

Belatacept[®], une nouvelle molécule originale, immunosuppressive, en transplantation d'organe

Séverine Beaudreuil, Antoine Durrbach,
Faycal Kriaa, Bernard Charpentier

Service de Néphrologie
et Transplantation,
Hôpital de Bicêtre,
78, rue du Général Leclerc,
94275 Le Kremlin Bicêtre, France.
antoine.durrbach@bct.aphp.fr

> En transplantation, d'importants progrès ont été notés depuis la commercialisation des inhibiteurs de la calcineurine (ICN). Les ICN (ciclosporine A et tacrolimus) réduisent l'activation des lymphocytes T alloréactifs (LT) en inhibant le premier signal d'activation, calcium-dépendant. Malheureusement, les ICN ont une toxicité rénale importante [1]. En effet, les malades transplantés d'organes autres que le rein (foie, cœur, intestin, poumon...) développent une insuffisance rénale chronique (IRC)

après une dizaine d'années de traitement [2]. En transplantation rénale, les lésions liées à l'utilisation des ICN sont également observées et sont responsables fréquemment de la perte du greffon. L'enjeu actuel est de réduire, voire d'arrêter les ICN. Les nouvelles approches reposent sur la compréhension des mécanismes d'activation des LT et la mise en évidence du second signal d'activation du LT (Figure 1). Cette voie d'activation est nécessaire, mais non suffisante pour l'activation du lymphocyte T,

et vient compléter les signaux transmis lors du premier signal. Ce second signal est principalement sous la dépendance de CD28 qui interagit avec une protéine recombinante humaine composée du domaine extracellulaire de CTLA4 conjugué aux domaines constants d'une IgG1 (CTLA4-Ig) [3] (Figure 2). Deux mutations ponctuelles dans le domaine extracellulaire de CTLA4 ont été identifiées permettant une meilleure avidité pour CD80/86. La protéine recombinante engendrée (Belatacept[®]) diminue *in vitro* la prolifération lymphocytaire [3] en dissociant l'interaction CD28-CD80/86. *In vivo*, dans différents modèles murins, un traitement par CTLA4-Ig associé à un anticorps dirigé contre CD40L induit la survie illimitée des greffons [4-6]. Chez les primates non humains, Belatacept[®] réduit la survenue de rejet aigu de greffon allogénique et augmente la durée de vie du greffon [7, 8]. Une étude originale de phase II multicentrique randomisée (22 centres, États-Unis, Canada, Europe) a été menée chez 228 malades recevant une greffe rénale [9]. Les malades étaient randomisés en trois groupes. Le groupe I (G1) était traité par

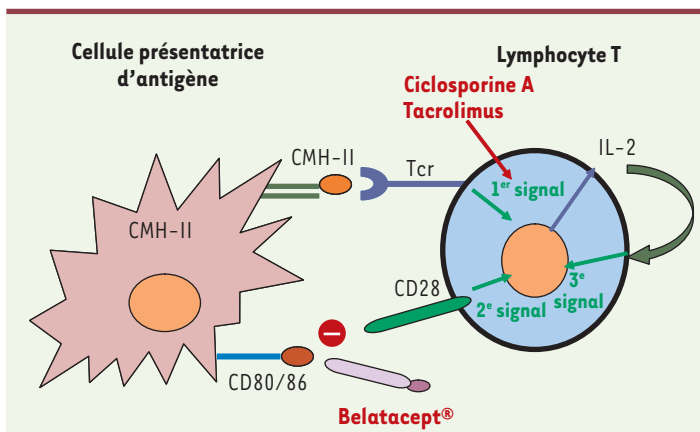


Figure 1. Activation des lymphocytes T. Le premier signal d'activation dépend de l'interaction des molécules de classe II (CMH-II) de la cellule présentatrice d'antigène avec le récepteur T (Tcr) du lymphocyte T CD4 positif. Ce premier signal induit une pré-activation du lymphocyte T via un flux calcique et l'activation de la phosphatase, la calcineurine. Ce premier signal est partiellement inhibé par la ciclosporine A et le tacrolimus. Le second signal ou signal de co-activation est nécessaire pour l'activation du lymphocyte T et dépend de l'interaction de CD80/86 avec la molécule CD28. Cette interaction peut être inhibée par la molécule recombinante (Belatacept[®]). Lors d'une activation complète (1^{er} et 2^e signaux), le lymphocyte T synthétise de nombreuses cytokines dont l'IL-2 qui a une action autocrine (3^e signal) et permet l'expansion clonale des lymphocytes T.



