

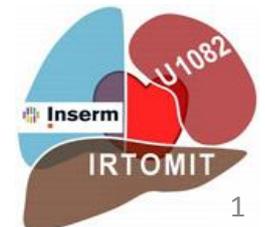


ÉTUDE DES LYMPHOCYTES T IMMUNORÉGULATEURS CHEZ DES PATIENTS TRANSPLANTÉS SOUS IMMUNOSUPPRESSION MINIMISÉE

*Lauren DANIEL, Léa DUFOUR, Jean-Marc GOMBERT,
André HERBELIN, Thierry HAUET, Antoine THIERRY*



INSERM U1082, CHU de Poitiers



LA TRANSPLANTATION D'ORGANE FAVORISE L'APPARITION DE CANCER

Table 1 Cancer incidence in immunosuppressed transplant patients*

Cancer site	No. of cases	Expected no.	Ratio
Non-melanoma skin	127	5.1	24.7
Thyroid and other endocrine	30	2.1	14.3
Mouth, tongue and lip	22	1.6	13.8
Cervix, vulva and vagina	39	3.6	10.8
Non-Hodgkin's lymphoma	25	2.4	10.3
Kidney and ureter	32	3.5	9.1
Bladder	26	4.7	5.5
Colorectal	38	10.5	3.6
Lung	30	12.5	2.4
Brain	10	4.1	2.4
Prostate	11	5.2	2.1
Melanoma	7	4.1	1.7
Breast	15	13.6	1.1

*Source: ref. 40.

❖ Après transplantation/immunosuppression :

- ✓ Augmentation de cancers induits par des virus (EBV, HHV8, HBV, HPV...)
- ✓ Augmentation de l'incidence des cancers cutanés
- ✓ Augmentation du risque de cancer avec le temps et l'intensité du traitement

LA TRANSPLANTATION D'ORGANE FAVORISE L'APPARITION DE CANCER

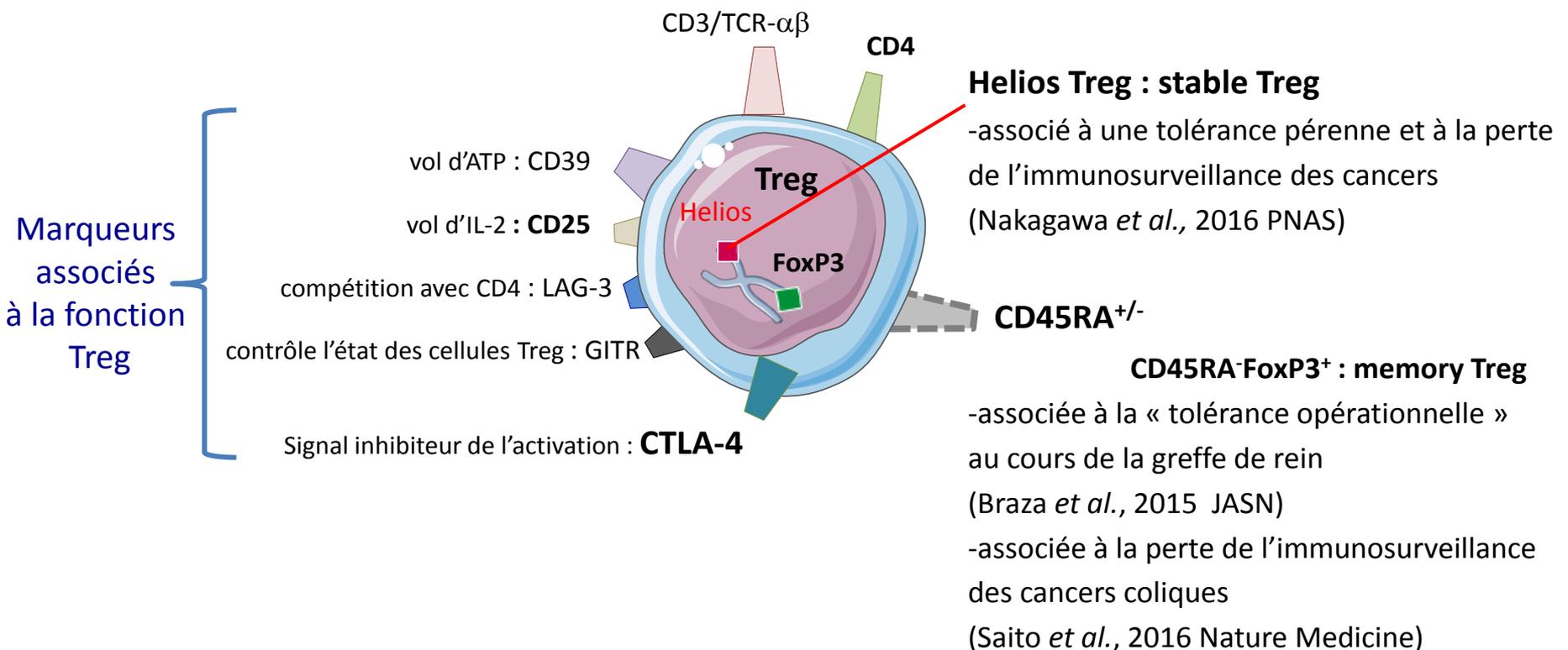
Table 1 Cancer incidence in immunosuppressed transplant patients*

Cancer site	No. of cases	Expected no.	Ratio
Non-melanoma skin	127	5.1	24.7
Thyroid and other endocrine	30	2.1	14.3
Mouth, tongue and lip	22	1.6	13.8
Cervix, vulva and vagina	39	3.6	10.8
Non-Hodgkin's lymphoma	25	2.4	10.3

