

**Résumés des projets de recherche financés dans le cadre de l'appel d'offres  
2017 « Recherche et Greffe »**

Chercheur	Institution et Ville	Sujet de recherche	Thème	Subvention accordée
<b>AUGE Nathalie</b>	U1048, INSERM, CHU de Toulouse	<a href="#">Immunité humorale et hyperplasie intimale au cours du rejet de greffe: Rôle des connexines et recherche de marqueurs</a>	4	<b>21 000 €</b>
<b>BENCHOUA Alexandra</b>	i-STEM Corbeil- Essonnes	<a href="#">Dérivation de progéniteurs compétents pour la greffe de neurones dopaminergiques à partir de cellules souches induites à la pluripotence</a>	6	<b>33 000 €</b>
<b>CANQUE Bruno</b>	INSERM/UPVI I/EPHE 1126 Hôpital Saint- Louis	<a href="#">Aspects épigénétiques du développement hématopoïétique dans l'espèce humaine</a>	5	<b>21 000 €</b>
<b>DURRBACH Antoine</b>	Néphrologie, Dialyse transplant.Vill eujuif	<a href="#">Biomarqueurs de la réponse thérapeutique à un traitement par Cellules Souches Mésoenchymateuses autologues pour le rejet chronique rénal</a>	4	<b>20 000 €</b>
<b>FERRERA René</b>	INSERM UMR1060 CARMEN Lyon	<a href="#">Evaluation et amélioration de la qualité de préservation du greffon cardiaque avant transplantation</a>	2	<b>33 000 €</b>
<b>GAIN Philippe</b>	BiiGC, EA 2541, Saint- Etienne	<a href="#">Optimisation du Bioréacteur cornéen destiné à augmenter le nombre et la longévité des greffons cornéens</a>	2	<b>30 000 €</b>
<b>GONZALES Emmanuel</b>	Hépatologie Pédiatrique CHU Bicêtre	<a href="#">Validation d'un modèle d'adaptation posologique du tacrolimus chez des enfants transplantés hépatiques</a>	4	<b>21 000 €</b>
<b>HIRSCI Sandrine</b>	Pneumologie Hôpital Civil Strasbourg	<a href="#">Intérêt diagnostique et pronostique de la présence d'anticorps spécifiques du donneur intra-greffon dans le rejet humoral en transplantation pulmonaire</a>	5	<b>33 000 €</b>
<b>HUBERT Thomas</b>	INSERM U 1190, Lille	<a href="#">Optimisation de la greffe d'ilots de Langerhans par perfusion hypothermique ex vivo de pancréas humains</a>	2	<b>33 000 €</b>
<b>LAVOUE Vincent</b>	UMR1242 Gynécologie, CHU de Rennes	<a href="#">Tolérance de l'Utérus de Truie en fonction du Retour Veineux après Auto-Transplantation (TUReVAT)</a>	2	<b>33 000 €</b>
<b>LEGENDRE Christophe</b>	Transplantati on rénale, Necker	<a href="#">Déterminants de l'évolution de la fonction rénale chez les donneurs vivants de rein</a>	3	<b>20 000 €</b>

Chercheur	Institution et Ville	Sujet de recherche	Thème	Subvention accordée
<b>McILROY Dorian</b>	EA 4271, UFR Pharmacie, Nantes	<a href="#">Obtention et évaluation in vitro des anticorps humains monoclonaux neutralisant le polyomavirus BK</a>	5	<b>20 000 €</b>
<b>MORDANT Pierre</b>	INSERM U1152, Bichat, Paris	<a href="#">Intérêt d'un protocole de soins intensifs pour prolonger la perfusion ex vivo des greffons pulmonaires et développer des stratégies thérapeutiques innovantes</a>	2	<b>21 000 €</b>
<b>MOREAU-GAUDRY François</b>	INSERM U1035: Bordeaux	<a href="#">Greffes de cellules souches hématopoïétiques dérivées d'iPSCs humaines</a>	6	<b>21 000 €</b>
<b>LOUDIN Claire</b>	EA 3279: Marseille	<a href="#">Incidence et description de la GvH chronique dans la population d'enfants et adolescents greffés inclus dans la cohorte LEA</a>	3	<b>20 000 €</b>
<b>VISENTIN Jonathan</b>	ImmunoConcept UMR CNRS 5164 Bordeaux	<a href="#">Impact clinique de la concentration et de l'affinité des anticorps anti-HLA DQ dirigés contre le donneur en transplantation pulmonaire</a>	5	<b>20 000 €</b>

#### **AUGE Nathalie :**

Immunité humorale et hyperplasie intimale au cours du rejet de greffe : rôle des connexines et recherche de marqueurs

#### Objectifs

La vasculopathie de transplantation (VT) est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients greffés. Cette pathologie se caractérise par le développement d'une hyperplasie intimale dans le vaisseau du greffon, due à une prolifération des cellules musculaires lisses (CML), une ischémie et une perte fonctionnelle de l'organe greffé. L'immunité humorale (anticorps anti-HLA) aggraverait la perte du greffon, en stimulant la prolifération des CML, via la génération de sphingosine 1-phosphate (S1P), impliquée dans la prolifération cellulaire. Nos résultats actuels montrent que l'effet mitogène des anticorps anti-HLA W6/32 sur les CML in vivo pourrait résulter d'une augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales (CE), et l'administration d'inhibiteur de connexines chez les souris SCID/beige greffées et injectées avec W6/32, aggraverait le développement de la VT

Par ailleurs, la sécrétion de S1P augmenterait dans le plasma de souris greffées et injectées avec W6/32, suggérant que S1P pourrait être à la fois une cible thérapeutique et un marqueur circulant de la VT.

Notre projet a deux objectifs:

- Caractériser la dysfonction endothéliale induite par W6/32, et le rôle de Cx43 dans la signalisation des anticorps anti-HLA
- Caractériser la S1P en tant que marqueur plasmatique d'évolution de la VT.

