

**Evaluation non invasive du statut du greffon et du
statut immunitaire après transplantation d'organe solide**
Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Evaluation non invasive du statut du greffon et du statut immunitaire après transplantation d'organe solide. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02032177

HAL Id: hceres-02032177

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032177>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Evaluation non invasive du statut du greffon
et du statut immunitaire après transplantation
d'organe solide
de l'Université Paris 5



Mars 2009



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Evaluation non invasive du statut du greffon
et du statut immunitaire après transplantation
d'organe solide
de l'Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Evaluation non invasive du statut du greffon et du statut immunitaire après transplantation d'organe solide

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 1833

Nom du directeur : M. Yvon CALMUS

Université ou école principale :

Université Paris 5

Date de la visite :

10 Février 2009



Membres du comité d'experts

Président :

M. Yvon LEBRANCHU, Université François Rabelais, Tours

Experts :

M. Cyril FERAY, Université de Nantes

M. Josep Boira GRINYO, Université de Barcelone

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD...) :

M. Jean Marc REICHHART, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Marc BONNEVILLE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno VARET, Université Paris 5



Rapport d'évaluation



1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif : 11 personnes dont
 - 6 enseignants-chercheurs
 - 2 post-doctorants
 - 2 doctorants, tous les deux financés
 - 1 technicien
- Nombre de HDR : 3 dont 2 encadrent des thèses
- Nombre de thèses soutenues lors des 4 dernières années : 1
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 0
- Nombre de publiants : 6 sur 6

2 • Déroulement de l'évaluation

- 10h30 Réunion à huis-clos des membres du comité
- 11h - 11h30 Présentation générale par le directeur de l'unité
- 11h30 - 12h15 Présentation détaillée du projet
- 12h15 - 13h Réunion avec les membres de l'équipe
- 13h15 Réunion avec le représentant l'Université Paris5
- 14h30 - 15h30 Discussion générale
- 15h30 - 16h Réunion à huis-clos
- 16h Fin de la visite

Du fait de perturbations aériennes, un des membres du comité n'a pas pu assister à la visite sur site mais a été sollicité pour la validation du rapport. Pour les mêmes raisons, un autre membre du comité n'est arrivé qu'en fin de matinée.

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Cette demande de création d'équipe d'accueil s'inscrit dans l'évolution d'un groupe issu d'une ancienne équipe d'accueil, puis d'une équipe émergente soutenue par l'université Paris 5 de 2004 à 2008 "Analyse fonctionnelle des lymphocytes T CD8⁺ au cours de l'hépatite chronique".

Cette unité repose sur une équipe hospitalo-universitaire bien structurée comportant 6 hospitalo-universitaires, 2 post doctorants, 2 doctorants, 1 technicienne et 1 technicienne d'études cliniques. Depuis dix ans, le groupe a exploré la possibilité de mettre au point des biomarqueurs utilisables dans le domaine de la transplantation hépatique. En particulier, il a montré que la production de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL)-1 (IL-1RA) par des cellules mononuclées du sang périphérique était réduite chez les patients présentant un rejet corticorésistant, une donnée persistant à distance du rejet, suggérant l'existence d'un défaut constitutionnel



de production, possiblement lié à un polymorphisme génétique, pouvant favoriser les processus inflammatoires intrahépatiques. La production d'IL-15, analysée in situ ou dans le sérum, est augmentée en cas de rejet chez les sujets traités par des médicaments immunosuppresseurs de type anticalcineurines. La production d'IL-4 est augmentée en cas de rejet aigu grave ou de rejet chronique et en cas de récurrence sévère de l'hépatite C après transplantation hépatique, une donnée qui peut être démontrée in situ dans le greffon, mais qui peut être également démontrée dans le sang périphérique après stimulation des cellules mononuclées sanguines par des peptides viraux. Le Groupe a ensuite démontré que, sur des modèles cellulaires (hépatocytes humains en culture primaire et fibroblastes intrahépatiques), l'IL-4 était capable d'induire l'apoptose des hépatocytes par une voie dépendante du récepteur de l'IL-4 et indépendante de la voie Fas/Fas ligand, et était capable d'augmenter la fibrogénèse en favorisant l'activation des fibroblastes intrahépatiques humains et en augmentant leur production de différents types de collagène.