Hypothèse : *Certaines populations du système immunitaire impliquées dans la tolérance / le non-rejet du greffon pourraient également être impliquées dans la tolérance / la perte de l'immunosurveillance des cancers.*

LES LYMPHOCYTES T CD4⁺ REGULATEURS (Treg) ET LEUR PHENOTYPE

- ❖ Différenciation dépendante de l'expression du facteur de transcription FoxP3
- ❖ Combinaison de marqueurs CD3/TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺
- ❖ Combinaison de marqueurs de substitution CD25⁺CD127⁻, parfois utilisée
- ❖ **Trois groupes de marqueurs :**



Etude ELITE : Impact à long tErme de L'immunosuppression sur
l'Immunosurveillance anti-Tumorale en transplantation rénale

❖ Cohorte de patients du CHU, greffés rénaux depuis plus de **10 ans sans rejet** et qui bénéficient d'une **immunosuppression « minimisée »**

- ✓ 2 types de traitement immunosuppresseur minimisé :
 - ✓ Conventiennel historique : azathioprine + corticoïdes (Aza)
 - ✓ Minimisé : Ciclosporine A ou tacrolimus en monothérapie (CNI)

❖ 53 patients

❖ Âge moyen : 67 ans

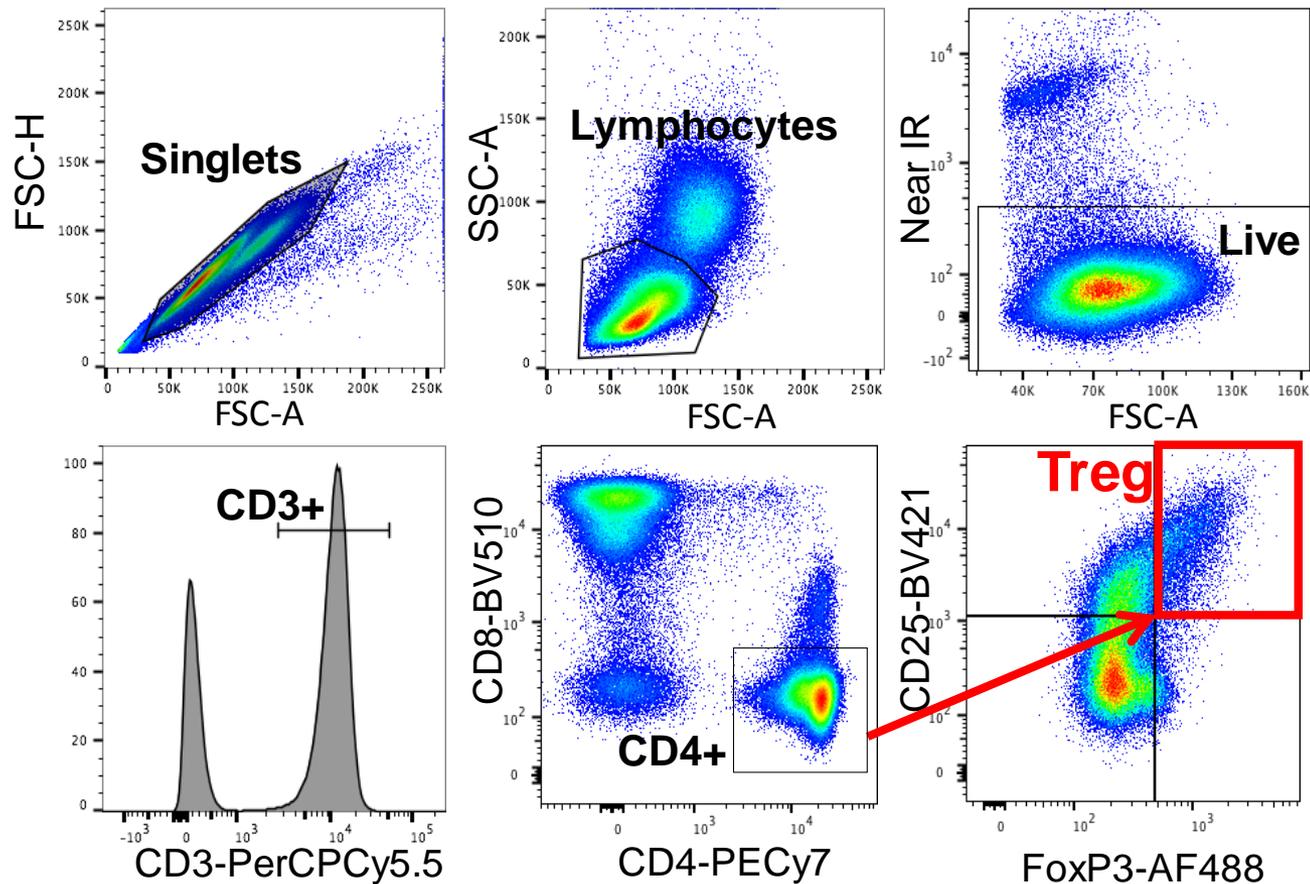
❖ Durée de greffe moyenne : 21 ans

❖ Contrôles (HC) : n=19

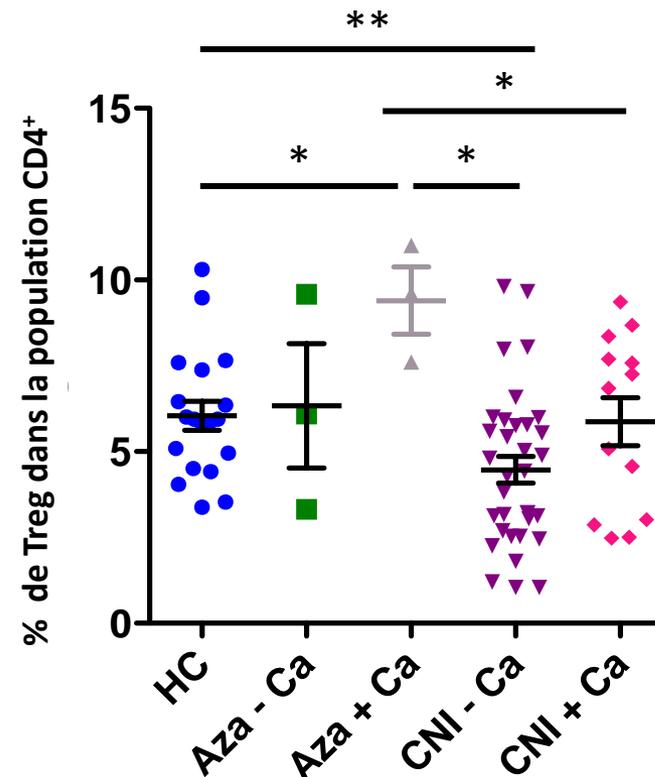
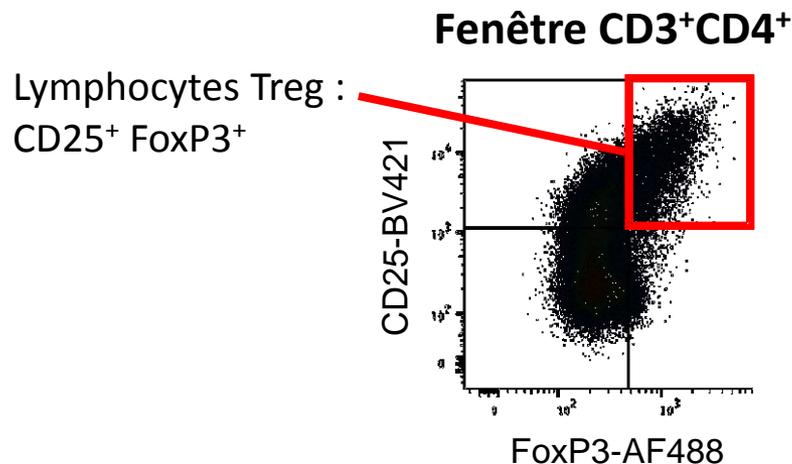
	Cancer	Sans cancer
CNI	CNI+Ca ; n=15	CNI-Ca ; n=32
Aza	Aza+Ca ; n=3	Aza-Ca ; n=3
HC		n=19

STRATEGIE D'ANALYSE EN CYTOMETRIE EN FLUX

- Isolation des CMN et congélation
- Décongélation, immunomarquage
- Acquisition des données sur cytomètre en flux FACS Verse (BD)
- Analyse des données avec FlowJo version 10 (Treestar)



AUGMENTATION DE LA FRÉQUENCE DES LYMPHOCYTES Treg CHEZ LES PATIENTS Aza+Ca

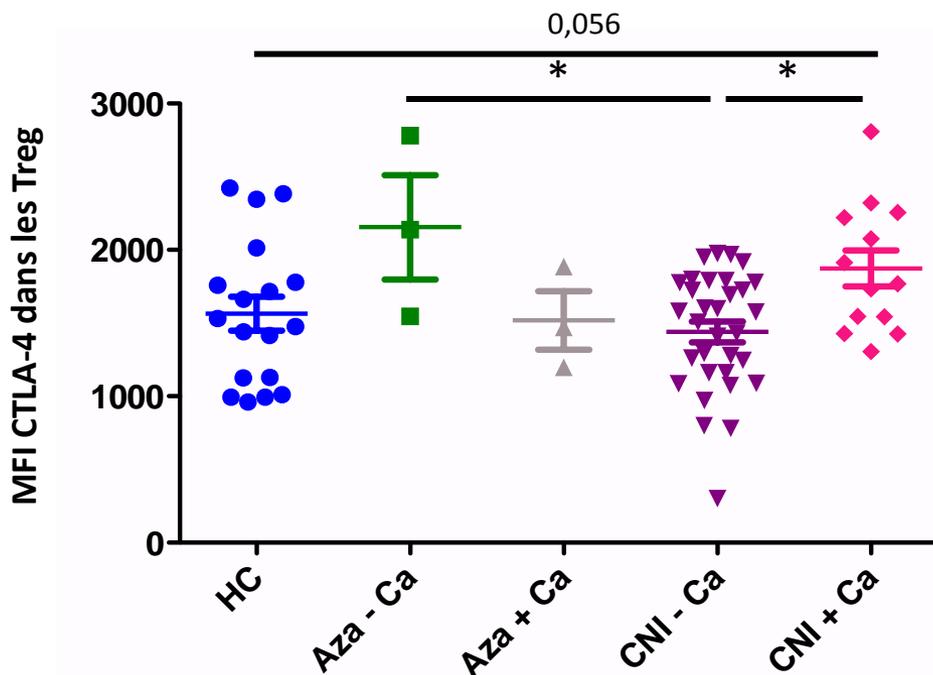
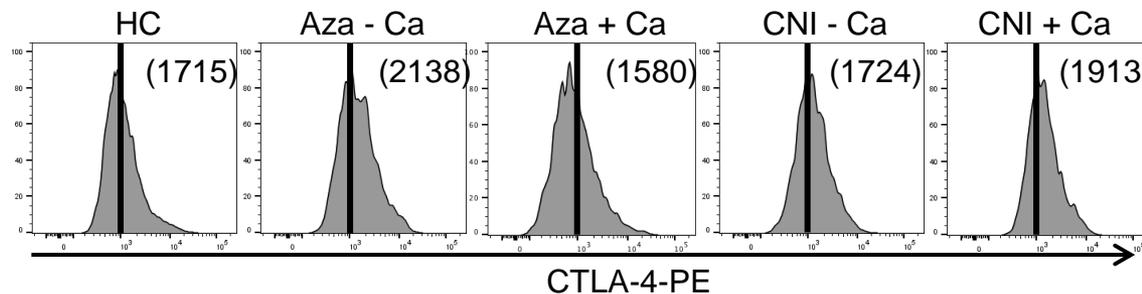