#### Déroulement du projet et Résultats attendus

Nous étudierons la dysfonction endothéliale induite par W6/32 (augmentation de perméabilité membranaire, diminution de la génération de NO) et l'effet de W6/32 sur l'expression et la phosphorylation de Cx43 dans les cellules endothéliales (CE). La signalisation de W6/32 sera étudiée sur la fonction endothéliale, la génération de S1P et la prolifération des CML. Nous étudierons le rôle de Cx43 dans la communication entre CE et CML et la production de S1P. Dans la deuxième partie du projet, nous évaluerons le taux de S1P plasmatique et d' anticorps anti-HLA dans le plasma de patients greffés, afin de déterminer l'intérêt de S1P en tant que marqueur du rejet

#### Méthodologie

Etudes de perméabilité membranaire des CE à l'aide de dextran fluorescent (PM 50 KDa) en chambre de Boyden), +/- les inhibiteurs de connexine (carbenoxolone, siRNA, peptides bloquants. Expression et activité de e-NOS (western-blot) et production de NO (sonde DAF2). Coculture CE/CML, et étude de la prolifération des CML en fonction des traitements des CE (marquage PCNA ). Caractérisation des voies mitogènes (S1P) après inhibition de Cx43. Dosage de S1P plasmatique sur des cohortes de patients avant la greffe et en suivi (kit ELISA Echelon et plate-forme lipidomique).

Ce projet permettra de clarifier les interactions CE/CML le rôle des jonctions-gap et leur lien avec la S1P, afin de cibler ces voies sur un plan thérapeutique. La caractérisation de S1P plasmatique en tant que marqueur de rejet aurait un intérêt considérable pour le suivi des patients transplantés, pour lesquels il n'existe pas de moyen efficace de dépistage du rejet.

[Retour](#)

**BENCHOUA Alexandra :**

Dérivation de progéniteurs compétents pour la greffe de neurones dopaminergiques à partir de cellules souches induites à la pluripotence

La greffe de cellules neurales est une des stratégies envisagées pour le traitement des maladies neurologiques dégénératives telles que la maladie de Parkinson. Depuis plusieurs années, la greffe de tissus fœtaux a démontré la faisabilité et l'efficacité de l'approche mais la ressource ne permet pas d'envisager de généraliser cette technique pour traiter un grand nombre de malades. Produire les progéniteurs des neurones dopaminergiques, qui constituent les neurones perdus dans la maladie de Parkinson, à partir des cellules souches induites à la pluripotence est donc un développement nécessaire à l'avenir de ce type de greffe. Notre projet vise à utiliser les technique de criblage de molécules à haut débit pour développer un protocole permettant de produire à large échelle et de manière standardisée d'authentiques progéniteurs du mésencéphale ventral qui seront compétents pour s'intégrer et se différencier en neurones dopaminergiques. [Retour](#)

**CANQUE Bruno :**

Développement lymphoïde dans l'espèce humaine : Aspects génétiques et épigénétiques

Ce programme de recherche porte sur les étapes précoces du développement lymphoïde dans l'espèce humaine. Nous abordons cette problématique à travers l'utilisation d'un modèle original d'hématopoïèse humaine chez la souris immunodéficiente développé au laboratoire, le modèle NSG-UCB. Ce modèle a permis d'établir une nouvelle cartographie développementale de l'hématopoïèse humaine à travers l'identification d'une duplication des axes de développement lymphoïde qui semble par ailleurs être conservée chez les rongeurs. Ces travaux nous conduisent à proposer un nouveau modèle d'ontogénie lymphoïde fondé sur l'existence de deux familles de progéniteurs dotées de potentiels et de caractéristiques moléculaires et fonctionnelles spécifiques.

L'objectif de ce programme de recherche est de poursuivre notre exploration des bases moléculaires du développement lymphoïde qui seront abordées à la fois dans leur composante intrinsèque à travers le criblage fonctionnel de gènes candidats, et dans leur composante extrinsèque, à travers le développement d'un système de micro-culture ex vivo de cellules de MO respectant les interactions cellules-cellules.

Les résultats des travaux réalisés sur le modèle NSG-UCB nous placent en outre dans les meilleures conditions pour établir une cartographie épigénétique des étapes précoces du développement lymphoïde en suivant de façon dynamique les remaniements de la chromatine, ainsi que l'évolution du profil de méthylation de l'ADN survenant entre le stade de cellule souche hématopoïétique et celui de précurseur lymphoïde T, B et NK/ILC.

[Retour](#)

**DURRBACH Antoine :**

Biomarqueurs de la réponse thérapeutique à un traitement par Cellules Souches Mésoenchymateuses autologues pour le rejet chronique rénal

La transplantation rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRT). Elle améliore la survie et la qualité de vie des patients et réduit le coût de traitement de l'IRT. Aujourd'hui, 40000 malades ont eu une greffe rénale. Les traitements immunosuppresseurs réduisent l'incidence des rejets aigus mais n'ont pas significativement amélioré la survie des greffons (60% à 10ans). La perte de greffon est liée en grande partie à la survenue d'un rejet chronique humoral (RCH), dont la prise en charge reste l'un des défis majeurs en transplantation rénale puisqu'il n'existe aucun traitement spécifique.

Les thérapies cellulaires sont des stratégies innovantes et prometteuses. Les Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM) modulent la fonction des principales cellules impliquées dans le rejet de greffe aigu ou chronique. En transplantation hématopoïétique, des études ont montré qu'elles permettaient le traitement de GVH réfractaire à tous les traitements conventionnels. En transplantation rénale (donneur vivant), les CSM sont comparables à une induction par anticorps monoclonal (anti-rIL2) permettant une réduction des rejets aigus à 6 mois(-64%), et des infections(-36%). Dans le modèle de rejet chronique rénal, l'injection de CSM réduit la créatinémie de 45% et la protéinurie de 70% (2 marqueurs du rejet chronique) et des lésions de fibrose. In vitro, les MSC réduisant de 50% le collagène produit par les myofibroblastes rénaux. L'objectif du PHRC CARGO1 est de démontrer pour la première fois que les CSM autologues sont un traitement du RCH chez l'homme.

Il s'agit d'une étude de phase 2 portant sur des malades ayant un RCH confirmé par une biopsie rénale (critères Banff), randomisée en aveugle en 2 groupes, un groupe -CSM recevant des CSM autologues (3.106 CSM/kg en 2 injections) (produites par le consortium ECellFrance), et un groupe-contrôle (SHAM). Le traitement immunosuppresseur ne sera modifié dans aucun des 2 groupes. L'efficacité de traitement sera évaluée sur l'évolution de la protéinurie et de la fonction rénale, des lésions histologiques rénales de RCH et de fibrose ainsi que des DSA à 1 an.

La fonction rénale, la protéinurie et les paramètres biologiques classiques seront évalués toutes les 2 semaines pendant 2 mois puis tous les mois pendant 6 mois puis tous les 2 mois.