Dans le même ordre d'idée, d'autres marqueurs sanguins périphériques ont été analysés : activité calcineurine, production d'IL-2, et expression membranaire de marqueurs tels que le CD28 et le CD38 sur les cellules mononuclées du sang périphérique. L'ensemble des données suggère que les marqueurs membranaires CD28 et CD38 sont probablement les plus à même de refléter le niveau d'activation lymphocytaire, tant à la phase précoce qu'à la phase tardive post-transplantation, et qu'ils pourraient être utilisés comme marqueurs du statut immunitaire des patients transplantés.

Enfin, l'évaluation de marqueurs de tolérance, à la fois lymphocytes Treg et lymphocytes Tr1, pourrait avoir un effet prédictif, en particulier sur la gravité de la récurrence virale C après transplantation hépatique. Ces travaux ont conduit à une dizaine de publications entre 2004 et 2008 dans des revues de spécialité (IF entre 3 et 7) *Liver Transplantation*, *Transplantation*, *Lab Invest*, *Faseb J*. Deux thèses ont été soutenues, deux autres le seront en 2009.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Le projet a pour objet de développer des tests non invasifs dans le domaine de la transplantation d'organes, de réalisation rapide, utilisant la combinaison de plusieurs marqueurs. Clairement, il reste à cette équipe à confirmer, sur des études transversales évaluant d'autres types de transplantations comme la transplantation rénale et la transplantation thoracique et de façon prospective sur des cohortes plus importantes, la réalité des données déjà montrées.

L'étude du rôle des cytokines inflammatoires, de l'IL-1RA et de l'IL-4 pourrait être élargie à d'autres phénomènes comme les phénomènes d'ischémie-reperfusion, la maladie chronique du greffon après transplantation rénale ou cardiaque. L'analyse des mécanismes en jeu pourrait être approfondie par l'utilisation de modèles in vitro ou de modèles animaux (cellules endothéliales, évaluation de la transition épithélio-mésenchymateuse, phénomènes inflammatoires et apoptotiques sur des animaux transgéniques).

De façon à élargir la connaissance sur d'autres protéines d'intérêt, ce groupe va par ailleurs évaluer, de façon transversale et rétrospective, sur des cellules mononuclées mais surtout sur le sérum, les transcrits de 400 gènes pouvant intervenir dans les phénomènes post-greffe (inflammation, adhésion cellulaire, cytokines et récepteurs, chémokines, apoptose...). Pour ce faire, une collaboration a été nouée avec l'Institut de Biologie de Lille, de façon à mettre en place une plateforme transcriptomique qui permettra d'évaluer 600 patients d'une cohorte bien phénotypée, et pour laquelle les données cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques seront enregistrées dans une base de données. A l'aide des statisticiens de Cochin, il sera alors possible d'établir des corrélations entre les transcrits et des scores cliniques évaluant le statut du greffon, la sur- et la sous-immunosuppression. Les molécules d'intérêt seront ensuite testées de façon prospective, et pourront être associées dans des tests combinatoires. La possibilité d'une valorisation industrielle sera alors analysée. Il apparaît important de valider l'approche transcriptomique sérique en la corrélant aux tests fonctionnels précédemment réalisés par l'équipe des marqueurs possiblement associés à des réponses cliniques (comme IL 1RA, IL-4, IL-15, etc...). Cela permettrait de renforcer la cohérence globale entre le bilan et le projet et consolider le rationnel de l'approche.



5 • Analyse de la vie de l'unité

Equipe de taille réduite, bien soudée, qui ne soulève pas de problèmes de management.

6 • Conclusions

– Points forts :

La force de ce groupe est d'être fortement ancré sur la clinique, d'être transversal (tous types de transplantations), et de reposer sur une interaction forte et ancienne entre médecins et chirurgiens, permettant d'avoir un accès au matériel humain, mais permettant aussi éventuellement de mettre en place une plateforme de modèles « petit animal ».

– Points à améliorer et recommandations

Le projet visant à développer des tests rapides non invasifs chez les patients transplantés repose sur des données encore ténues. Sa faisabilité et ses chances de succès restent par conséquent incertaines. Une confirmation de ces données par des études transversales couvrant d'autres types de transplantations (rénale, thoracique) et de façon prospective sur des cohortes plus importantes sera requise.

Les travaux proposés restent encore assez descriptifs et pourraient bénéficier du développement et de l'exploitation de modèles in vitro ou in vivo (animaux) permettant d'aborder de façon plus mécanistique plusieurs questions abordées (par ex. rôle des cytokines inflammatoires dans le rejet aigu ou chronique du greffon, impact de l'ischémie / reperfusion, etc...)

