



améliorer. Ces connaissances devraient également être utiles pour produire de nouvelles cellules à insuline en culture à partir de cellules pancréatiques adultes issues du patient, ou de cellules pluripotentes induites (iPS), dans une perspective de thérapie cellulaire.

La possibilité de régénérer ne serait-ce que quelques nouvelles cellules β permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients diabétiques en les soustrayant aux complications liées à un contrôle imparfait de la glycémie. \diamond

Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells

REMERCIEMENTS

Nous remercions Delphine Baronnier pour ses commentaires sur le manuscrit. Le travail résumé dans cet article a été réalisé avec le financement de la Juvenile Diabetes Research Foundation, le Beta Cell Biology Consortium du NIH/NIDDK, et le Fonds national suisse de la recherche scientifique.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Orci L. Macro- and micro-domains in the endocrine pancreas. *Diabetes* 1982 ; 31 : 538-65.
2. Thorel F, Népote V, Avril I, et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature* 2010 ; 464 : 1149-54.
3. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004 ; 429 : 41-6.
4. Zhou Q, Melton DA. Extreme makeover: converting one cell into another. *Cell Stem Cell* 2008 ; 3 : 382-8.
5. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*, 2008 ; 455 : 627-32.
6. Collombat P, Xu X, Ravassard P, et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell* 2009 ; 138 : 449-62.
7. Collombat P, Mansouri A. Conversion de cellules alpha pancréatiques en cellules bêta. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 763-5.

NOUVELLE

Le typage transcriptomique en transplantation rénale : caractérisation de l'état du greffon

Maud Racapé, Jean-Paul Souillou, Sophie Brouard

Inserm UMR 643,
Centre hospitalier universitaire,
Institut de transplantation
et de recherche en transplantation, 44 093 Nantes,
et Université de Nantes, Faculté de médecine,
44 000 Nantes, France.
maud.racape@univ-nantes.fr

> Un objectif majeur en transplantation est d'induire chez les patients une tolérance du greffon en s'affranchissant des traitements immunosuppresseurs, responsables à long terme d'infections opportunistes [1], de désordres lymphoprolifératifs post-transplantation [2] ou de néphrotoxicité [3]. Alors que cette tolérance peut être induite relativement facilement dans différents modèles animaux [4], cet objectif semble beaucoup plus difficile à atteindre chez le primate non humain et chez l'homme [5]. Toutefois, des cas de tolérance existent en clinique, puisque 30 % des patients ayant reçu une transplantation de foie tolèrent le greffon après arrêt des traitements immunosuppresseurs [6]. Ce phénomène est aussi décrit en transplantation rénale, bien que certainement plus rare [7, 8]. La caractérisation par typage pangénomique d'échantillons (sang, urine, biopsie) provenant de ces patients peut aider à

définir de nouveaux biomarqueurs pronostiques ou diagnostiques d'un état de tolérance. Elle a pour but d'identifier, parmi les patients sous traitement immunosuppresseur, ceux qui présentent ce profil de tolérance (ou à faible risque de rejet) et chez lesquels on pourrait envisager une diminution, voire un sevrage, de leur traitement immunosuppresseur [9]. Dans ce même objectif, le typage pangénomique des patients présentant des signes de rejet [10, 11] peut permettre d'ajouter une information supplémentaire sur l'état pathologique du greffon par rapport à des critères d'évaluation déjà existants tels que les définit la classification de Banff¹ [12]. Ceci pourrait

¹ La classification de Banff a été publiée en 1993, et remaniée à plusieurs reprises par la suite. Son but est de standardiser les paramètres morphologiques et cliniques qui établissent l'échelle de gravité d'un rejet, de façon à uniformiser les données publiées et permettre ainsi une collaboration internationale, en particulier dans le domaine des essais multicentriques de nouveaux immunosuppresseurs.

permettre d'identifier de nouveaux gènes, ou associations de gènes, caractérisant le rejet du greffon et ainsi définir la notion de risque chez des patients présentant une fonction stable de leur greffon sous traitement immunosuppresseur [13]. Ces études peuvent également aider à la compréhension des mécanismes de survie du greffon à long terme.