La demande actuelle porte sur une étude complémentaire comparative de biomarqueurs plasmatiques et urinaires pour évaluer la réponse au traitement dans le plasma et les urines. Dans le plasma: La recherche d'anticorps anti HLA spécifiques du donneurs (Luminex Single antigen), l'expression des cytokines et chimiokines lymphocytaires (Luminex) et une analyse des RNA leucocytaires(KSort), un phénotypage des lymphocytes T, Treg, Nk et B et la détection des CSM circulantes (CD90,CD73,CD105) (FASC BD-LSRFortessa™) seront déterminés par à J0 puis à 2 mois et 12mois ou lors de survenue d'effets secondaires.

Une Biopsie rénale sera effectuée à l'inclusion et à M12 pour comparer les marqueurs de rejet chronique humoraux et la fibrose (Banff2013) et la présence de CSM (CD73,CD90). Une biopsie sera en cas de suspicion de rejet (augmentation >30% de la créatinémie).

Une analyse des RNA urinaire (urineCRM) sera réalisée aux mêmes échéances. Ces différents paramètres seront comparés entre les 2 groupes et corrélés à l'évolution de la greffe après l'injection

des CSM. Ils permettront de définir les paramètres associés à une réponse au traitement par CSM au cours du rejet chronique.

[Retour](#)

**FERRERA René :**

Evaluation et amélioration de la qualité de préservation du greffon cardiaque avant transplantation

**CONTEXTE**

Notre équipe a inventé un nouveau procédé de transport par perfusion hypothermique des greffons qui permettrait de multiplier par 4, la durée de préservation du cœur. Ce dispositif, nommé INOVAGRAFT, a fait l'objet de 2 brevets et a été récompensé par le prix de l'innovation INSERM 2015.

**OBJECTIF**

Notre objectif est maintenant de d'optimiser INOVAGRAFT en lui associant des méthodes innovantes et non-invasives d'évaluation de la viabilité du greffon. En effet, quel chirurgien transplanterait un cœur prélevé arrêté ou ayant subi une longue période d'ischémie froide, sans connaître précisément le potentiel de viabilité de l'organe?

Nos objectifs sont triples:

- 1- Prolonger le temps de préservation du greffon cardiaque par l'utilisation d'Inovagraft.
- 2- Optimiser les conditions de survie des cœurs prélevés arrêtés par l'utilisation d'Inovagraft.
- 3- Développer une méthode originale et non invasive d'évaluation de la viabilité du greffon par l'analyse:
  - 3a- des résistances coronaires (mesure par micro-débitométrie et imagerie US par microbulles),
  - 3b- de l'élasticité du tissu myocardique (mesure par élastographie ultrasonore et IRM),
  - 3c- de l'œdème et de la perméabilité vasculaire (imagerie par Scanner Spectral X et IRM de diffusion),
  - 3d- du statut énergétique du greffon (mesure par spectroscopie RMN).

A noter que le procédé Inovagraft a été conçu pour être IRM, US et rayonnement X compatible.

**METHODOLOGIE**

Pour nous rapprocher au mieux des conditions cliniques, nous mènerons nos travaux chez le cœur ex-vivo de porc. Trois études sont programmées évaluant :

- 1- L'efficacité de la perfusion hypothermique longue durée (20H à 4°C) par INOVAGRAFT, versus l'immersion. N= 40 (5 groupes de 8 cœurs).
- 2- L'efficacité d'INOVAGRAFT pour protéger les cœurs arrêtés (= cœurs DCD, c'est-à-dire prélevés non battants après arrêt circulatoire). N= 64 (8 groupes de 8 cœurs).
- 3- La batterie de tests originaux (imagerie IRM, ultrasonore et spectral X, mesure des résistances coronaires en temps réel ...) destinés à évaluer la viabilité du greffon pendant la conservation hypothermique.

**RESULTATS ATTENDUS**

Plusieurs papiers scientifiques sont attendus en relation avec les 3 études précédentes. Ces résultats associés à notre nouveau prototype Inovagraft faciliteront de futures collaborations industrielles. Par ailleurs, notre laboratoire de recherche fondamentale (UMR1060) s'articule autour du CIC (centre investigation clinique) de l'hôpital cardiologique de Lyon et de l'IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) « OPERA » (Organ Protection and RepAcement), facilitant le transfert des savoir-faire issus des travaux expérimentaux, en direction de la pratique clinique.

Au final, le transfert du procédé INOVAGRAFT en clinique humaine permettra de :

- Prolonger la durée de préservation du cœur d'un facteur 4 (voir davantage), permettant des échanges de greffons, au moins à l'échelle européenne.
- Augmenter le nombre de greffons, par l'utilisation des cœurs marginaux ou prélevés non battants.
- Valider une méthode d'évaluation fiable et non-invasive de la viabilité du greffon, applicable sur cœur battant comme sur cœur arrêté.

[Retour](#)

### **GAIN Philippe :**

Optimisation du Bioréacteur cornéen destiné à augmenter le nombre et la longévité des greffons cornéens

Objectifs : optimiser la conservation des greffons cornéens en se rapprochant des conditions de la physiologie cornéenne grâce à l'usage d'un bioréacteur (BR) innovant fruit des recherches de notre laboratoire BiiGC (Biologie, ingénierie et imagerie de la Greffe de Cornée, EA 2521, Université Jean Monnet). Le BR cornéen a fait l'objet, en juin 2015, d'une première demande auprès de l'Agence de la Biomédecine, pour sa validation préclinique comparative sur 49 paires de cornées prélevées à des fins scientifiques et conservées 28 jours en 2 groupes parallèles : BR versus Organo-Culture (OC). Nous avons terminé les inclusions. Le taux d'acceptation du don scientifique a été de près de 75%, sur la population ciblée des donneurs avec contre-indication au don thérapeutique. Les résultats démontrent que par rapport à l'organoculture, le BR permet d'obtenir : 1/un gain considérable en terme de viabilité cellulaire après 28 jours de conservation : +30% de cellules viables après 28 jours de conservation; 2/ 90% des cornées sont greffables (>2000 cellules viables/mm<sup>2</sup>) contre seulement 50% en organoculture; 3/ 50% des cornées sont de qualité « premium » (>2400 cellules viables/mm<sup>2</sup>) contre 0% en organoculture. Seule l'épaisseur reste légèrement supérieure à la normale de 90 µm.

