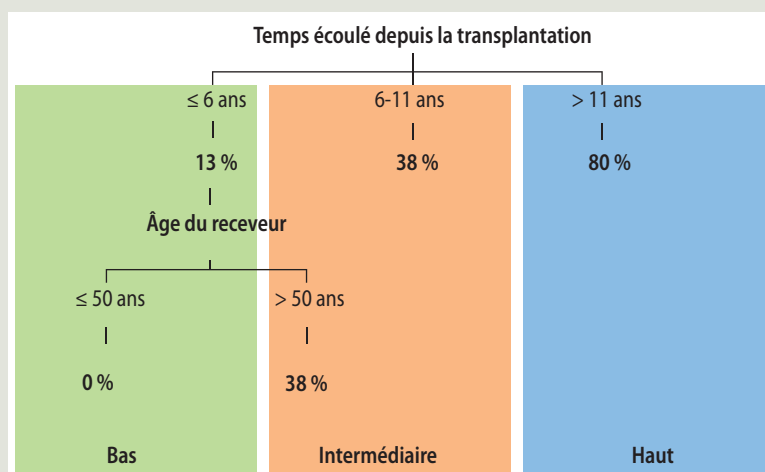


Figure 2. Probabilité de développer une tolérance opérationnelle spontanée, modifié de C. Benitez, Hepatology 2013.

Tableau II. Les résultats des différentes études publiées, d'après la présentation de A. Sanchez-Fueyo.

Centre	Disparité HLA	Nombre de patients	Délai sans immunosuppression	Réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)	Perte du greffon	Décès du receveur
MGH	Incompatible	10	4 (7 initialement)	0	3	0
Northwestern	Incompatible	19 (28)	12	1	2	(1/28)
Stanford	Compatible	22	18	0	0	0
Northwestern	Compatible	10	5	0	0	0

Une autre approche, testée dans l'étude de phase II "LITE", tend à induire l'expansion des cellules Treg endogènes in vivo grâce à des petites doses d'interleukine 2 (IL2), et à réduire progressivement le traitement immunosuppresseur.

En conclusion, la tolérance en TH est largement étudiée, de nombreuses études d'induction de tolérance sont en cours et les résultats sont très encourageants, laissant imaginer un changement dans la prise en charge de ces patients. En TR, pour le moment, les études sont débutantes, les résultats incertains et peu sécurisés, mais de nombreuses études sont également en cours qui changeront sans doute l'immunosuppression.

Thérapie par injection de lymphocytes T régulateurs en transplantation d'organe

Giovanna Lombardi (King's College, Londres, UK)

La transplantation est l'un des plus grands succès de l'histoire médicale, mais il existe encore 3 problèmes majeurs, le premier est la pénurie d'organes, le deuxième est le traitement immunosuppresseur et le troisième, la survie limitée des greffons. En transplantation, les cellules effectrices sont dominantes et le traitement immunosuppresseur conventionnel essaie de les contrôler. Cependant, ce traitement induit un grand nombre d'effets indésirables, et c'est pour cela qu'il est important de développer des stratégies d'induction de tolérance. Pour ce faire, l'option choisie ici, et qui nous a été rapportée par G. Lombardi, est de diminuer les mécanismes effecteurs en augmentant le nombre de cellules régulatrices par l'injection de lymphocytes T régulateurs (Treg) CD4⁺CD25⁺Foxp3, après expansion in vitro. Ces cellules sont capables d'induire la tolérance dans des modèles animaux, en particulier pour les Treg spécifiques du donneur (18-22). Des études cliniques ont donc été mises en place il y a quelques années après des résultats encourageants chez l'animal en TH et TR, avec pour but de prélever du sang du receveur, d'isoler et de multiplier les Treg in vitro et de les injecter au bon moment chez le receveur pour induire la tolérance. Le

Tableau III. Protocoles d'induction de tolérance en TH, d'après la présentation de A. Sanchez-Fueyo.

	Type de cellules	Délai après transplantation	Objectif	Statut
ThRIL	Treg polyclonaux	3 mois 6-12 mois	Sécurité	En cours (5 patients évalués)
DeLTA	Ag-Treg	3 semaines	Arrêt du traitement	En cours
ARTEMIS	Ag-Treg	2-6 ans	Diminution du traitement	En cours
LITMUS	Ag-Treg	3-6 mois	Arrêt du traitement	En préparation

passage des protocoles de laboratoire à la recherche clinique chez l'homme a été très difficile à mettre en place. Les protocoles utilisés à Londres sont assez précis : à J0, on prélève le sang du patient, on réduit le volume, on isole les lymphocytes Treg en déplantant en lymphocytes CD8 positifs et en enrichissant en lymphocytes CD25 positifs ; il faut ensuite faire proliférer les Treg en culture en présence de rapamycine et d'IL-2 et en stimulant tous les 10 jours les cultures par des anticorps monoclonaux anti-CD28 ; à J36, les cellules peuvent être injectées au patient ou congelées. La présence de rapamycine est très importante car elle permet aux cellules de conserver leurs fonctions suppressives. Des essais cliniques d'injection de Treg ont commencé pour en étudier la tolérance : étude One Study en transplantation rénale et étude ThRIL en transplantation hépatique. Elles présentent des différences car, en TR, les organes provenaient d'un donneur vivant, ce qui n'était pas le cas pour la TH, et l'injection de cellules avait lieu à J5 post-TR mais à 3 mois post-TH. Le protocole One Study est résumé dans la [figure 3, p. 70](#), aussi bien pour l'immunosuppression que pour l'injection des Treg. Douze patients ont été traités dans l'étude One Study entre août 2014 et février 2016, et 4 doses de cellules ont été testées (1 million/kg, 3 millions/kg, 6 millions/kg et 10 millions/kg). Quatre préparations de Treg n'ont pas fonctionné (nombre insuffisant de Treg isolés ou problème d'infection). L'injection de Treg était bien tolérée, la créatinine est restée stable après la TR quelle que soit la dose de Treg injectée, et aucun patient n'a présenté de rejet.