La fréquence des Treg est :

- ❖ Diminuée chez les patients CNI-Ca par rapport aux contrôles et aux patients Aza+Ca
- ❖ Augmentée chez les patients Aza+Ca par rapport aux contrôles et aux patients CNI (CNI-Ca ou CNI+Ca)

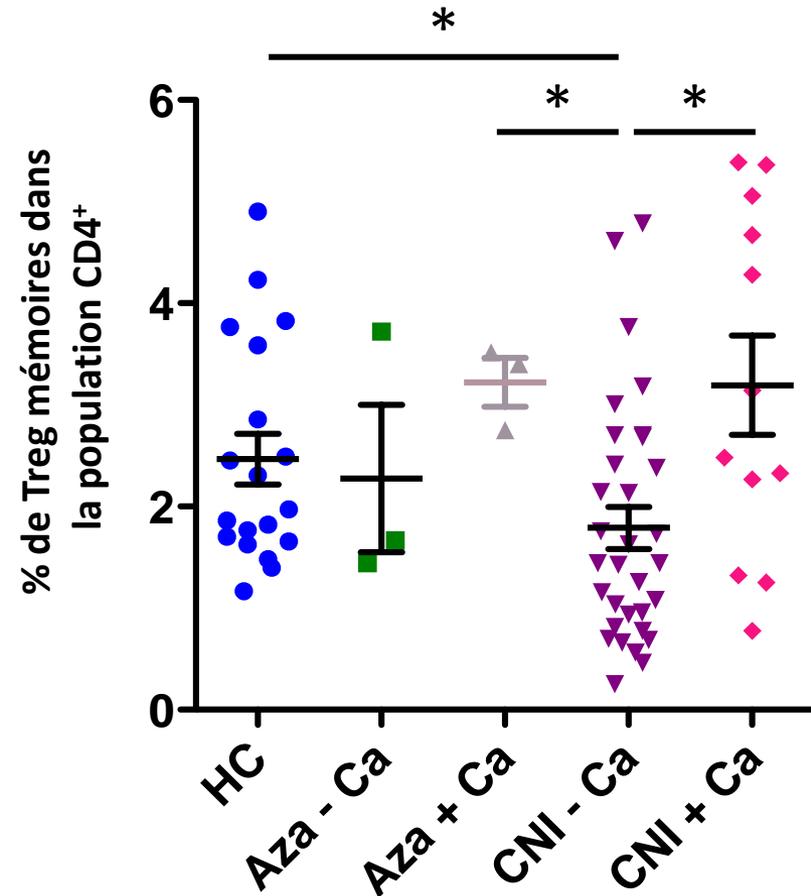
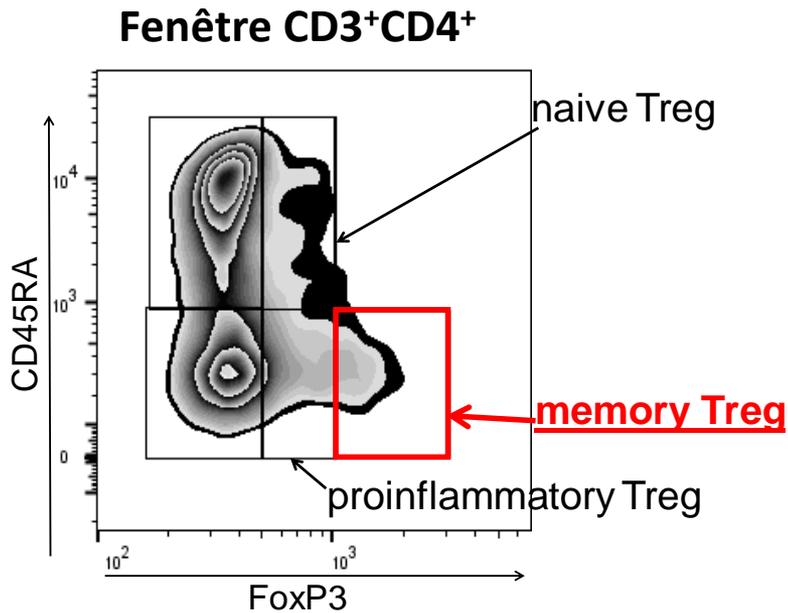
AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DE CTLA-4 DANS LES CELLULES Treg DES PATIENTS CNI+Ca

Expression de CTLA-4 parmi les
cellules Treg (CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺)
(fluorescence exprimé en MFI)