Notre protocole de validation utilisait le milieu de conservation commercial usuel en France (CorneaMax, Eurobio, Les Ulis) qui est le gold standard actuel. Ce milieu pose au moins 3 difficultés : 1/ il nécessite, avec la version actuelle du BR, l'emploi d'une étuve à CO<sub>2</sub> ; 2/ il contient du sérum de veau fœtal ; 3/ il existe une variabilité inter-lot importante. Sa formulation n'a pas été améliorée depuis sa mise sur le marché il y a près de 20 ans. Notre protocole testait par ailleurs une conservation limitée à 28 jours. Enfin, d'autres travaux menés en parallèle au BiiGC, suggèrent qu'une exposition intermittente de la face antérieure de la cornée à l'air humide, devrait permettre de se rapprocher encore plus de la physiologie de la cornée et d'obtenir ainsi une épaisseur identique à celle d'une humaine in vivo cornée.

Résultats attendus : Version optimisée du BR, prête au transfert à la clinique avec 1/ nouvelle formulation du milieu améliorée et indépendante du CO<sub>2</sub>, 2/ extension de la conservation à 3 mois, 3/ greffons encore plus fins.

Méthodologie de ce nouveau protocole : 3 taches sont prévues pour optimiser la conservation en BR :

- Tache 1 = optimisation du milieu de conservation (milieu indépendant du CO<sub>2</sub> pour la régulation du pH et remplacement du sérum de veau fœtal)
- Tache 2 = prolongation de la durée de conservation à 3 mois



- Tache 3 = amélioration de la physiologie de la conservation par exposition intermittente de la face épithéliale à l'air humide.

Les cornées humaines indispensables à ce projet seront prélevées grâce à des dons exclusivement scientifiques selon la seconde autorisation récemment accordée par l'ABM à notre équipe (sept 2016).

[Retour](#)

**GONZALES Emmanuel :**

Validation d'un modèle d'adaptation posologique du tacrolimus chez des enfants transplantés hépatiques

Objectif principal: Validation d'un modèle d'adaptation posologique du tacrolimus chez des enfants transplantés hépatiques en tenant compte des principaux facteurs de variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus afin d'optimiser la posologie en post transplantation immédiate.

Notre but est de rechercher les principaux facteurs de variabilité inter et intra individuelle dont les caractéristiques pharmacogénétiques du donneur et du receveur permettant un modèle à partir de données prospectives obtenu lors de l'étude TACTHEP (financement AO CRC du DRCD).

Résultats attendus : Meilleure estimation de la dose en fonction des paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus, biologiques et environnementaux de la greffe hépatique pédiatrique.

Méthodologie, plan expérimental : - Etude multicentrique prospective se basant sur le protocole usuel de prise en charge des enfants transplantés hépatiques

- Mini pharmacocinétiques du tacrolimus réalisées sur 3 périodes post-transplantation : entre J2 et J4, entre J10 et J14 et après J21 chez les enfants encore porteur de KTC ou d'une voie veineuse périphérique. Des prélèvements pour caractériser ces cinétiques seront effectués aux temps T0, T1-2h, T4-8h et T12h après l'administration du matin du tacrolimus. Concentrations résiduelles de tacrolimus selon la prise en charge.

- Mesure des concentrations par LCMS/MS et estimation des paramètres pharmacocinétiques de population et des variabilités inter et intra-individuelle.

- Identification des covariables impactant significativement les paramètres pharmacocinétiques (démographie, polymorphisme génétique des enzymes et transporteurs du donneur et du receveur, facteurs cliniques, biologiques, thérapeutiques), et estimation des paramètres finaux.

- La construction du modèle d'adaptation posologique nécessite ensuite sa validation dans une population identique pour atteindre des concentrations thérapeutiques

le 1<sup>er</sup> mois post transplantation. La dose initiale sera fonction des covariables individuelles du modèle final. Un estimateur bayésien sera développé pour les adaptations de posologie ultérieures.

Durée totale de l'étude : 3 + 2 ans : de 2013 à 2018

Période d'inclusion :

Durée de participation pour un patient: la durée de la participation variera en fonction du délai entre la signature du consentement par les parents et la date de la greffe.

Dans tous les cas, la durée de suivi de l'enfant sera de 3 mois après la greffe.

Nombre de centres participants : 2 centres en France et 1 centre collaborateur en Belgique (Bruxelles).

Faisabilité : Bonne puisque fin octobre 2016, il faut souligner que cette étude a une courbe d'inclusion toujours très positive. En effet, malgré la difficulté de faire de la recherche dans ce domaine (pédiatrie et transplantation hépatique), 71 patients ont été inclus en attente de greffe sur les deux centres français (Bicêtre et Necker), dont 55 greffés.

[Retour](#)

**HIRSCHI Sandrine :**

Intérêt diagnostique et pronostique de la présence d'anticorps spécifiques du donneur intra-greffon dans le rejet humoral en transplantation pulmonaire

## Introduction :

Le rejet humoral (RH) est associé à un risque accru de dysfonction du greffon et de décès en transplantation pulmonaire. Cependant, malgré les récentes avancées diagnostiques, qui définissent les aspects histologiques les plus fréquents de RH en greffe pulmonaire et soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire, l'absence de critère de certitude et l'existence de facteurs confondants en expliquent le fréquent retard diagnostique et le mauvais pronostic. Dans une étude récente, J Visentin et al. a montré que la présence d'anticorps antiHLA spécifiques du donneur (DSA) intragreffon, est corrélée à un risque accru de perte de greffon.

Dans une étude préliminaire sur 11 patients greffés du poumon avec DSA circulants, nous avons trouvé une bonne corrélation entre la présence de DSA intragreffon (gDSA) et le diagnostic de RH, établi d'après le nouveau consensus international. Le but de cette étude est d'évaluer, chez des patients greffés pulmonaires avec DSA circulants, la performance diagnostique des gDSA dans le RH et leur impact pronostique sur l'évolution du greffon.

## Patients et méthodes :

Etude prospective multicentrique nationale avec participation des 5 centres français les plus actifs en greffe pulmonaire.

## Critères d'inclusion :

Patients greffés pulmonaires avec présence de DSA circulants > 1000 de maximum intensity fluorescence (MFI), soit présents à un mois post-greffe (biopsies systématiques), soit apparus ultérieurement mais persistants plus d'un mois (biopsies pour évènement). Les patients déjà traités pour rejet humoral seront exclus.