Dossier

Protocole ONE Study : immunosuppression

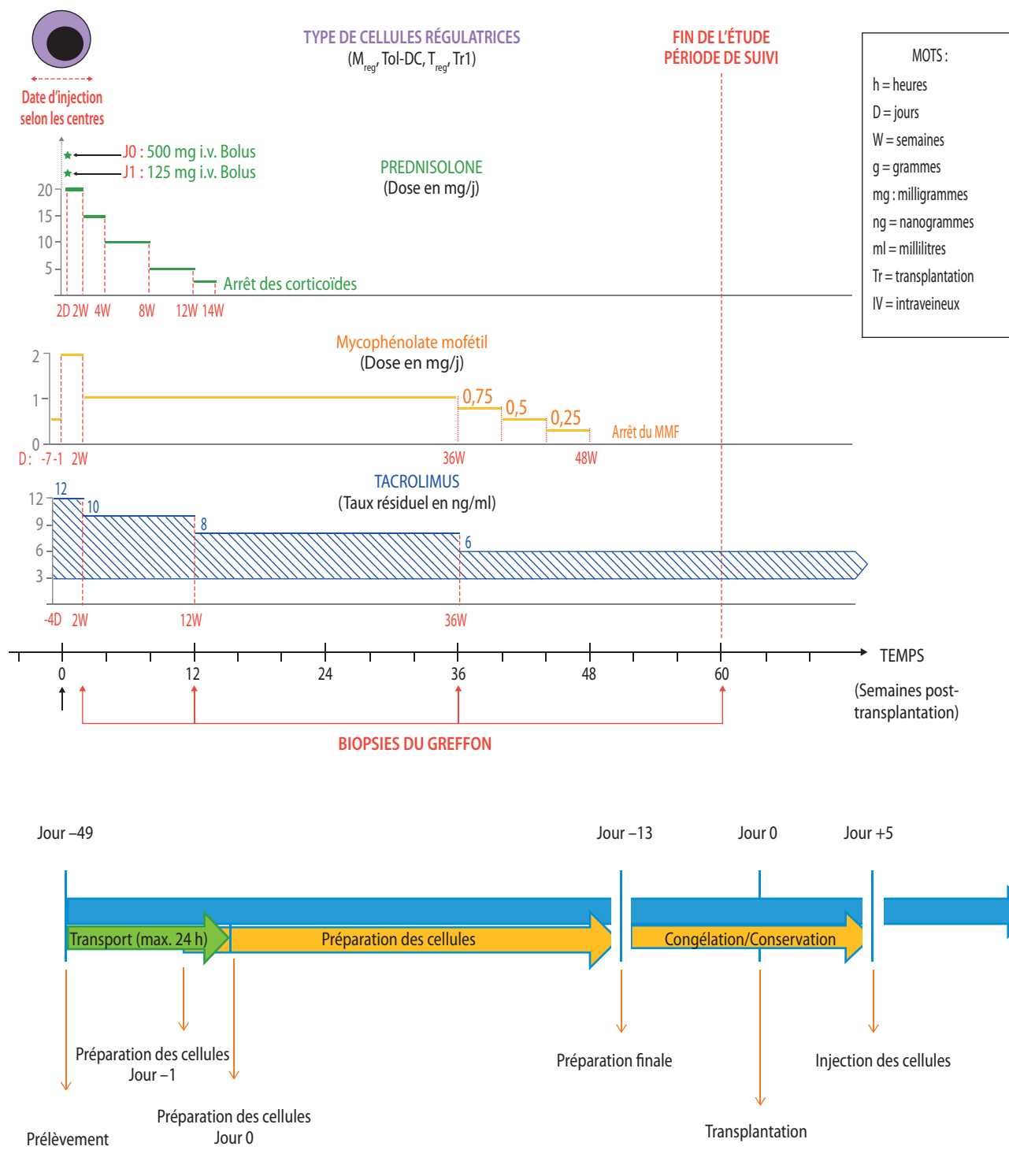


Figure 3. One Study, protocole clinique, d'après la présentation de G. Lombardi.

