

Information Presse

La fonction rénale améliorée chez des patients greffés, grâce à une nouvelle molécule qui limite les effets toxiques secondaires

La transplantation d'organe repose depuis 30 ans sur l'utilisation au long court de traitements immunosuppresseurs puissants, les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A, Tacrolimus). Malheureusement, ces médicaments ont une toxicité rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale chronique terminale (quelle que soit la transplantation d'organe réalisée). Aujourd'hui, une équipe internationale de recherche, incluant des chercheurs de l'Unité Inserm 542 « Greffe d'épithéliums et régulation de l'activation lymphocytaire », dirigée par Bernard Charpentier, publie les résultats à un an d'un essai clinique de phase 2 montrant, pour la première fois, l'intérêt de l'administration d'une molécule originale, dépourvue de toxicité rénale. Sous ce traitement, il apparaît en effet que les patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale voient leur fonction rénale nettement s'améliorer.

Ces travaux paraissent dans la revue *The New England Journal of Medicine*, daté du 25 août 2005.

L'identification des différentes étapes de l'activation des lymphocytes T, –des cellules de l'immunité qui jouent un rôle majeur pour induire ou éviter le rejet de greffe–, a permis le développement par le laboratoire Bristol Myers Squibb d'une nouvelle molécule originale dépourvue de toxicité rénale. Cette molécule est une protéine recombinante (Belatacept) qui inhibe le second signal d'activation des lymphocytes T. Sur certains modèles animaux, un état de tolérance de l'organe greffé a été observé après administration de cette molécule. Cette molécule pourrait ainsi remplacer les inhibiteurs de la calcineurine et, par conséquent limiter les insuffisances rénales liées à ces drogues.

Pour le vérifier, l'Unité Inserm 542 « Greffe d'épithéliums et régulation de l'activation lymphocytaire », dirigée par Bernard Charpentier, forte de ses travaux depuis de nombreuses années sur les mécanismes de régulation des lymphocytes T, a participé à l'élaboration et à la mise en place de la première étude clinique utilisant ce médicament chez l'homme. Aujourd'hui, les premiers résultats de ce suivi à un an sont publiés.

L'étude clinique de phase 2 (2^e étape d'un essai clinique, qui porte sur un nombre limité de malades et vise à étudier l'efficacité d'un traitement et le devenir de ce médicament dans l'organisme), multicentrique, randomisée et prospective a débuté en 2001. Cent quarante-cinq malades ayant une insuffisance rénale terminale ont reçu des perfusions de Belatacept (tous les mois ou tous les 2 mois selon le groupe de randomisation) et 73 malades ont reçu de la ciclosporine (groupe contrôle).

Les autres traitements immunosuppresseurs et anti-infectieux étaient identiques dans les deux groupes. Trois équipes françaises ont participé à cette étude– l'Unité Inserm 542 « Greffe d'épithéliums et régulation de l'activation lymphocytaire », Hôpital Bicêtre, Service de Néphrologie et de Transplantation, Le Kremlin Bicêtre (APHP) (Bernard Charpentier, Antoine Durrbach), le service de Néphrologie et de Transplantation de l'Hôpital Henri-

Mondor (APHP), Créteil (Philippe Lang) et le service de néphrologie de l'Hôpital Hotel-Dieu, Nantes (Gilles Blancho)– en incluant quelque 60 malades vivant en France dans cet essai.

Après une année de traitement, les résultats montrent que la fonction rénale des malades est significativement meilleure dans le groupe traité par Belatacept, alors que la fréquence des rejets et des complications infectieuses liées à la transplantation sont identiques dans les différents groupes. De plus, une diminution de la fréquence des néphropathies chroniques d'allogreffe, première cause de dysfonction chronique des greffons rénaux, est observée en parallèle.

L'administration de cette molécule par perfusion mensuelle semble constituer également un avantage puisque le risque d'oubli du médicament immunosuppresseur est nul. Cependant, des études réalisées au sein de l'Unité Inserm 542 indiquent que, chez l'homme, ce traitement ne permet pas d'obtenir de tolérance complète et nécessite d'être poursuivi tout au long de la greffe.

Ces résultats très encourageants ouvrent une nouvelle voie thérapeutique en transplantation d'organe et pour le traitement de nombreuses maladies autoimmunes. L'absence de toxicité rénale et la réduction de la fréquence des rejets chroniques devraient constituer un avantage important dans ces différentes maladies.

De nouvelles études prospectives randomisées devraient à l'avenir permettre de tester l'efficacité de ce traitement pour d'autres greffes d'organes.

- **Pour en savoir plus**

Source

« Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation »

Flavio Vincenti¹, Christian Larsen², Antoine Durrbach³, Thomas Wekerle⁴, Bjorn Nashan⁵, Philippe Lang⁶, Josep Grinyo⁷, Philip Halloran⁸, Kim Solez⁹, Gilles Blancho¹⁰, David Hagerty¹¹, Elliott Levy¹¹, Wenjiang Zhou¹¹, Kannan Natarajan¹¹, Bernard Charpentier³, on behalf of the belatacept study group

¹University of California, San Francisco, CA, USA

²Emory Transplant Center and Department of Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

³Unité Inserm 542, Le Kremlin-Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴Department of Surgery, Division of Transplantation, Vienna General Hospital/University of Vienna, Vienna, Austria

⁵Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Viszeral- und Transplantations-chirurgie, Hannover, Germany*

⁶Hôpital Henri-Mondor, Service de Néphrologie et de Transplantation, Créteil, France

⁷Hospital de Bellvitge, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁸Heritage Medical Research Centre, Edmonton, Alberta, Canada

⁹Department of Medicine and Pathology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

¹⁰Nephrology and Transplant Unit, Hotel Dieu Hospital, Nantes, France

¹¹Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Princeton, NJ, USA

*Current affiliation: Department of Surgery, Medicine, Urology, Microbiology and Immunology, Dalhousi University, Halifax, Nova Scotia, Canada

***The New England Journal of Medicine*, n°353;8, pp770-781, 25 août 2005**

Contact chercheur

Antoine Durrbach

Unité Inserm 542 « « Greffe d'épithéliums et régulation de l'activation lymphocytaire »

Le Kremlin-Bicêtre

Tél : 01 45 21 27 22

Mél : antoine.durrbach@vjf.inserm.fr