## Méthodes :

Réalisation d'une fibroscopie bronchique avec biopsies transbronchiques et congélation de prélèvement pour étude histologique standard, avec double lecture par un centre expert suivant une grille de réponse, recherche de dépôts de C4d et recherche gDSA sur un éluât obtenu à partir des biopsies congelées (technique Luminex Single Antigen). Recueil à l'inclusion de l'histoire clinique, du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS), de l'imagerie, des caractéristiques des DSA. Le diagnostic RH (subclinique ou clinique, possible, probable ou certain) sera retenu ou pas, après relecture histologique experte et discussion multidisciplinaire, selon le récent consensus international ISHLT 2016. Le traitement sera décidé par le clinicien en charge du patient. Le suivi clinique et fonctionnel respiratoire sera assuré à 3, 6 et 12 mois après l'inclusion.

[Retour](#)

**HUBERT Thomas :**

Optimisation de la greffe d'îlots de Langerhans par perfusion hypothermique ex vivo de pancréas humains

**OBJECTIFS :** L'allogreffe d'îlots de Langerhans est une alternative thérapeutique du diabète de type 1 chez des patients sélectionnés souffrant d'hypoglycémies sévères non ressenties et/ou du diabète déséquilibré. Cette thérapie cellulaire du diabète, qui restaure une sécrétion insulinique endogène, permet un équilibre glycémique durable et a montré, de plus, une restauration des complications micro- et macro-vasculaires chroniques induites par le diabète. Le pancréas reste néanmoins un organe composé de cellules endocrines représentant seulement 1 à 2 % de la masse pancréatique totale, très sensible à l'ischémie. Cet environnement a un impact direct sur la rentabilité du processus d'isolement des îlots, lequel conditionne l'accès à la greffe si le rendement de l'isolement est  $\geq 4000$  îlots-équivalents, c'est pourquoi aujourd'hui seulement 30 % des isollements de pancréas peuvent aboutir à une allogreffe. Ce facteur limitant a un impact majeur et détermine l'accès à l'allogreffe d'îlots. L'optimisation de la conservation des organes est donc un point essentiel et a pour but de réduire les lésions d'ischémie inévitables et secondaires à l'arrêt de la perfusion naturelle de l'organe lors de son prélèvement.

Les différentes études et méta-analyses de la littérature montrent l'effet bénéfique de la conservation du greffon rénal sur machine à perfusion hypothermique (MPH) des donneurs dits à critères classiques et à critères élargis. Notre hypothèse est la suivante : le pancréas humain prélevé sur donneur en mort encéphalique et installé sur MPH, pourrait améliorer sa conservation et le rendement de l'isolement des îlots. Notre objectif principal et donc de montrer que l'isolement d'îlots humains après conservation sur MPH permet d'augmenter le nombre d'îlots libérés par rapport à la conservation classique par liquide de conservation « statique » en utilisant un modèle de pancréas humain divisé. L'objectif secondaire est de montrer aussi un bénéfice qualitatif de la mise sur MPH.

**METHODOLOGIE :** Les pancréas de 30 donneurs en mort cérébrale seront prélevés selon la technique de PMO « en bloc » emportant, ainsi, les vaisseaux. Le pancréas sera ensuite divisé en deux au niveau de l'isthme avec une partie (alternativement la tête ou la queue) avec sa vascularisation propre et mis sous MPH pendant 8h. L'autre partie (alternativement la queue ou la tête) sera conservé pendant 8h dans du liquide de conservation « statique ». Ensuite un isolement en parallèle des deux héli-pancréas aura lieu dans notre plateforme de biothérapies et la quantification du nombre d'îlots rapporté au poids et au volume de l'hémi-pancréas isolé sera réalisée. Ce modèle de pancréas divisé permettra l'appariement statistique des données de l'isolement. La qualité de la conservation du pancréas sera évaluée dans le modèle murin par la faculté des îlots humains xéno greffés chez la souris à sécréter du C-peptide humain. Ainsi, des souris Nude (n=3) de chaque préparation d'îlots obtenu seront alors greffés et le dosage du C-peptide humain dosé et comparé (Jours 7-14-21-30)

**RESULTATS ATTENDUS :** Nous pensons que l'utilisation de MPH permettra d'améliorer la tolérance du pancréas à l'ischémie froide et ainsi que le nombre d'îlots libérés par l'isolement sera supérieur après conservation sur MPH que par conservation « statique » classique. Nous nous attendons de plus à une sécrétion de C-peptide supérieure dans le groupe de souris greffée avec des îlots issus de la conservation sur MPH.

[Retour](#)

**LAVOUE Vincent :**

Tolérance de l'Utérus de Truie en fonction du Retour Veineux après Auto-Transplantation (TUReVAT)

La première naissance vivante d'un enfant en bonne santé après une transplantation utérine (TU) a été réalisée en Suède en 2014. Cet événement mondial a suscité un énorme espoir pour les patientes atteintes d'infertilité utérine absolue (IU), très souvent dans un contexte d'agénésie congénitale. Ce premier succès (et les 5 suivants) a été développé avec un utérus issu d'une donneuse vivante. La difficulté dans un contexte de donneuse vivante est la chirurgie longue (11 heures) avec un contexte de risque chirurgical non négligeable pour l'uretère. Les enjeux actuels de la TU avec donneuse vivante sont donc de pouvoir simplifier la technique pour diminuer les temps opératoires du prélèvement utérin et de minimiser les risques de plaie urétérale. L'une des possibilités pour atteindre ces deux objectifs est d'utiliser un autre retour veineux de l'utérus que les veines utérines, sans compromettre la vascularisation de l'utérus à greffer, notamment ne pas faire apparaître un état congestif du greffon le rendant impropre à la nidation d'une grossesse. Ce retour veineux alternatif aux veines utérines est le retour veineux ovarique (ou pédicule lombo-ovarien). L'objectif de ce travail est de valider l'hypothèse que le retour veineux ovarique est suffisant au drainage utérin dans le cadre de la TU sur un modèle animal porcin.

Objectifs et méthodologie :

Objectif principal : Evaluer la viabilité de l'utérus de porc (race Yucatan) après auto-transplantation en fonction du retour veineux ovarique ou du retour veineux utérin. Notre critère de jugement principal sera la présence de signes congestifs, de signes d'apoptose et de nécrose en anatomo-pathologie, immuno-histochimie et biologie moléculaire après explantation utérine à J15 de l'auto-transplantation.

Objectifs secondaires : étudier les valeurs du pH et lactates veineux avant transplantation, à 30 minutes et J15 de l'auto-transplantation. Etudier les signes d'ischémie à l'IRM, à l'échographie doppler et au PET-Scan en réalisant chaque examen avant l'auto-transplantation, puis à J1, J8 et J14. Etudier la fonctionnalité utérine par la contractilité utérine avec un test aux ocytociques et mesure électromyographique.