ciclosporine (n = 73) ; le groupe II (GII) par Belatacept® à dose élevée (n = 71), et le groupe III (GIII) par Belatacept® à plus faible dose (n = 73). Seuls les malades du GI recevaient un ICN. Les malades des groupes GII et GIII n'avaient pas d'ICN et étaient traités pour la première fois par un inhibiteur du second signal. L'ensemble des malades recevait un traitement par mycophénolate mofétil et corticoïdes. Après randomisation, la population était identique dans les trois groupes. L'incidence des rejets aigus a été comparable dans les trois groupes (GI = 8 %, GII = 7 %, GIII = 6 %) de même que celle des rejets aigus cortico-résistants. Les rejets infracliniques (prouvés histologiquement sans modification de la

créatinémie à un an) étaient cependant plus fréquents dans le groupe Belatacept® faible dose (20 %) (GIII) que dans le groupe Belatacept® forte dose (9 %) ou ciclosporine (11 %). En revanche, la fonction rénale était significativement meilleure dans les groupes traités par Belatacept® que dans le groupe traité ciclosporine. De plus, la survenue d'une néphropathie chronique était plus rare chez les malades traités par Belatacept® que dans le groupe traité par ciclosporine (GI 44 %, GII 29 %, GIII 20 %). Le traitement par Belatacept® réduit également les facteurs de risque cardiovasculaire associés à la transplantation. À un an, le taux de cholestérol total et de LDL cholestérol était identique dans les trois groupes mais les malades traités par Belatacept® consommaient moins d'hypolipémiants (GI 53 %, GII 36 %, GIII 32 %, p = 0,003). La pression artérielle systolique était plus élevée dans le groupe traité par ciclosporine que dans les deux groupes traités par Belatacept®. En revanche, la fréquence de complications infectieuses et cancéreuses était identique dans les trois groupes. Cette étude montre pour la première fois que Belatacept® est aussi efficace que la ciclosporine pour la prévention du rejet aigu et que cette molécule améliore la fonction rénale, réduit la néphropathie chronique du greffon et les facteurs de risque cardiovasculaires sans induire plus de complications infectieuses. Cette molécule ouvre donc de nombreux espoirs en transplantation et devrait être associée à un allongement de la survie des greffons. En raison de sa moindre toxicité rénale, elle devrait pouvoir être choisie lorsque des greffons rénaux sub-optimaux sont

utilisés et permettre également de réduire l'incidence d'IRC chez les malades ayant une transplantation d'un autre organe. Son indication ne se limite pas à la prévention des rejets de greffes. Le Belatacept® ou une molécule homologue (CTLA4-Ig) pourra être utilisée pour le traitement de maladies auto-immunes. Enfin, ce traitement administré par perfusion mensuelle devrait faciliter l'observance thérapeutique et limiter le risque d'oubli des médicaments immunosuppresseurs fréquemment associé à des échecs de la greffe. ♦

Belatacept®, a new original molecule, immunosuppressive, in organ transplantation

RÉFÉRENCES

1. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001 ; 71 : 1282-7.
2. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a non renal organ. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 931-40.
3. Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1813-21.
4. Larsen CP, Elwood ET, Alexander DZ, et al. Long-term acceptance of skin and cardiac allograft after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature* 1996 ; 381 : 434-8.
5. Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR, et al. Long-term survival of xenogenic pancreatic islet grafts induced by CTLA4Ig. *Science* 1992 ; 257 : 789-92.
6. Turka LA, Linsley PS, Lin H, et al. T-cell activation by the CD28 ligand B7 is required for cardiac allograft rejection *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 11102-5.
7. Pearson TC, Alexander DZ, Winn KJ, et al. Transplantation tolerance induced by CTLA4-Ig. *Transplantation* 1994 ; 57 : 1701-6.
8. Pearson TC, Alexander DZ, Corbascio M, et al. Analysis of the B7 costimulatory pathway in allograft rejection. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1463-9.
9. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 770-81.

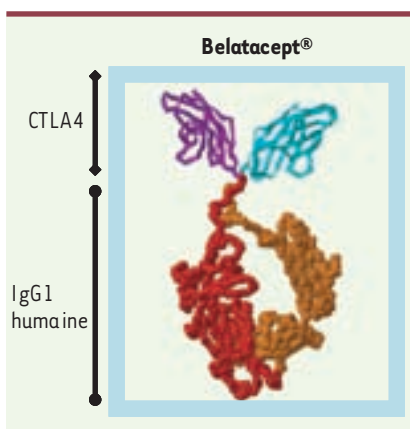



Figure 2. Représentation schématique du Belatacept®. L'extrémité amino-terminale est composée de l'ectodomaine de CTLA4, dans lequel deux mutations ponctuelles ont été introduites pour augmenter son avidité pour CD80/86, et la partie carboxy-terminale des deux domaines constants d'une immunoglobuline G1 humaine. La protéine représentée est un dimère de 2 chaînes.



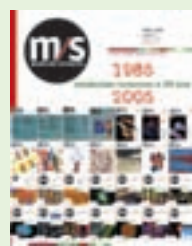
Tarifs d'abonnement M/S - 2006

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 395 dans ce numéro de m/s



Le lactate est-il un substrat énergétique majeur pour les neurones ?