Les lymphocytes B : acteurs dans la tolérance au greffon

Des premiers travaux, menés par notre équipe en 2007, ont permis de mettre en évidence un groupe de 49 gènes spécifiques de l'état de tolérance opérationnelle [14]. Récemment, deux autres études collaboratives entre le réseau américain *Immune tolerance network* (ITN) [15] et le consortium européen *Indice of tolerance* (IOT) [16] ont également été publiées. Elles définissent des signatures moléculaires de la tolérance

opérationnelle. Parmi les 25 patients tolérants américains, 20 sont appariés pour le HLA alors que les patients européens présentent tous un fort degré de disparité entre donneur et receveur, comme c'est également le cas dans notre étude princeps [14]. Cette différence semble être sans importance puisque le typage transcriptomique de ces deux cohortes de patients tolérants a montré dans les deux cas un enrichissement en gènes impliqués dans les voies de signalisation des lymphocytes B, et notre dernière étude [17] va également dans ce sens. Les trois articles montrent que ces signatures de gènes « B » sont corrélées à une augmentation du nombre de cellules B périphériques chez ces patients, ce que rapportait déjà une étude de Louis *et al.* en 2006 [18]. Parmi ces différentes signatures, une molécule émerge de toutes les analyses des différents groupes de gènes : l'antigène CD20 (MS4A1), spécifique des cellules B dans le sang [14-16] et les urines des patients tolérants [15]. Nous avons caractérisé cette population B et montré qu'elle était principalement le reflet d'une augmentation du nombre de lymphocytes B mémoires activés et de cellules B transitionnelles CD19⁺CD1d⁺CD5⁺ correspondant à une population B régulatrice [19]. Enfin, cette signature de gènes « B » est associée à un profil inhibiteur de la population de cellules B, caractérisé par l'augmentation du *ratio* CD32a/CD32b (récepteurs des fragments Fc, FcγRIIA/FcγRIIB) et l'expression de BANK1 (*B cell scaffold protein with ankyrin repeats*), cette dernière inhibant la voie AKT activée dans les cellules B via CD40 [20]. Les deux équipes américaine et européenne montrent également une augmentation du pourcentage de cellules B totales, naïves et transitionnelles chez ces patients tolérants par rapport aux patients ayant une fonction stable du greffon sous immunosuppression. La mesure du nombre de cellules B transitionnelles permet de classer correctement les patients tolérants des cohortes

de l'ITN et du réseau IOT avec de très bonnes sensibilité et spécificité.

Alors que Sagoo *et al.* [16] montrent que les cellules B des patients tolérants produisent plus de TGFβ (*transforming growth factor β*), les équipes de Newell [15] et de Pallier [17] rapportent une augmentation significative de l'IL10 (interleukine 10) produite par les cellules B transitionnelles et totales respectivement chez les patients tolérants comparés aux autres groupes.

Définition d'un score de risque de perte du greffon

L'équipe d'Einecke *et al.* a, d'autre part, identifié des biomarqueurs transcriptomiques prédictifs de l'état de rejet tardif survenant un an au moins après la transplantation [21]. Plusieurs travaux avaient précédemment recherché de tels marqueurs dans le sang [11, 22], les urines [13] ou la biopsie de rein [12, 23] à différents stades de rejet aigu ou chronique. L'originalité de l'étude d'Einecke *et al.* [21] réside dans le croisement de deux signatures de gènes : l'une associée au rejet et l'autre à la dysfonction du greffon, déterminées sur 105 biopsies. L'analyse a mis en évidence des gènes caractéristiques de lésion tissulaire, de remodelage de la matrice et de différenciation épithéliale, communs à la dysfonction et au rejet, et qui excluaient les gènes reflétant une inflammation. Un score de « risque de perte du greffon », basé sur les signatures identifiées, a été déterminé sur des biopsies réalisées plus d'un an après la transplantation : les gènes de cette signature sont en grande partie associés aux lésions tissulaires et au remodelage de la matrice. Ce score a été testé sur 48 biopsies indépendantes réalisées plus d'un an post-greffe : il permet de classer les greffons plus précisément que ne le font les caractéristiques cliniques et histologiques couramment utilisées telles que la protéinurie, le feuilletage des membranes basales des capillaires péritubulaires, la hyaline artérielle, l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle ou le taux de filtra-