Le protocole pour la TH était très semblable, il a seulement été ajouté 3 doses d'antithymocyte globulin (ATG) à J1, J3 et J5 car il semble important de combiner l'addition de cellules régulatrices à la déplétion des cellules T effectrices. Le tacrolimus va être diminué et l'évérolimus introduit à 1 mois post-TH, l'injection de Treg sera donc réalisée à 3 mois après la TH. Initialement, ce protocole, comme pour la TR, était prévu pour évaluer la sécurité de cette injection, puis dans un deuxième temps pour évaluer l'arrêt de l'immunosuppression et l'induction de tolérance (figure 3). Mais, après TH, les patients n'étaient pas stables et ont dû sortir de l'étude. Ainsi, le protocole a été modifié en 2016 pour inclure les patients plus tardivement, au moment où ils sont cliniquement stables, entre 6 et 12 mois après la TH (figure 4 A et B, pp. 72 et 73). Le protocole d'immunosuppression est semblable mais sans ATG; à ce jour, 6 patients ont été inclus et seulement 2 ont été traités mais depuis très peu de temps, les résultats ne sont donc pas encore disponibles.

Les protocoles d'induction de tolérance par l'injection de Treg ont donc commencé en TR et en TH, et de nombreuses étapes restent à franchir avant de savoir si cette stratégie sera utile en transplantation d'organe.

Les cultures réalisées en laboratoire semblent montrer que les Treg spécifiques sont plus efficaces que les Treg polyclonaux, il semble également important d'y associer des anti-inflammatoires, de faibles doses d'IL-2, et de diminuer les lymphocytes B. En effet, dans les modèles murins de transplantation de peau, il a été montré que les Treg spécifiques du donneur sont plus efficaces que les Treg polyclonaux dans la protection du rejet (21, 22). Une nouvelle stratégie a été imaginée en utilisant une technologie qui s'est développée dans la thérapie du cancer: les cellules T porteuses d'un récepteur chimérique (cellules T CAR). Ce sont des lymphocytes T du patient, ici des Treg prélevés puis modifiés in vitro de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel, dit "chimérique". Ce récepteur est conçu de telle manière que sa partie extracellulaire reconnaît un antigène, ici un HLA de classe I exprimé de façon ubiquitaire dans le greffon. Deux HLA A2-CAR ont été créés, le premier avec un domaine de signalisation CD28-CD3 (CAR), le deuxième sans domaine intracellulaire (Δ CAR) (figure 5, p. 74). In vitro, les CAR Treg étaient activés de façon spécifique et se sont révélés nettement plus suppresseurs que les Treg polyclonaux ou les Δ CAR en présence de HLA-A2, sans toxicité induite; in vivo, dans le modèle murin de greffe de peau humaine, après l'injection les Car-Treg ou les Δ CAR se localisent dans le greffon HLA-A2 et protègent des lésions immunomédiées de façon plus efficace que les Treg polyclonaux (23). Cette technique semble donc applicable et très prometteuse en transplantation d'organe.

En conclusion, la thérapie cellulaire par injection de cellules Treg en transplantation d'organe a déjà commencé il y a quelques années; cette stratégie semble bien tolérée et est très prometteuse. Cependant, de nombreux problèmes sont encore en suspens pour l'induction de tolérance; cette thérapie ne devra probablement pas être utilisée seule mais en combinaison avec d'autres stratégies comme des anti-inflammatoires, de faibles doses d'IL-2 ou la technique CAR, tout cela reste encore à déterminer.

Thérapie cellulaire par injection de Treg pour l'induction de tolérance en transplantation hépatique

Kenichiro Yamashita, MD, PhD (Department of Transplant Surgery, Hokkaido University, Graduate School of Medicine Sapporo, Japan)

Les résultats de la TH se sont largement améliorés, mais l'immunosuppression est indispensable pour éviter le rejet d'allogreffe. Cependant, le traitement immunosuppresseur est accompagné de nombreux effets indésirables comme la néphrotoxicité, le diabète, les problèmes cardiovasculaires, mais aussi d'infections et de cancers qui peuvent être responsables de la mortalité à long terme des patients transplantés hépatiques. Le Pr K. Yamashita a donc expliqué que l'induction de tolérance pourrait aider à résoudre ces problèmes liés à l'immunosuppression et représente le but ultime du transplantateur. Le foie est un organe bien toléré; des articles anciens publiés dans les années 1970-1980 l'ont montré chez le porc, le rat et la souris (24-26). Chez l'homme, le Pr Starzl a montré pour la première fois en 1993 que 6 patients qui ne prenaient plus leur traitement immunosuppresseur avaient une fonction hépatique normale après l'arrêt de l'immunosuppression. Depuis, de nombreuses études d'arrêt de l'immunosuppression ont été réalisées en TH avec des résultats assez variables. Pour assurer leur succès, il semble important d'exclure les patients avec une pathologie auto-immune, qui font plus de rejets; le temps post-TH semble aussi très important et l'immunosuppression doit être poursuivie pendant au moins 5 ans après la TH (27).