Robert Costalat, Agnès Aubert, Pierre J. Magistretti, Luc Pellerin

► Pendant longtemps, le métabolisme énergétique cérébral a été considéré comme essentiellement aérobie, le glucose constituant son principal substrat [1]. Dans ces conditions, une élévation du niveau de lactate était censée représenter essentiellement un signe de souffrance cérébrale, par exemple lors d'une ischémie. Des observations

issues de l'imagerie fonctionnelle cérébrale et de la biologie cellulaire ont remis en cause ce schéma simple. Fox et Raichle [2], en utilisant la tomographie par émission de positons chez l'homme, ont montré que des activations somato-sensorielles ou visuelles

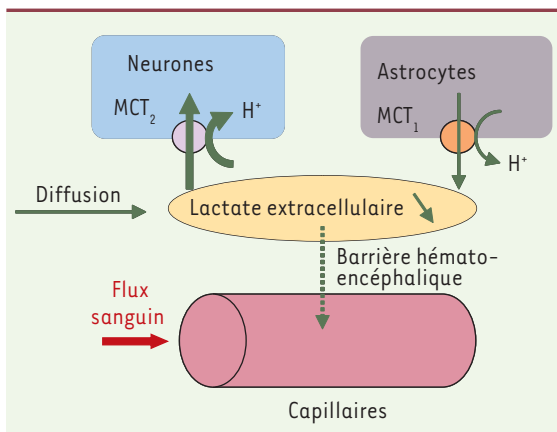


Figure 1. Modèle de la cinétique du lactate intracérébral permettant d'évaluer les déterminants de l'initial dip du lactate observé au début d'une activation. En réponse à une stimulation, la concentration de lactate extracellulaire diminue au-dessous de la ligne de base (*initial dip*), ce qui ne peut être dû à une diffusion du lactate provenant des régions non stimulées. L'étude systématique des contributions des échanges de lactate à travers la barrière hémato-encéphalique et des variations de pH montre que ces mécanismes sont insuffisants pour expliquer l'*initial dip*. Il apparaît ainsi indispensable de supposer une augmentation de la consommation cellulaire de lactate, ou une diminution de sa sécrétion par les cellules dans le milieu extracellulaire, cette dernière hypothèse étant peu plausible. Les caractéristiques des isoformes des transporteurs membranaires du lactate (MCT₂ dans les neurones et MCT₁ dans les astrocytes principalement) montrent que les astrocytes sont de bons candidats pour une sécrétion de lactate, les neurones étant plus aptes à consommer du lactate lors de l'*initial dip*.

R. Costalat : Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Inserm U678, CHU Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France. Robert.Costalal@snv.jussieu.fr

A. Aubert, L. Pellerin : Département de Physiologie, Université de Lausanne, 1005 Lausanne, Suisse.

P.J. Magistretti : Brain and Mind Institute, École Polytechnique Fédérale de Lausanne et Centre de Neurosciences Psychiatriques, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne, Suisse.

pouvait s'accompagner d'une augmentation marquée de la consommation cérébrale de glucose, disproportionnée par rapport à l'augmentation concomitante de la consommation d'oxygène. De manière cohérente, une augmentation de la concentration tissulaire de lactate a été observée en spectroscopie par résonance magnétique lors de l'activation du cortex visuel [3]. *In vitro*, Pellerin et Magistretti ont montré que l'activation des astrocytes par le glutamate entraîne une augmentation de la production astrocytaire de lactate, celui-ci étant sécrété dans le milieu extracellulaire [4]. Sur cette base, ces deux auteurs ont proposé l'hypothèse de l'*astrocyte-neuron lactate shuttle* (ANLS), selon laquelle le lactate produit *in vivo* par les astrocytes serait

capté par les neurones, transformé en pyruvate et ainsi métabolisé par les mitochondries neuronales. Cette hypothèse a fait l'objet d'un intense débat, certains auteurs soutenant que le glucose constituait de loin le principal substrat énergétique des neurones [5].

Un modèle pour les cinétiques du lactate intracérébral

Pour contribuer à cette discussion, nous avons utilisé une approche fondée sur la modélisation mathématique des réseaux métaboliques pour déterminer les mécanismes nécessaires pour expliquer les cinétiques du lactate intracérébral observées *in vivo* lors d'une activation. À partir d'un modèle qui simule les interactions métaboliques entre astrocytes et neurones [6], nous avons construit un modèle des échanges de lactate entre cellules, milieu extracellulaire (interstitiel) et capillaires [7]. Ce modèle inclut la production et/ou la consommation cellulaire de lactate, le flux sanguin cérébral, les échanges de lactate à travers la barrière hémato-encéphalique, la diffusion du lactate dans le milieu interstitiel et les variations du pH extracellulaire, le transport membranaire ayant lieu sous forme d'un cotransport lactate-H⁺ (Figure 1). Nous avons comparé directement les résultats théoriques aux cinétiques de lactate extracellulaire obtenues chez le rat *in vivo* par Hu et Wilson [8]. Nous nous sommes plus particulièrement