tion glomérulaire. De manière intéressante, 60 % des biopsies testées avant ce délai de un an (période à laquelle existe un faible risque de rejet) ont un score élevé, reflétant un risque important de rejet. Cependant, chez 57 % de ces patients présentant un score élevé, aucun rejet irréversible n'a été observé durant la période de suivi. Ce score est donc un indicateur indépendant et objectif de la réponse du greffon à des lésions actives. Il est moins précis dans le cas de biopsies précoces - à cette période les lésions, réversibles (rejet dépendant des cellules T, néphropathie à polyomavirus ou nécrose tubulaire aiguë), ne conduiront pas à une perte du transplant - que dans le cas de biopsies tardives, pour lesquelles les lésions sont souvent irréversibles (dans le cadre d'un rejet chronique faisant intervenir des anticorps ou une glomérulonéphrite).

La découverte de ces signatures de la tolérance et du rejet en transplantation rénale ouvre de nouvelles perspectives de recherche sur la compréhension des phénomènes liés à la survie ou au rejet des greffons. Ces signatures, associées à d'autres critères d'évaluation - classification de Banff ou score clinique [10, 24], pourraient permettre de déterminer un profil de risque chez des patients transplantés stables sous immunosuppression et offrir une voie prometteuse vers un suivi clinique personnalisé du patient. ♦

Transcriptomic profiling in renal transplantation: characterization of the graft status

RÉFÉRENCES

1. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs* 2010 ; 70 : 965-81.
2. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1371-3.
3. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2326-33.
4. Kingsley CI, Nadig SN, Wood KJ. Transplantation tolerance: lessons from experimental rodent models. *Transpl Int* 2007 ; 20 : 828-41.
5. Ashton-Chess J, Brouard S, Souillou JP. Is clinical tolerance realistic in the next decade ? *Transpl Int* 2006 ; 19 : 539-48.



6. Orlando G, Soker S, Wood K. Operational tolerance after liver transplantation. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 1247-57.
7. Berlanda M, Di Cocco P, Mazzotta C, et al. Clinical operational tolerance after kidney transplantation: a short literature review. *Transplant Proc* 2008 ; 40 : 1847-51.
8. Roussey-Kesler G, Giral M, Moreau A, et al. Clinical operational tolerance after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 736-46.
9. Sawitzki B, Pascher A, Babel N, et al. Can we use biomarkers and functional assays to implement personalized therapies in transplantation ? *Transplantation* 2009 ; 87 : 1595-601.
10. Bunnag S, Einecke G, Reeve J, et al. Molecular correlates of renal function in kidney transplant biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1149-60.
11. Ashton-Chess J, Giral M, Souillou JP, et al. Using biomarkers of tolerance and rejection to identify high- and low-risk patients following kidney transplantation. *Transplantation* 2009 ; 87 : S95-9.
12. Mengel M, Reeve J, Bunnag S, et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 1859-67.
13. Anglicheau D, Suthanthiran M. Noninvasive prediction of organ graft rejection and outcome using gene expression patterns. *Transplantation* 2008 ; 86 : 192-9.
14. Brouard S, Mansfield E, Braud C, et al. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 15448-53.
15. 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 : 1836-47.
16. 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 : 1848-61.
17. Pallier A, Hillion S, Danger R, et al. Patients with drug-free long-term graft function display increased numbers of peripheral B cells with a memory and inhibitory phenotype. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 503-13.
18. Louis S, Braudeau C, Giral M, et al. Contrasting CD25hiCD4+T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation* 2006 ; 81 : 398-407.
19. Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, et al. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. *Immunity* 2008 ; 28 : 639-50.
20. Hauer J, Puschner S, Ramakrishnan P, et al. TNF receptor (TNFR)-associated factor (TRAF) 3 serves as an inhibitor of TRAF2/5-mediated activation of the noncanonical NF-kappaB pathway by TRAF-binding TNFRs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 2874-9.
21. Einecke G, Reeve J, Sis B, et al. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1862-72.
22. Ashton-Chess J, Giral M, Mengel M, et al. Tribbles-1 as a novel biomarker of chronic antibody-mediated rejection. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1116-27.
23. Suthanthiran M. Human renal allograft rejection: molecular characterization. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 Suppl 1: 21-4.
24. Foucher Y, Daguin P, Akl A, et al. A clinical score highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int* 2010 ; sous presse.