Des études d'induction de tolérance ont été réalisées en TH en induisant un chimérisme par une greffe de moelle osseuse accompagnée ou non par une déplétion de cellules T par anti-thymocyte globulin (ATG) ou alemtuzumab (anti-CD52 mAb), mais les résultats n'étaient pas satisfaisants. L'utilisation des Treg dans l'induction de tolérance est logique car ces cellules augmentent en périphérie et dans le greffon des souris tolérantes (28)

Dossier

A

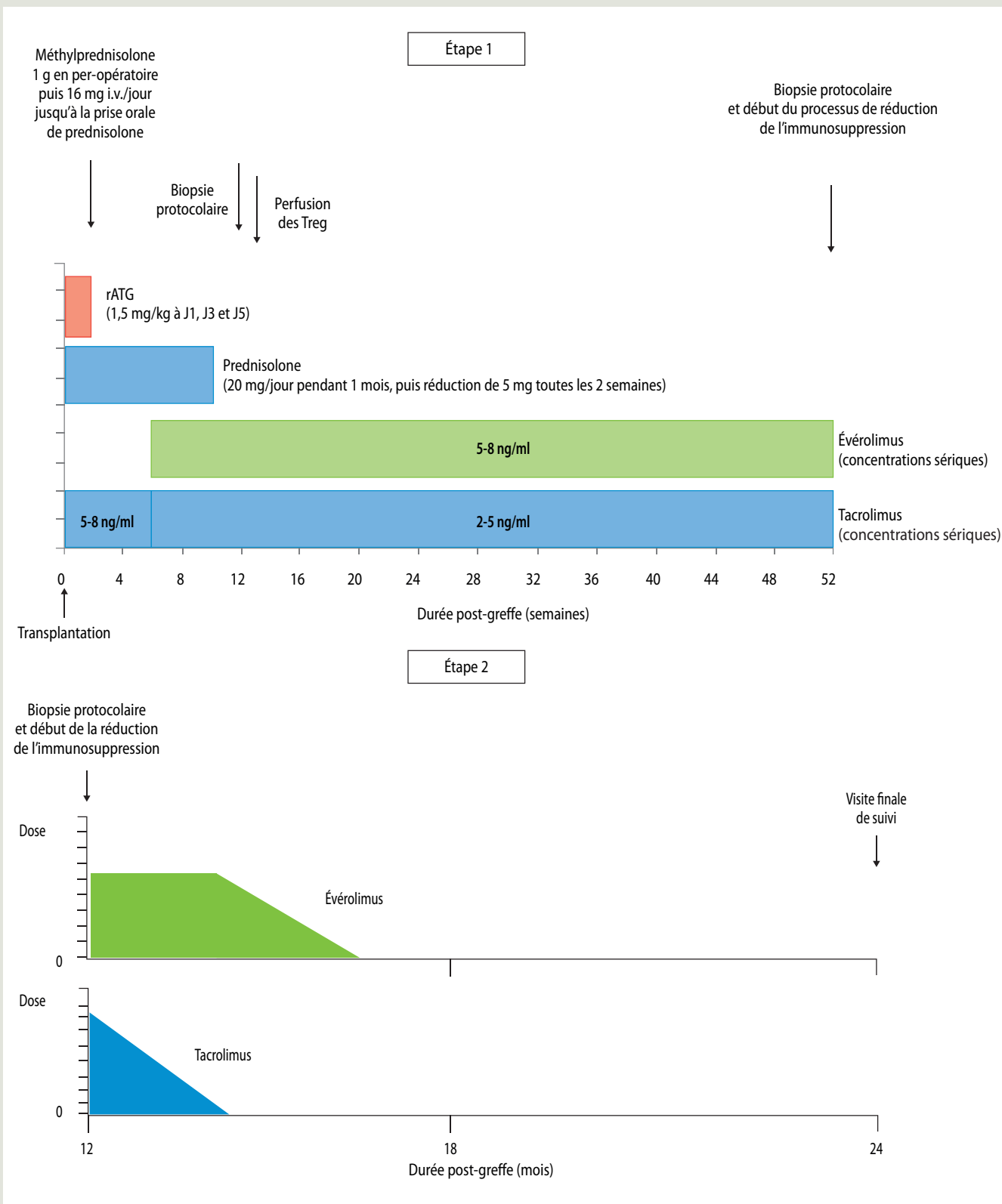
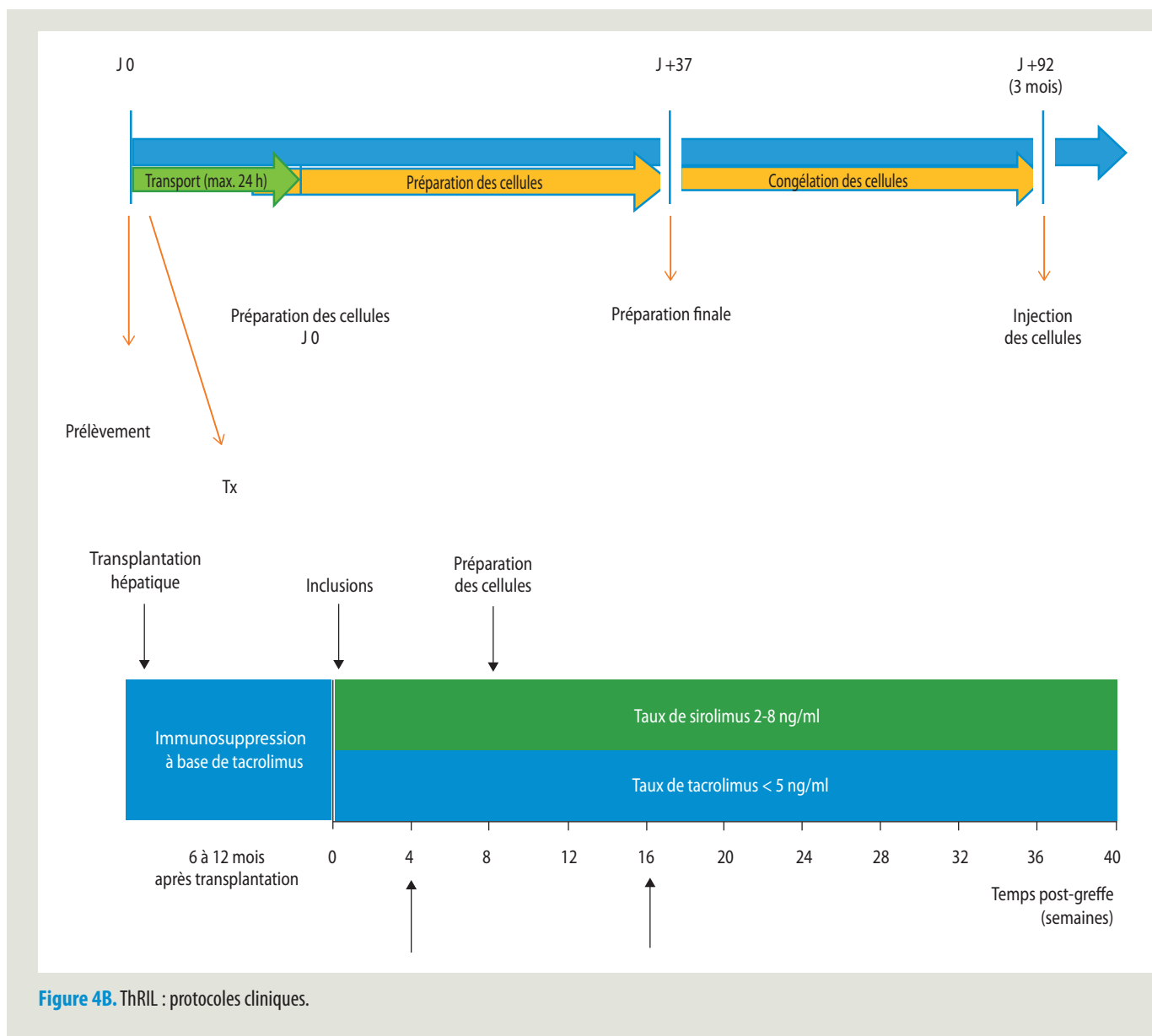