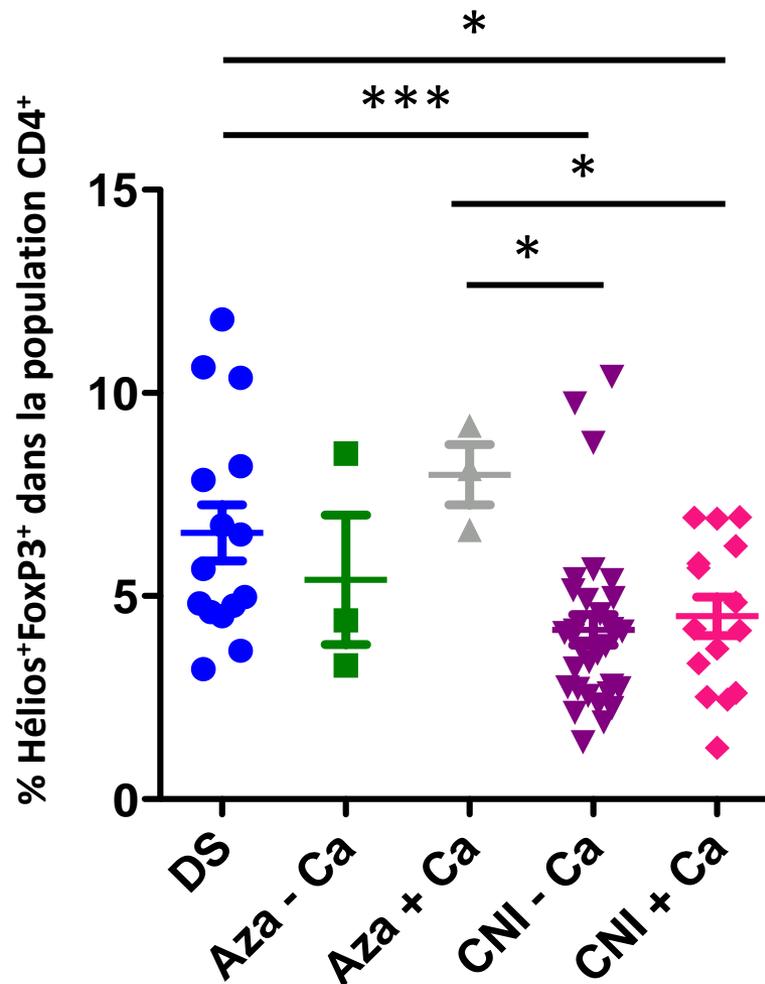
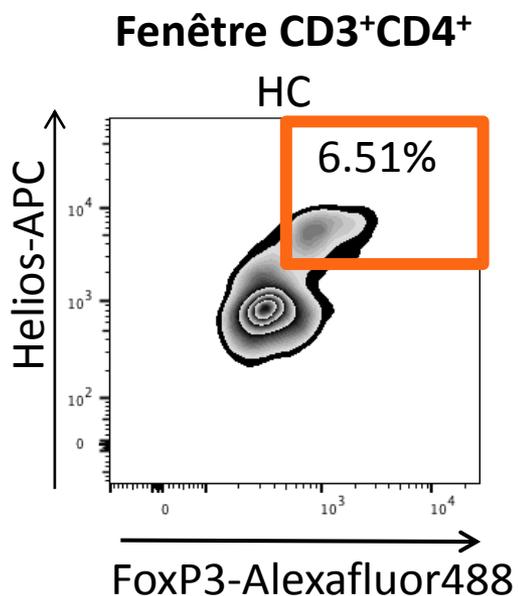


(Mann-Whitney, one-tail pour la comparaison Aza-Ca Vs CNI-Ca ; *p<0.05)

AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES CELLULES Treg MEMOIRE CHEZ LES PATIENTS AVEC ANTECEDENTS DE CANCER

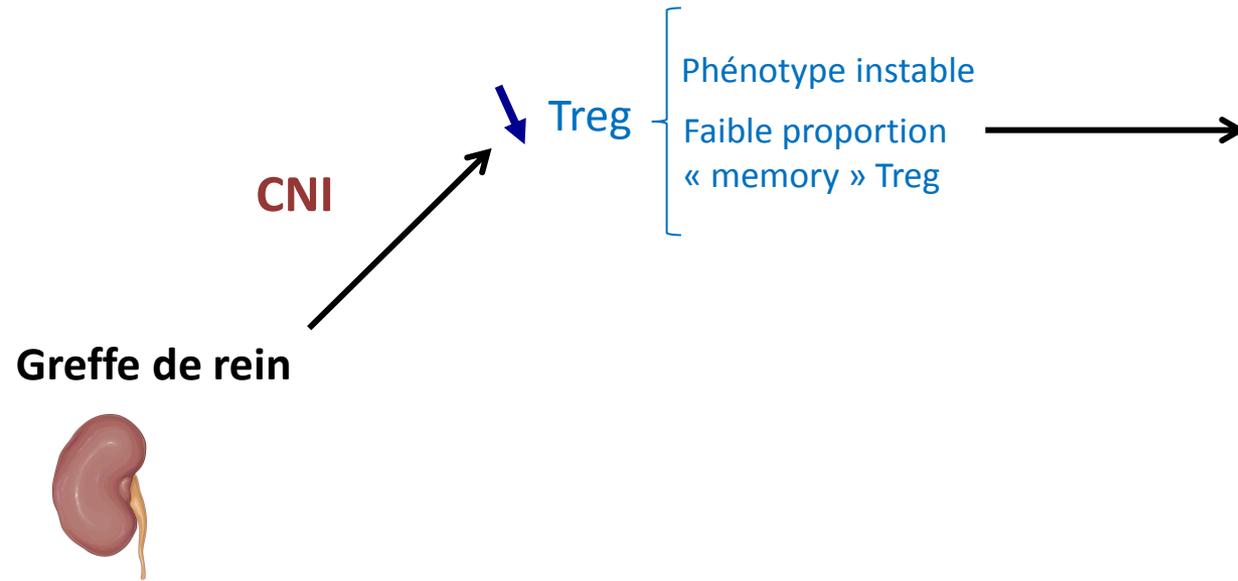


AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES CELLULES Treg DE PHENOTYPE STABLE CHEZ LES PATIENTS Aza+Ca EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES GROUPES DE PATIENTS