NOUVELLE

Leucémie myéloïde chronique et thérapeutiques ciblées

Bientôt l'embaras du choix ?

Gabriel Etienne, Françoise Huguet

Service d'hémo-oncologie,
Institut Bergonié, Centre de lutte contre
le cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest,
229 cours de l'Argonne,
33076 Bordeaux Cedex, France.

etienne@bergonie.org

Service d'hématologie, CHU Purpan,
Place du Dr Baylac,
31059 Toulouse Cedex, France.

huguet.f@chu-toulouse.fr

La suprématie de l'imatinib remise en cause

Situation presque inédite dans une maladie modèle, les résultats de deux essais thérapeutiques internationaux de phase III menés par l'industrie pharmaceutique sont publiés simultanément dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* [1, 2]. Ils comparent respectivement l'efficacité du nilotinib et du dasatinib, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, à celle de l'imatinib chez des patients présentant une leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) au diagnostic (voir Encadré) [10]. Bien qu'inscrit dans une certaine logique de développement industriel, le défi était de taille et la question posée en apparence simple : peut-on faire mieux que l'imatinib (voir Encadré) ? En effet, les résultats de l'étude IRIS (*international randomised study of inter-*

feron and STI571), débutée en 2001 et qui comparait de manière randomisée chez 1 106 patients présentant une LMC-PC au diagnostic l'imatinib au traitement médical de référence de l'époque, l'association interféron alpha plus aracytine à faible dose, ont consacré l'imatinib comme traitement de référence de première ligne de la maladie [3]. Le suivi à 6 ans des patients traités dans le bras imatinib de l'étude montre que 63 % des patients traités d'emblée par imatinib sont toujours traités dans le cadre de l'étude par imatinib. S'y associent un meilleur taux cumulatif de réponse cytogénétique complète de 82 %, une survie sans progression de 93 % et une survie globale de 88 % (95 % si l'on ne considère que les décès en rapport avec la maladie) [4].

Dès 2004, d'autres inhibiteurs oraux de l'activité tyrosine kinase d'ABL vont émerger. Parmi ceux-ci, le nilotinib et le dasa-

tinib, dont l'effet anti-leucémique est plus marqué *in vitro* que celui de l'imatinib, vont rapidement s'imposer comme une option thérapeutique majeure chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib [5, 6]. L'absence d'intolérance croisée entre ces deux molécules et l'imatinib, leur efficacité en cas de mutation du domaine tyrosine kinase d'ABL - principale cause de résistance à l'imatinib identifiée à ce jour [11] - rendent compte de leur efficacité dans ces situations.

La question de l'intérêt de ces deux molécules dans le traitement de la maladie, et ce dès le diagnostic, va être rapidement soulevée par les premiers résultats des essais de phase II, montrant des taux et une rapidité de réponse, tant sur le plan cytogénétique que moléculaire, largement supérieurs à ceux historiquement observés avec l'imatinib [7-9]. La comparaison prospective et randomisée s'imposait.