Figure 4A. ThRIL : protocoles cliniques.

B



et leur déplétion casse la tolérance spontanée (29). Chez l'homme, il a été montré qu'il existe une augmentation des Treg périphériques chez les patients tolérants, en revanche ils diminuent au cours du rejet aigu (30-33). Plusieurs études d'injection de Treg ont déjà été réalisées dans différentes pathologies montrant la faisabilité de cette thérapie.

Le Pr K. Yamashita nous a présenté une étude de phase I/II d'injection de Treg en TH par donneur vivant, qui a été initiée dans son équipe au Japon avec pour but d'évaluer la sûreté et l'efficacité de l'injection de Treg en TH. Les adultes en attente de TH pouvaient être inclus, même avec une infection active par le virus de

l'hépatite C (VHC) ou une pathologie auto-immune. Les objectifs étaient d'évaluer la tolérance des injections, la minimisation de l'immunosuppression et l'induction de tolérance.

Ce protocole implique le prélèvement du donneur avant la TH (1 à 4 semaines), l'isolement des lymphocytes qui seront irradiés et congelés et qui serviront d'antigènes. Les lymphocytes du receveur seront prélevés le jour précédant la TH, et une splénectomie sera réalisée le jour de la TH pour isoler des cellules qui seront mises en coculture avec les cellules du donneur et réinjectées au receveur à J13 post-TH (figure 6, p. 74). Les conditions de culture permettent un enrichissement en Treg