(Mann-Whitney, one-tail pour la comparaison HC Vs CNI+Ca ; *p<0.05 ; ***p<0.001)

CONCLUSIONS

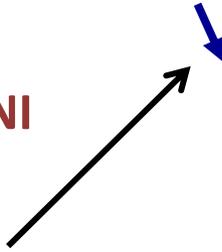


CONCLUSIONS

Greffe de rein



CNI



Treg

- Phénotype instable
- Faible proportion « memory » Treg



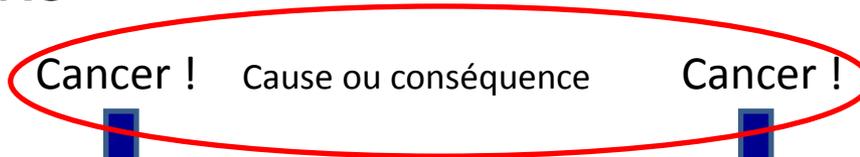
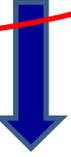
Treg

- Phénotype instable « memory » Treg
- Potentiel régulateur (CTLA-4)

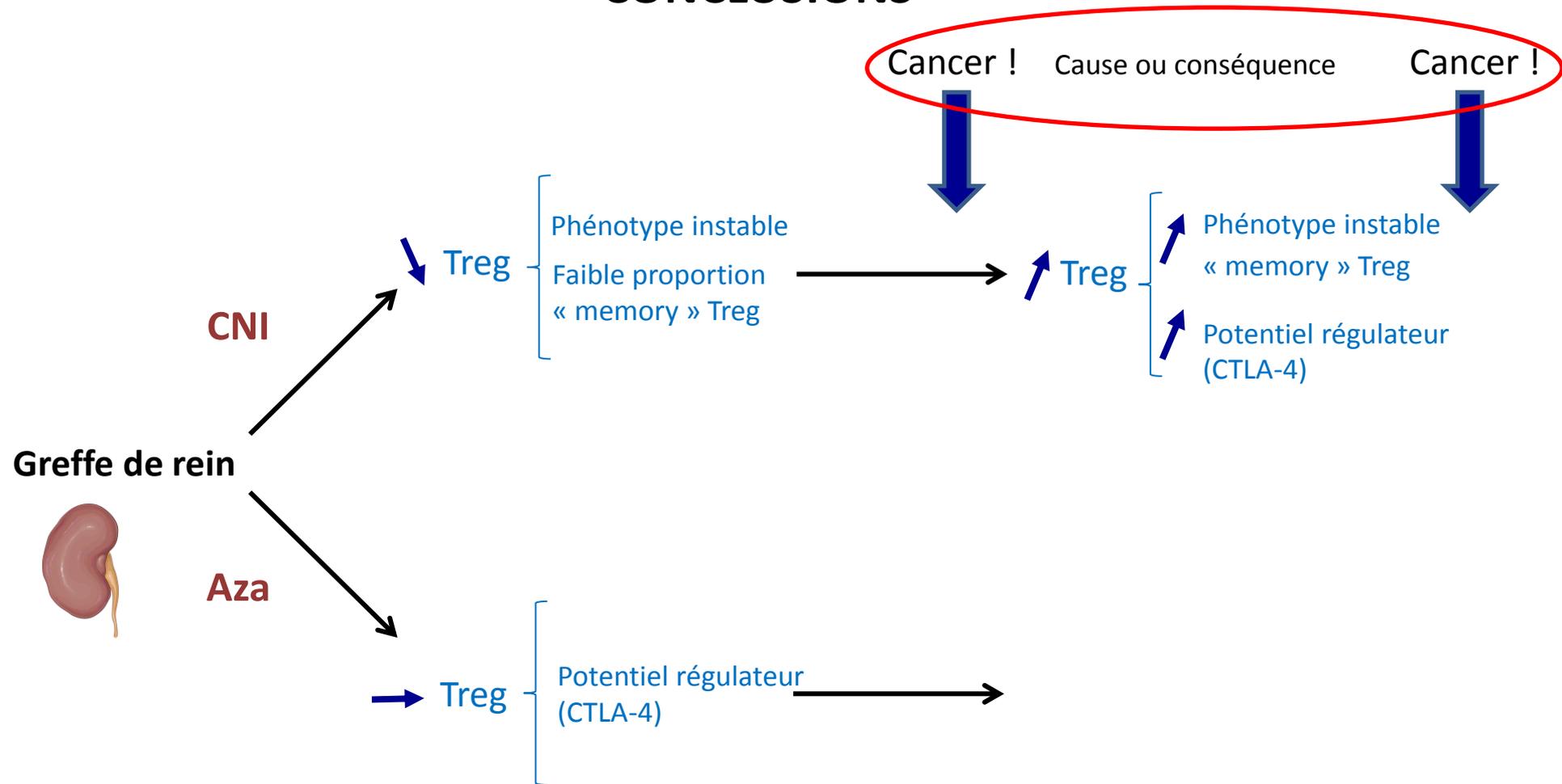
Cancer !