Résultats Attendus

Valider que le drainage veineux ovarique est suffisant pour drainer l'utérus lors d'une transplantation utérine. Ce résultat positif permettra de simplifier la technique de prélèvement chez une donneuse vivante dans le cadre de la TU en diminuant le temps opératoire (gain potentiel de 7 à 8 heures) et en supprimant le risque de plaie urétérale dans le cadre d'un programme de greffe utérine avec donneuse vivante. Ce projet permettra également de décrire la sémiologie radiologique (IRM et échographie doppler) de suivi post-opératoire d'une transplantation utérine. Enfin, ce projet permettra de valider un nouveau modèle animal de greffe utérine facile à utiliser.

[Retour](#)

**LEGENDRE Christophe :**

Etude des déterminants du gain fonctionnel chez les donneurs vivants de rein

**Introduction :**

Le don de rein s'accompagne de modifications cardiovasculaires et métaboliques infracliniques précoces proportionnelles à la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG). Pourtant, dans les mois qui suivent le don, on assiste à une augmentation du DFG du rein restant (c'est le gain fonctionnel). Plusieurs paramètres sont prédictifs du gain fonctionnel tels que l'âge, la vitesse de l'onde de pouls et une variable associant le DFG mesuré du rein restant divisé par le volume du rein restant. Sur un plan physiologique, les mécanismes à l'origine du gain fonctionnel sont une augmentation du débit plasmatique rénal associée à une hypertrophie rénale mais la part de chacun de ces mécanismes reste à établir.

**Objectif :**

L'objectif de ce travail est d'une part de proposer de nouveaux marqueurs prédictifs du gain fonctionnel et d'autre part comprendre le rôle physiologique de différentes variables (vitesse de l'onde de pouls, DFGm/volume et âge) sur l'augmentation du débit plasmatique rénal et sur l'hypertrophie rénale. Méthodologie :

Pour répondre à cette question, nous allons constituer une cohorte monocentrique prospective de 85 donneurs vivants, recrutés dans le service de transplantation rénale de l'hôpital Necker. Les donneurs auront tous une évaluation vasculaire avec mesure de la vitesse de l'onde de pouls, de l'épaisseur intima média, de la dilatation artérielle avant le don et une mesure du DFG avant et un an après le don. Un sous-groupe de 28 donneurs aura également une mesure du débit plasmatique rénal et du volume rénal avant le don et un an après. Le sérum, le plasma, et l'urine des donneurs seront conservés dans une biobanque avant le don et un an après le don. Le suivi du DFG mesuré permettra d'analyser la valeur prédictive de tous les marqueurs fonctionnels, morphologiques et biologiques étudiés avant le don sur le gain fonctionnel à un an. Par rapport aux données de la littérature cette approche est novatrice sur plusieurs points. D'une part nous proposons une étude prospective alors que la majorité des travaux sont réalisés rétrospectivement, d'autre part nous proposons d'expliquer le rôle physiologique des marqueurs fonctionnels que nous allons étudier.

**Résultats attendus :**

Nous proposons une évaluation approfondie non seulement de la fonction rénale mais aussi de paramètres extra rénaux (tels que les paramètres vasculaires) qui ont montré leur intérêt dans les cohortes d'insuffisants rénaux. Nous émettons l'hypothèse que les paramètres vasculaires systémiques et rénaux sont associés au gain fonctionnel après le don. Enfin, grâce à la mesure du volume et du débit plasmatique rénal, nous espérons expliquer les mécanismes physiologiques du gain fonctionnel après néphrectomie.

[Retour](#)

**McILROY Dorian :**

Obtention et évaluation in vitro d'anticorps monoclonaux humains neutralisant le polyomavirus BK

**Objectifs**

Le polyomavirus BK (BKPyV) est responsable de néphropathies tubulo-interstitielles, particulièrement chez les patients transplantés de rein, et il est associé à la survenue de cystites hémorragiques chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques. A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement antiviral spécifique et efficace capable de contrôler ces réactivations. L'objectif de ce projet est d'isoler et de caractériser des anticorps monoclonaux humains dirigés contre le BKPyV capables de neutraliser un spectre large de génotypes viraux, y compris les variants retrouvés dans des isolats cliniques.

**Résultats attendus**

A l'aboutissement de ce projet, nous aurons isolé les premiers anticorps monoclonaux humains dirigés contre le BKPyV, et démontré l'efficacité antivirale de ceux-ci in vitro. Ces anticorps monoclonaux seront brevetables, avec une utilisation potentielle en tant qu'agent thérapeutique contre les néphropathies et les cystites hémorragiques à BKPyV.

**Méthodologie**

Des lymphocytes B exprimant des immunoglobulines spécifiques du BKPyV seront triés à partir des cellules mononucléées sanguines (PBMC) de receveurs de greffe de rein ayant présenté une réactivation du BKPyV caractérisée par 1) une virurie >107 copies/mL ou virurie + virémie, 2) une augmentation du titre neutralisant du sérum de plus d'un log10, et 3) la suppression durable de la réplication virale par la suite. Les PBMC de cinq patients remplissant ces critères, congelées au moment de la mise en place de la réponse humorale, sont déjà disponibles pour cette étude. Des particules pseudovirales (virus-like particles, VLP) conjuguées avec des fluorophores seront utilisées pour marquer des lymphocytes B mémoires, qui seront ensuite triés en cellules uniques par cytométrie en flux. Les gènes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines seront amplifiés par RT-PCR et clonés dans des vecteurs d'expression. Des cellules humaines HEK 293A seront co-transfectées avec un plasmide codant pour la chaîne lourde et un plasmide codant pour la chaîne légère correspondante. Les anticorps monoclonaux sécrétés par les cellules transfectées seront purifiés, puis nous évaluerons leur capacité à neutraliser l'ensemble des génotypes du BKPyV et un panel d'isolats cliniques dérivés de receveurs de greffe de rein présentent une réactivation prolongée du BKPyV. L'affinité des anticorps pour les antigènes de capsid des différents génotypes du BKPyV sera évaluée par résonance plasmonique de surface.