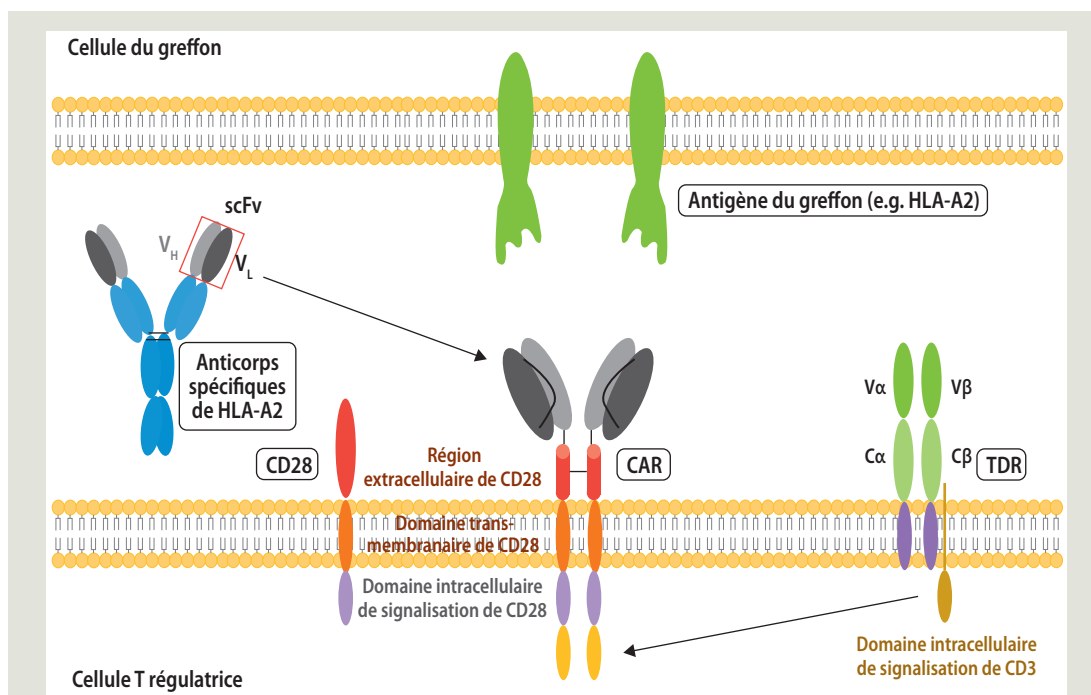


Figure 5. La stratégie CAR.

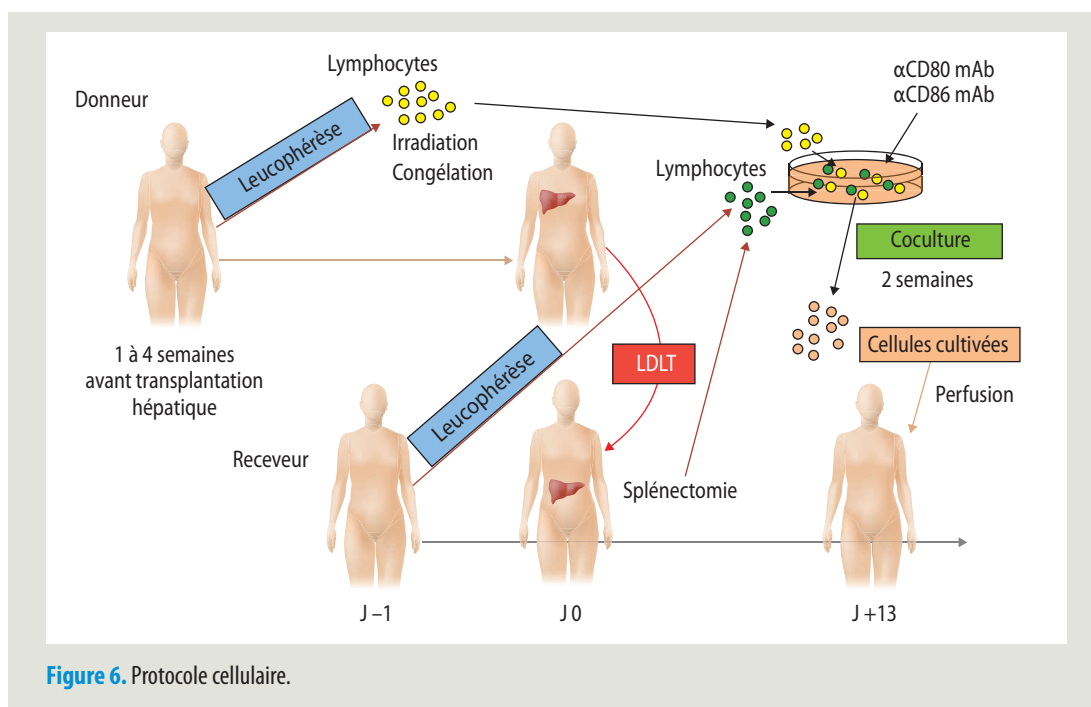


Figure 6. Protocole cellulaire.

qui passent de 5 % à J0 à 30 % à J14, les cellules n'ont qu'une activité suppressive partiellement spécifique. Le protocole d'immunosuppression est initialement composé de corticoïdes et de mycophénolate mofétil arrêtés 1 mois après la TH, et d'un inhibiteur de calcineu-

rine (tacrolimus ou ciclosporine) diminué progressivement à partir du sixième mois et arrêté complètement à 18 mois post-TH. Une injection de cyclophosphamide est réalisée à J5 et les cellules sont injectées à J13 post-TH. Une biopsie hépatique est réalisée à M6, M9, M12,