Cause ou conséquence

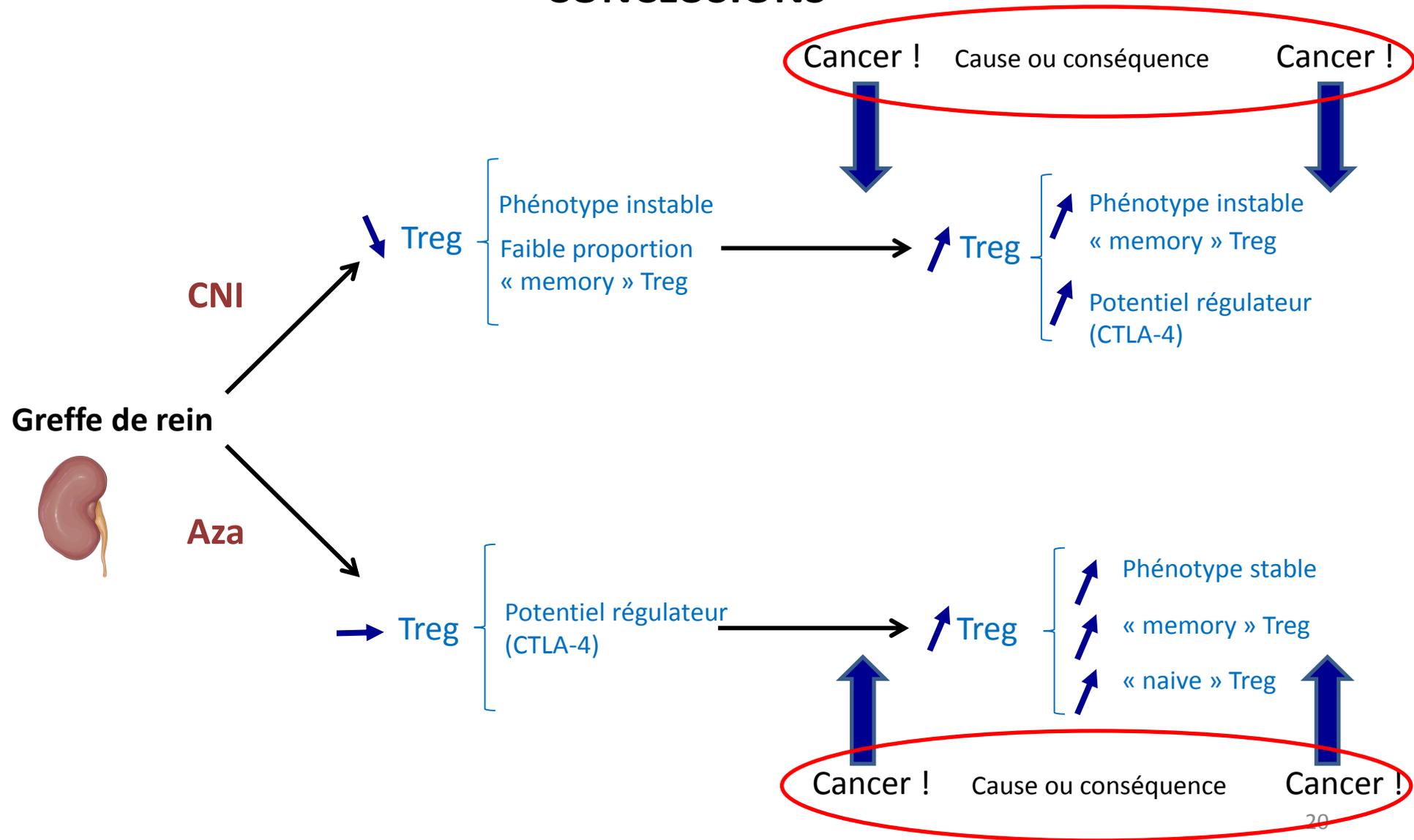
Cancer !



CONCLUSIONS



CONCLUSIONS



➡ Ces résultats suggèrent l'existence de différentes signatures associées à la survenue de cancer et dépendantes du traitement immunosuppresseur

PERSPECTIVES

- Cohorte Aza de faible taille : augmenter le recrutement
- Tester la spécificité des lymphocytes Treg des patients vis-à-vis des antigènes du donneur
- Définir les mécanismes impliqués dans l'apparition de ces populations de lymphocytes Treg (rôle du microbiote, ...)
- Effet sur les populations T effectrices de l'immunosurveillance des cancers
- Etude du statut péri-tumoral des lymphocytes chez les patients porteurs de cancers sous immunosuppression minimisée

Merci de votre attention

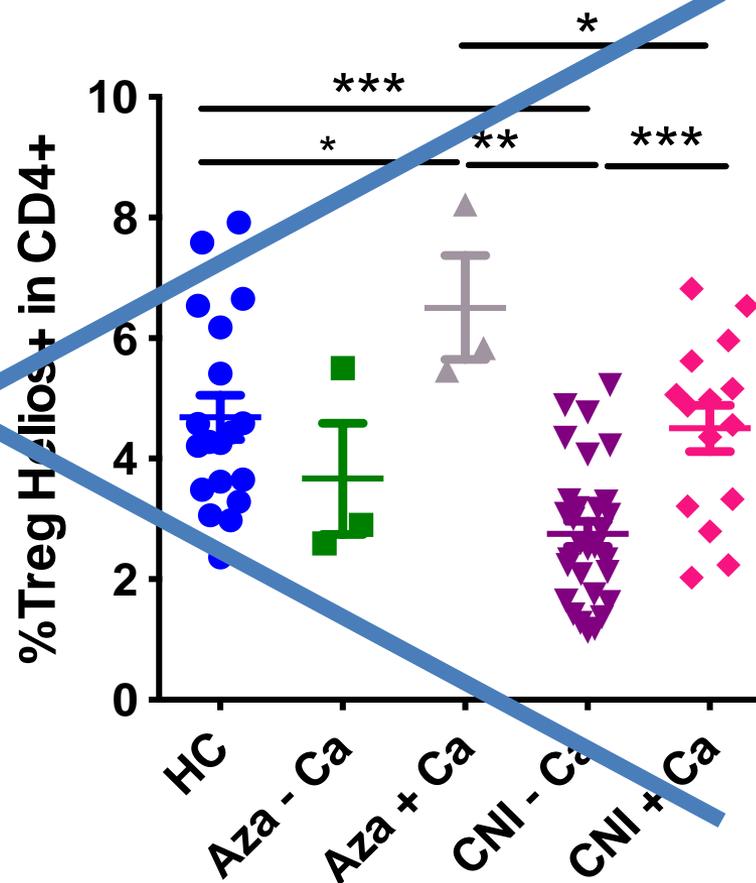
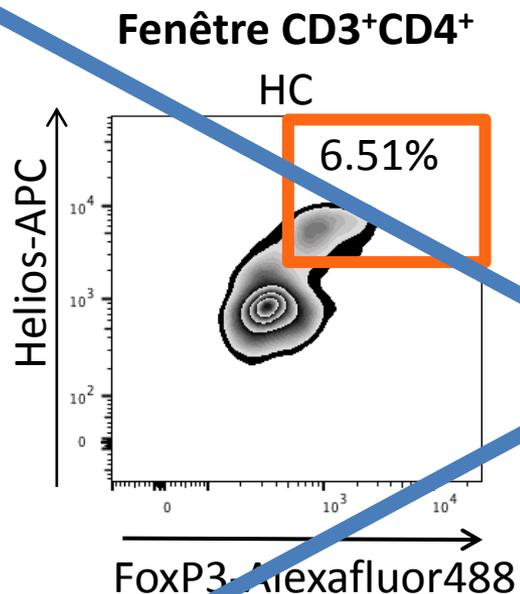
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- Deux signatures différentes liées au cancer selon le type de traitement