Les approches transcriptomiques sur sérum reposent également sur des données non totalement validées qu'il serait important de conforter (par exemple en les corrélant à des test fonctionnels et des marqueurs immunitaires possiblement corrélés à une évolution clinique : eg IL1R1, IL4, IL15...) avant d'envisager des études à plus large échelle, qui seront gourmandes en temps et en argent.

Du fait de la taille réduite de l'équipe, il serait important que tout en maintenant son fort ancrage à la clinique, celle-ci développe et consolide une composante recherche amont plus physiopathologique, via l'attraction de nouvelles compétences et / ou l'établissement de fortes collaborations avec des équipes labellisées pouvant leur apporter une telle expérience.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	B	C

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 20 avril 2009

DRED 09/n° 177

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport de comité de visite concernant l'équipe d'accueil « Evaluation non invasive du statut du greffon et du statut immunitaire après transplantation d'organe solide » rattachée à mon établissement.

L'Université a pris bonne note des remarques du comité de visite et veillera à ce que les recommandations faites soient suivies d'effet.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université


Axel Kahn

POLE MEDICO-CHIRURGICAL
D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS Cédex 14
Standard : 01 58 41 41 41

DEPARTEMENT DES MALADIES ET DES
CANCERS DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

Pavillon PASTEUR
Accueil : 01 58 41 16 91
Consultation : 01 58 41 17 24
Télécopie : 01 43 26 56 78

Chef de département :
Pr Olivier SOUBRANE
Ligne directe : 01 58 41 17 34
Secrétariat : 01 58 41 17 23

UNITE FONCTIONNELLE
DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Responsable :
Pr Yvon CALMUS, PU-PH,
Hépatologue
Ligne directe : 01 58 41 17 27
Secrétariat : 01 58 41 16 99

Dr Denis BERNARD, PH,
Anesthésiste-réanimateur
Ligne directe : 01 58 41 14 89

Dr Filomena CONTI, MCU-PH,
Hépatologue
Ligne directe : 01 58 41 17 33
Secrétariat : 01 58 41 17 48

Dr Olivier SCATTON, PHU,
Chirurgien
Ligne directe : 01 58 41 26 98
Secrétariat : 01 58 41 17 23

UNITE FONCTIONNELLE DE CHIRURGIE
HEPATO-BILIO-PANCREATIQUE

Responsable :
Dr Pierre-Philippe MASSAULT, PH
Chirurgien
Ligne directe : 01 58 41 17 35
Secrétariat : 01 58 41 16 31

Dr Barukh AMIEL, CCA,
Chirurgien
Ligne directe : 01 58 41 41 41 poste 18310
Secrétariat : 01 58 41 16 99

Dr Bruto RANDONE, Praticien attaché
Chirurgien
Ligne directe : 01 58 41 41 41 poste 18318
Secrétariat : 01 58 41 16 31

Mail :

prenom.nom@cch.aphp.fr

Réponse au rapport d'évaluation du comité AERES

Evaluation non invasive du statut du greffon et du statut
immunitaire après transplantation d'organe solide
Yvon Calmus, Université Paris 5

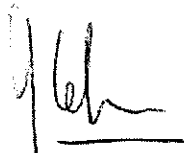
Notre équipe a bien pris notes des commentaires des experts et
tout particulièrement des recommandations visant à améliorer le
projet. Nous tenons à répondre à certains des points faibles mis en
avant dans le rapport :

Le développement de tests non invasifs est l'axe principal de notre
projet. Sa faisabilité repose sur les résultats déjà acquis depuis 10
ans, confirmés par plusieurs méthodes, publiés, et que nous nous
proposons d'évaluer dans des études transversales couvrant
différents types de transplantations (rénale, thoracique) et
prospectives. Les chances de succès nous paraissent donc élevées.

L'approche transcriptomique sur le sérum nous paraît puissante et
pertinente pour découvrir de nouvelles pistes. Elle est déjà en
cours de validation, avant d'envisager des études à plus large
échelle. Une première publication en fait foi. Son coût en termes
de temps et de finances nous paraît précisément assez faible,
permettant d'avoir un rapport « coût/ résultat » intéressant.

Le développement d'une composante de recherche
physiopathologique, via l'attraction de nouvelles compétences et
l'établissement de collaborations avec des équipes labellisées, ainsi
que l'utilisation de modèles in vitro et in vivo, retiendront toute
notre attention dans les 4 années à venir.

Paris, le 17 avril 2009


Yvon Calmus