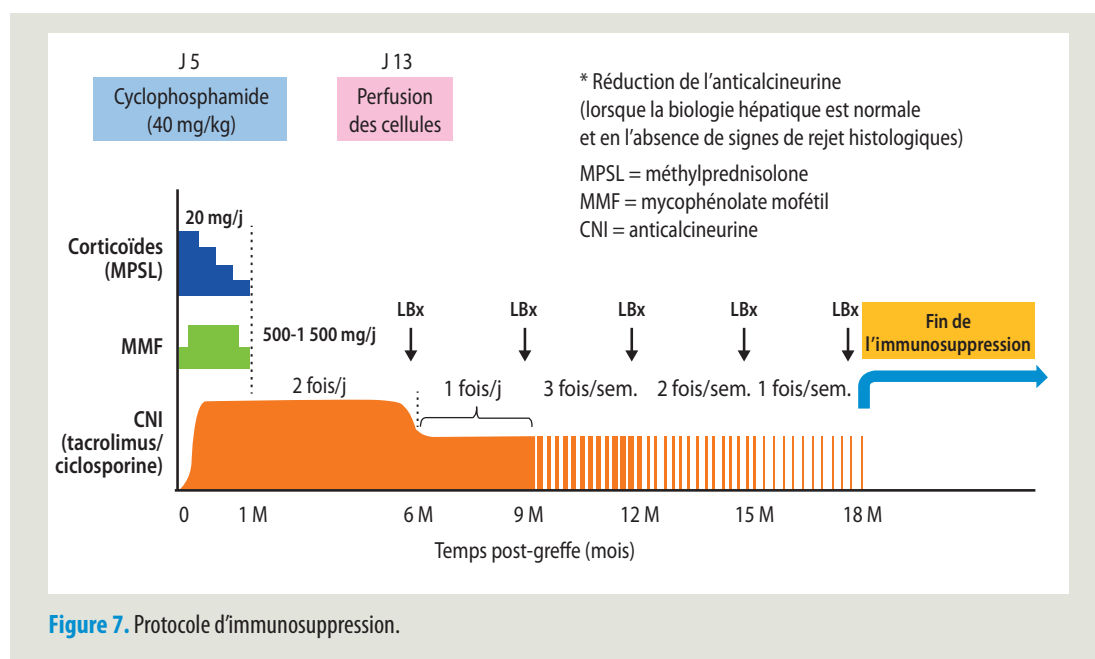


Figure 7. Protocole d'immunosuppression.

Tableau IV. Efficacité du traitement par injection de Treg.

Cas	Nombre de Treg injectés (x10 ⁸)	Temps après transplantation hépatique	Immunosuppression au moment de l'évaluation	Biologie : ASAT/ALAT/GGT (UI/L)	Durée depuis l'arrêt de l'immunosuppression	DSA de novo (MFI)	Rejet pendant la durée de l'immunosuppression
#1	0,31	6 ans 2 mois	Sans	21/12/15	4 ans 5 mois	Absence	–
#2	4,66	5 ans 11 mois	Sans	22/23/13	4 ans 3 mois	Classe II (+) DR12 (2746)	–
#3	0,94	5 ans 10 mois	Sans	22/23/64	4 ans 3 mois	Classe II (+) DQ7 (6202)	–
#4	4,41	5 ans 7 mois	Sans	1/2/10	4 ans 1 mois	Absence	–
#5	0,43	5 ans 4 mois	Tacrolimus 4 mg/j	19/5/12	–	Absence	Rejet aigu modéré (à J 394) Rejet aigu tardif (à J 1091)
#6	2,72	5 ans 2 mois	MMF 500 mg/j + prednisolone 7,5 mg/j	22/16/24	–	Classe (+) A1 (4497)	Rejet aigu modéré (à J 311)
#7	3,18	5 ans 2 mois	Sans	31/32/29	3 ans 7 mois	Absence	–
#8	3,04	4 ans 11 mois	Sans	18/14/13	3 ans 2 mois	Absence	–
#9	0,33	4 ans 9 mois	Tacrolimus 4 mg/j	20/9/22	–	Classe II (+) DQ5 (1058)	Rejet aigu modéré (à J 365)
#10	2,89	4 ans 6 mois	Sans	18/12/14	3 ans	Classe II (+) DQ4 (3887)	–

M15 et M18. Les anticalcineurines sont diminués seulement si la biopsie et les tests fonctionnels hépatiques sont normaux (figure 7).

Dix patients ont été inclus, dont 3 avec une pathologie auto-immune. L'injection de Treg n'a été suivie d'aucun effet indésirable immédiat ni tardif, 3 patients ont présenté une réactivation de cytomégalovirus (CMV).

Le tableau IV montre les résultats très encourageants de la thérapie cellulaire par injection de Treg. Le premier patient a été inclus il y a plus de 6 ans et a arrêté l'immunosuppression il y a plus de 4 ans et 5 mois, le dernier patient inclus a arrêté le traitement il y a plus de 3 ans. Les 3 patients transplantés pour une maladie auto-immune ont présenté un épisode de rejet minime

qui a été traité facilement par la reprise du traitement immunosuppresseur, les patients vont actuellement tous parfaitement bien. Sept patients ont arrêté tout traitement immunosuppresseur depuis au moins 3 ans avec un greffon fonctionnel et sont donc tolérants. Quelques patients ont des anticorps spécifiques du donneur, mais les biopsies réalisées régulièrement ainsi que les tests hépatiques ne montrent pas de lésions ni de dysfonctions hépatiques significatives.

L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

En conclusion, les Treg jouent un rôle essentiel dans l'induction de tolérance. L'injection de Treg cocultivés avec des cellules du donneur en présence d'anticorps anti-CD80 et CD86 est bien tolérée et réalisable. Cette injection a permis un arrêt complet de l'immunosuppression pendant au moins 3 ans chez 70 % des patients traités, avec une bonne fonction du greffon. L'immunothérapie basée sur l'injection de Treg pourrait être une nouvelle modalité d'induction de tolérance. ■