[Retour](#)

**MORDANT Pierre :**

Intérêt d'un protocole de soins intensifs pour prolonger la perfusion ex vivo des greffons pulmonaires et développer des stratégies thérapeutiques innovantes

**Objectifs.** Les patients atteints d'insuffisance respiratoire terminale et candidats à une transplantation pulmonaire sont confrontés à un risque de mortalité sur liste lié à une pénurie de greffons pulmonaires. Les greffons présentant des lésions fonctionnelles par atélectasie ou oedème hémodynamique peuvent bénéficier d'une évaluation ex vivo de 4 heures validée en clinique, et pourraient bénéficier d'un traitement par thérapie génique par l'IL-10 au cours d'une perfusion ex vivo de 12 heures étudiée en préclinique. De même, les greffons présentant des lésions tissulaires par inhalation ou oedème lésionnel pourraient bénéficier de stratégies thérapeutiques innovantes par thérapie cellulaire, à la condition de pouvoir l'administrer au cours d'une perfusion ex vivo prolongée pendant au moins 24 heures. Notre objectif est de mettre au point un protocole de perfusion ex vivo des greffons pulmonaires qui permette le maintien de l'intégrité de l'organe et la stabilité de son fonctionnement pendant 24 heures consécutives.

**Méthodologie.** Le protocole de perfusion ex vivo de Toronto ne prévoit pas la correction des troubles hydroélectrolytiques du perfusé, ce qui conduit à l'apparition d'une hyperosmolalité majeure compromettant l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire et la stabilité de la perfusion ex vivo au delà de la 12<sup>ème</sup> heure. Nous émettons l'hypothèse qu'une réanimation hydroélectrolytique du perfusé pourrait contribuer à un allongement de la période de stabilité de la perfusion et autoriser la transplantation de l'organe après 24 heures de perfusion ex vivo. Nous testerons cette hypothèse sur un modèle de greffons pulmonaires porcins perfusés ex vivo pendant 24 heures puis transplantés et perfusés in vivo pendant 4 heures. Les animaux seront répartis de façon aléatoire entre les groupes. Dans le groupe contrôle (n=6), la perfusion ex vivo suivra le protocole de Toronto. Dans le groupe expérimental (n=6), le protocole de Toronto sera complété par une correction du contenu hydroélectrolytique du perfusé. Le critère de jugement principal sera la PaO<sub>2</sub> dans les veines pulmonaires des greffons mesurés en aveugle du groupe après transplantation et 4 heures de reperfusion in vivo.

**Résultats attendus.** Sur le contenu hydroélectrolytique du perfusé, nous attendons dans le groupe contrôle une augmentation rapide de l'osmolalité associée à une chute du pH et de la concentration en glucose ; et dans le groupe expérimental une stabilité de ces paramètres. La concentration de lactates sera probablement élevée dans les deux groupes. Sur la fonction du greffon pendant la perfusion ex vivo, nous attendons dans le groupe contrôle une stabilité de tous les paramètres physiologiques (oxygénation, compliance, résistances vasculaires) pendant les 12 premières heures puis une dégradation pendant les 12 heures suivantes ; et dans le groupe expérimental une stabilité de ces paramètres. Sur la fonction du greffon à l'issue de la transplantation et de 4 heures de reperfusion in vivo, nous attendons dans le groupe contrôle une dysfonction majeure du greffon (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200mmHg) ; et dans le groupe expérimental une fonction adéquate (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>300mmHg). Ces différences sont également attendues sur les critères de jugement secondaires (apoptose, inflammation).

[Retour](#)



**MOREAU-GAUDRY François :**

## Greffe des cellules souches hématopoïétiques dérivées d'iPSCs humaines

La découverte des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) est une révolution dans tous les domaines de la greffe. En hématologie, la preuve de principe que les iPSCs pouvaient donner naissance in vitro à une hématopoïèse fonctionnelle par plusieurs équipes dont la nôtre (Bedel, Am J Hum Genet 2012). Nous avons également montré que les iPSCs constituaient un outil pertinent pour la modélisation des hémopathies (Charaf, Leukemia 2016). Les iPSCs pourraient constituer une source théoriquement illimitée de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues spécifiques pour le patient en l'absence d'un donneur HLA compatible. Néanmoins, Il nous est apparu évident que le risque de formation de tératomes à partir d'iPSCs résiduelles persistant dans le greffon pouvait être un danger. Pour y remédier, nous avons donc développé un système efficace pour prévenir ce risque (Bedel, Stem cell and transl med 2016). Le deuxième obstacle des iPSCs en hématologie réside dans la très faible capacité de greffe des CSHs dérivées d'iPSCs dans des souris immunodéficientes NSG. Deux hypothèses pourraient expliquer ces greffes non optimales : soit l'antigène de surface CD34+ qui est l'antigène de référence pour la cellule souche adulte ou foetale n'est pas approprié pour sélectionner les CSHs dérivées d'iPSCs beaucoup plus immatures soit les protocoles de différenciation ne sont pas suffisamment optimisés et ne récapitulent pas les processus du développement. Pour surmonter ce défi, nous avons récemment développé un vecteur lentiviral innovant, n'activant son gène rapporteur que dans les CSHs et progéniteurs immatures. Nous souhaitons achever l'optimisation de ce vecteur puis évaluer son potentiel pour détecter les « véritables cellules souches » après greffe, en évaluant leur richesse en SRC (SCID-repopulating cells). Nous pourrions déterminer la signature phénotypique et moléculaire rigoureuse des cellules dérivées d'iPSCs exprimant ce rapporteur après différenciation hématopoïétique. Le deuxième intérêt de ce vecteur « HSC-spécifique » sera de déterminer les meilleures conditions expérimentales de différenciation hématopoïétiques in vitro permettant la plus forte activation de ce rapporteur. Nos recherches s'orienteront vers la mise au point de cultures 3D dans des matrices « type hydrogel » avec coculture de cellules endothéliales et/ou stromales pour simuler la niche dans les conditions de l'ontogénèse humaine. Enfin des greffes de CSHs dérivées d'iPSC exprimant le vecteur rapporteur seront réalisées dans les souris NSG. Ainsi, ce projet devrait pouvoir contribuer à améliorer grandement la greffe de CSHs dérivées des iPSCs, prérequis indispensable à une translation clinique. Enfin, de façon plus théorique, la caractérisation des CSHs basées sur d'autres critères que les classiques antigènes de surface pourrait peut-être permettre d'identifier à une sous population cellulaire de cellules souches hématopoïétiques fonctionnelles in vivo.

[Retour](#)

**UDIN Claire :**

Incidence et description de la GvH chronique dans la population d'enfants et adolescents greffés inclus dans la cohorte LEA

Chaque année en France, environ 150 patients de moins de 18 ans reçoivent une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour une pathologie maligne de mauvais pronostic (essentiellement leucémies aiguës).