	Cancer	% Treg parmi les cellules T CD4+	Fréquence des Treg mémoire parmi les cellules T CD4(+)	Fréquence des Treg au phénotype stable parmi les cellules T CD4(+)	CTLA-4 expression in Treg (MFI)
CNI	-	↓	↓	↓	→
	+	→	↑	↓	↑
Aza	-	→	→	→	↑
	+	↑	↑	↑	→

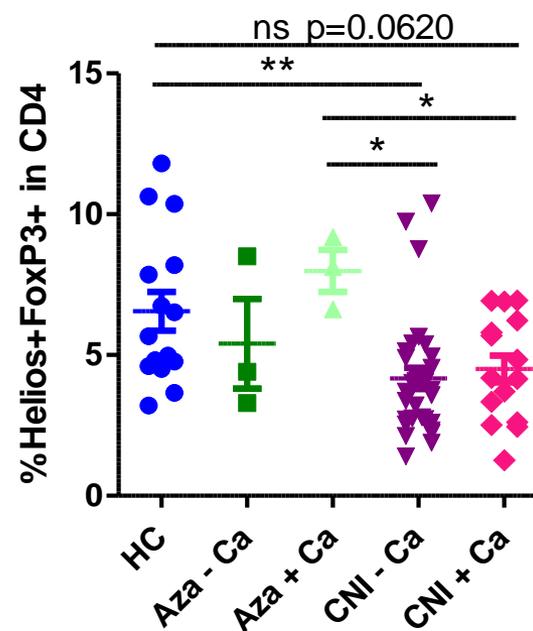
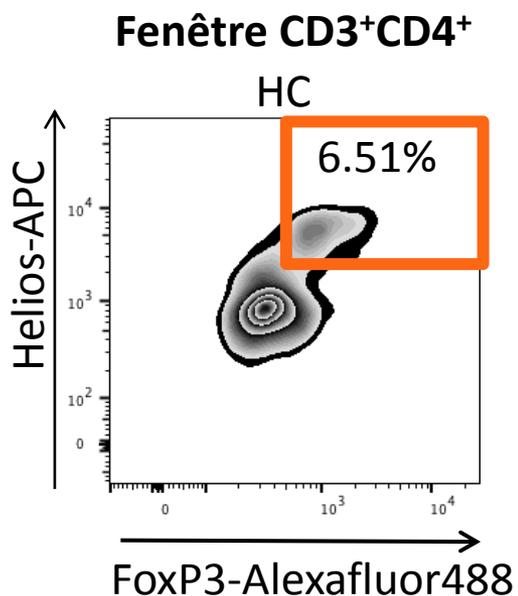
- La fréquence des Treg totaux, la fréquence des Treg CTLA-4(+) et la fréquence des Treg mémoire semblent être associées avec des antécédents de cancer
- La stabilité du phénotype immunosuppresseur des Treg diminuée dans les groupes de patients CNI et augmentée chez les patients Aza+Ca
 - ➔ **Tout cela suggère l'existence de différentes signatures associées avec les antécédents de cancer et dépendantes du traitement immunosuppresseur**
- cohorte Aza de faible taille, augmenter le recrutement
- Tester la spécificité des lymphocytes Treg des patients vis-à-vis des antigènes du donneur
- Définir les mécanismes impliqués dans l'apparition de ces populations de lymphocytes Treg (rôle du microbiote, ...)

AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES Treg DE PHENOTYPE STABLE CHEZ LES PATIENTS Aza+Ca EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES GROUPES DE PATIENTS



❖ Augmentation de la fréquence des Treg avec un phénotype immunorégulateur stable chez les patients Aza+Ca par rapport aux autres groupes de patients

AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES Treg DE PHENOTYPE STABLE CHEZ LES PATIENTS Aza+Ca EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES GROUPES DE PATIENTS



- ❖ Cellules FoxP3(+) Helios(+) parmi les CD4(+)
- ❖ Augmentation de la fréquence des Treg avec un phénotype immunorégulateur stable chez les patients Aza+Ca par rapport aux autres groupes de patients.