Références bibliographiques

- Zhang Z, Zhu L, Quan D et al. Pattern of liver, kidney, heart, and intestine allograft rejection in different mouse strain combinations. *Transplantation* 1996;62(9):1267-72.
- Utsugi R, Barth RN, Lee RS et al. Induction of transplantation tolerance with a short course of tacrolimus (FK506): I. Rapid and stable tolerance to two-haplotype fully mhc-mismatched kidney allografts in miniature swine. *Transplantation* 2001;71(10):1368-79.
- Kawai T, Sachs DH, Sprangers B et al. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant* 2014;14(7):1599-611.
- Sagoo P, Perucha E, Sawitzki B et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010;120(6):1848-61.
- Newell KA, Asare A, Kirk AD et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010;120(6):1836-47.
- Brouard S, Pallier A, Renaudin K et al. The natural history of clinical operational tolerance after kidney transplantation through twenty-seven cases. *Am J Transplant* 2012;12(12):3296-307.
- Roedder S, Li L, Alonso MN et al. A three-gene assay for monitoring immune quiescence in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2042-53.
- Massart A, Pallier A, Pascual J et al. The DESCARTES-Nantes survey of kidney transplant recipients displaying clinical operational tolerance identifies 35 new tolerant patients and 34 almost tolerant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):1002-13.
- Brouard S, Pallier A, Renaudin K et al. The natural history of clinical operational tolerance after kidney transplantation through twenty-seven cases. *Am J Transplant* 2012;12(12):3296-307.
- Rebollo-Mesa I, Nova-Lamperti E, Mobillo P et al. Biomarkers of tolerance in kidney transplantation: are we predicting tolerance or response to immunosuppressive treatment? *Am J Transplant* 2016;16(12):3443-57.
- Feng S, Demetris AJ, Spain KM. Five-year histological and serological follow-up of operationally tolerant pediatric liver transplant recipients enrolled in WISP-R. *Hepatology* 2017;65(2):647-60. Epub 2016 Jul 27.
- Bohne F, Martínez-Llordella M, Lozano JJ et al. Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. *J Clin Invest* 2012;122(1):368-82.
- Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008;358(4):353-61.
- Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S et al. Tolerance and withdrawal of immunosuppressive drugs in patients given kidney and hematopoietic cell transplants. *Am J Transplant* 2012(5);12:1133-45.
- Leventhal J, Abecassis M, Miller J et al. Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med* 2012;4(124):124-28.
- Todo S, Yamashita K, Goto R et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. *Hepatology* 2016;64(2):632-43.
- Bashuda H, Kimikawa M, Seino K et al. Renal allograft rejection is prevented by adoptive transfer of anergic T cells in nonhuman primates. *J Clin Invest* 2005;115(7):1896-902.
- Tsang JY, Tanriver Y, Jiang S et al. Conferring indirect allospecificity on CD4+CD25+ Tregs by TCR gene transfer favors transplantation tolerance in mice. *J Clin Invest* 2008;118(11):3619-28.
- Tsang JY, Tanriver Y, Jiang S et al. Indefinite mouse heart allograft survival in recipient treated with CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells with indirect allospecificity and short term immunosuppression. *Transpl Immunol* 2009;21(4):203-9.
- Tsang JY, Ratnasothy K, Li D et al. The potency of allospecific Tregs cells appears to correlate with T cell receptor functional avidity. *Am J Transplant* 2011;11(8):1610-20.
- Sagoo P, Ali N, Garg G et al. Human regulatory T cells with alloantigen specificity are more potent inhibitors of alloimmune skin graft damage than polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med* 2011;3(83):83-42.
- Putnam AL, Safinia N, Medvec A et al. Clinical grade manufacturing of human alloantigen-reactive regulatory T cells for use in transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(11):3010-20.
- Boardman DA, Philippeos C, Fruhwirth GO et al. Expression of a chimeric antigen receptor specific for donor HLA class I enhances the potency of human regulatory T cells in preventing human skin transplant rejection. *Am J Transplant* 2017;17(4):931-43.
- Calne RY, Sells RA, Pena JR et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969;223(5205):472-6.
- Houssin D. [Spontaneous tolerance of liver allograft in the rat]. *J Chir (Paris)* 1979;116(11):663-74.
- Qian S, Demetris AJ, Murase N. Murine liver allograft transplantation: tolerance and donor cell chimerism. *Hepatology* 1994;19(4):916-24.
- Bentez C, Londoño MC, Miquel R et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013;58(5):1824-35.
- Jiang X, Morita M, Sugioka A et al. The importance of CD25+ CD4+ regulatory T cells in mouse hepatic allograft tolerance. *Liver Transpl* 2006;12(7):1112-8.
- Li W, Kuhr CS, Zheng XX et al. New insights into mechanisms of spontaneous liver transplant tolerance: the role of Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells. *Am J Transplant* 2008;8(12):1837-43.
- Ohe H, Waki K, Yoshitomi M et al. Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match. *Transpl Int* 2012;25(1):97-106.
- Schulz-Juergensen S, Marischen L, Wesch D et al. Markers of operational immune tolerance after pediatric liver transplantation in patients under immunosuppression. *Pediatric Transpl* 2013;17(4):348-54.
- Demirkiran A, Kok A, Kwekkeboom J et al. Low circulating regulatory T-cell levels after acute rejection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(2):277-84.
- Stenard F, Nguyen C, Cox K et al. Decreases in circulating CD4+CD25hiFOXP3+ cells and increases in intra-graft FOXP3+ cells accompany allograft rejection in pediatric liver allograft recipients. *Pediatric Transpl* 2009;13(1):70-80.