En dépit de l'amélioration des techniques de greffe, l'allogreffe de CSH reste grevée de morbi-mortalité en lien avec la maladie du greffon contre l'hôte (GvH). Il s'agit d'une réaction dysimmunitaire conduite essentiellement par les lymphocytes du donneur qui littéralement « mal reçus » et mal orientés au moment de la greffe par les cellules présentatrices d'antigène du patient vont développer une agressivité à l'encontre des tissus du greffé.

La GvH peut se développer sur un mode aigu, puis sur un mode chronique avec des modalités d'expression très pléomorphes. Anciennement, il était d'usage de parler de GvH aiguë (GvHa) dans les 100 premiers jours de la greffe puis de GvH chronique au-delà (GvHc). La nouvelle classification du National Institutes of Health américain a redéfini ces 2 formes de GvH non plus chronologiquement mais en fonction des tissus lésés et du type de lésions. Si la GvHa reste une complication grave, elle est en pédiatrie bien décrite, et sa prise en charge initiale assez consensuelle. Il n'en va pas de même avec la GvHc. La GvHc met plus rarement le pronostic vital du patient en jeu, mais peut être extrêmement invalidante tant d'un point de vue fonctionnel (enraidissements, peau cartonnée, syndrome sec sévère, insuffisance respiratoire) que d'un point de vue social. Si l'incidence de la GvHc dans la population greffée pédiatrique est moindre que chez les adultes, la GvHc reste mal connue et mal décrite en pédiatrie.

Un état des lieux au sein d'une cohorte homogène de patients pédiatriques paraît donc indispensable, afin d'en mieux connaître l'incidence, les modalités d'expression (chronologie, organes touchés...), la sévérité et les répercussions (fonctionnelles, psycho-sociales et professionnelles). Il est également important d'en décrire les modalités de prise en charge, en l'absence de consensus actuel.

La cohorte LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) a été créée en 2004, et regroupe aujourd'hui 16 centres français d'hématologie pédiatrique. Son objet est le suivi à long terme des patients traités pour leucémie aiguë dans l'enfance. Son originalité est qu'outre les questionnaires de qualité de vie, remplis par les patients et les familles, les sujets inclus bénéficient au cours de consultations spécifiques d'exams cliniques et paracliniques systématiques en vue de déterminer l'existence de séquelles tardives. A ce jour plus de 3700 enfants et adolescents ont été inclus dont plus de 900 patients allogreffés.

Nous souhaitons enrichir le suivi des patients greffés de la cohorte LEA par une étude portant spécifiquement sur la GvHc.

En 2017 et 2018, chaque consultation LEA protocolaire chez un patient greffé (la 1ère à 2 ans du diagnostic initial pour les leucémies greffées en 1ère rémission complète (RC) et à 4 ans du diagnostic pour les leucémies greffées en 2ème RC ou plus, puis tous les 2 ans) sera enrichie par une évaluation de la GvHc, à l'aide d'un questionnaire clinique détaillé adapté des documents diffusés par le Fred Hutchinson Cancer Research (Seattle, Wa, USA). Ceci permettra de définir précisément l'incidence de

la GVHc pédiatrique, sa sévérité, ses modalités d'expression, de prise en charge, et son retentissement sur la qualité de vie (questionnaire standardisé).

Ceci permettra secondairement l'élaboration d'une ou plusieurs études portant sur la prise en charge spécifique de la GvHc en pédiatrie.

[Retour](#)

#### **VISENTIN Jonathan :**

Impact clinique de la concentration et de l'affinité des anticorps anti-HLA DQ dirigés contre le donneur en transplantation pulmonaire

En transplantation pulmonaire, l'un des traitements de référence de l'insuffisance respiratoire chronique, la production d'anticorps dirigés contre le donneur (DSA) dirigés contre les molécules HLA-DQ est associée à une dysfonction chronique du greffon (CLAD). Actuellement, la méthode la plus sensible et résolutive utilisée pour détecter les DSA sériques est le Single Antigen Luminex (SAG). La valeur semi-quantitative fournie par le SAG estime la « force » des DSA mais n'est pas parfaitement associée au développement d'une CLAD.

Nous avons développé une nouvelle méthode, utilisant la résonance plasmonique de surface (SPR), pour mesurer la concentration, les constantes cinétiques ( $k_a$ ,  $k_d$ ) et l'affinité ( $KD$ ) des DSA anti-DQ. Notre hypothèse est que ces paramètres quantitatifs des DSA, au moment de leur apparition, constitueraient des biomarqueurs plus finement associés au développement d'une CLAD chez les transplantés pulmonaires. Il est également possible que la façon dont ils évoluent (stabilité, augmentation ou diminution) avec le temps ait un impact sur la pathogénicité des DSA.

L'objectif principal de notre étude sera de comparer les paramètres quantitatifs des DSA de novo anti-HLA DQ, au moment de leur découverte, entre les patients transplantés pulmonaires développant une CLAD durant les 2 ans qui suivent et ceux n'en ayant pas.

Les objectifs secondaires seront d'évaluer l'association entre les paramètres quantitatifs des DSA et la perte du greffon, décrire leur évolution et son association avec la survenue d'une CLAD ou d'une perte du greffon, puis évaluer leur corrélation avec la MFI SAG.

Il s'agira d'une étude épidémiologique observationnelle, multicentrique, longitudinale, de type cohorte historique, à visée pronostique. La population sera constituée de 122 patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire au sein du CHU de Bordeaux et de 3 services de transplantation pulmonaire de la région parisienne (Hôpitaux Marie Lannelongue, Foch et Bichat), et ayant développé des DSA anti-DQ de novo. Parmi eux, 106 pourront faire l'objet d'une mesure dans un sérum supplémentaire dans les 6 à 18 mois suivant l'apparition des DSA, pour un total de 228 échantillons à étudier.

Si la concentration et/ou les constantes cinétiques d'interaction des DSA avec leur cible HLA sont associées à la survenue d'une CLAD, nous aurons alors identifié de nouveaux biomarqueurs pronostiques non invasifs du rejet humoral en transplantation pulmonaire. Ceci justifierait le développement d'un kit de mesure utilisable en routine hospitalière et la mise en place d'études de cohorte prospective et interventionnelles dans lesquelles serait évalué l'intérêt de l'intégration de ces nouveaux biomarqueurs dans le suivi et la prise en charge des patients.

[Retour](#)