

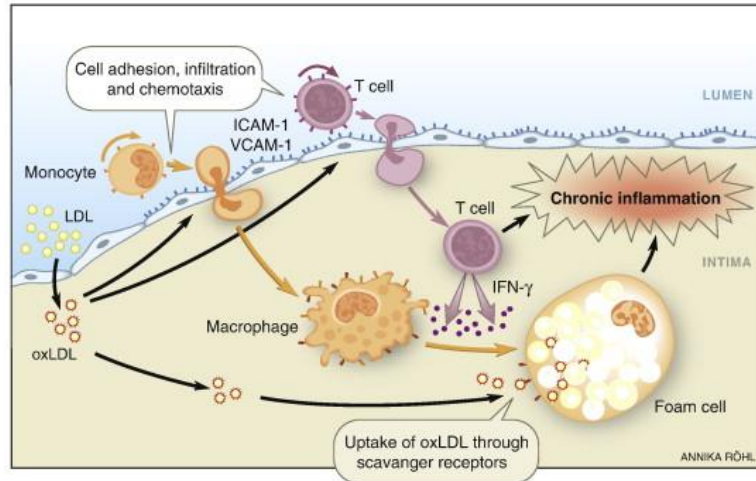
Paradigme Th1/Treg dans l'athérosclérose des patients transplantés rénaux

Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, Ferrand Ch,
Chalopin JM, Tiberghien P, Saas Ph, Ducloux D
Néphrologie CHU Besançon
INSERM UMR645, EFS BFC

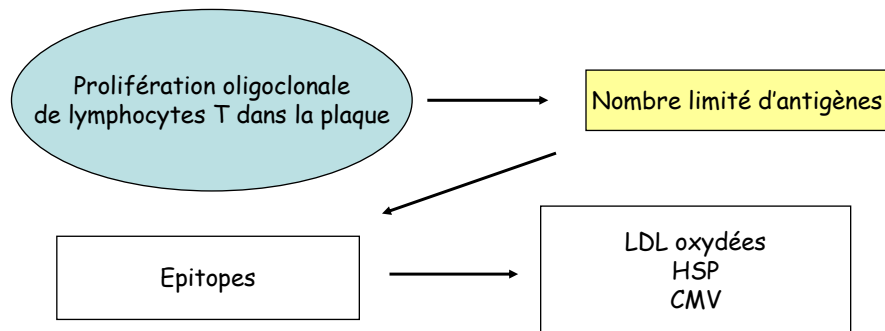
INTRODUCTION

- Athérosclérose = maladie inflammatoire chronique de la paroi artérielle.
- Le système immunitaire interagit avec les facteurs de risques métaboliques pour initier, accroître et activer les lésions d'athérosclérose.
- Rôle central des lymphocytes T
 - Reconnaissance d'antigènes de la plaque d'athérome
 - Production de cytokines influençant positivement ou négativement le développement de la plaque

Initiation des lésions d'athérome

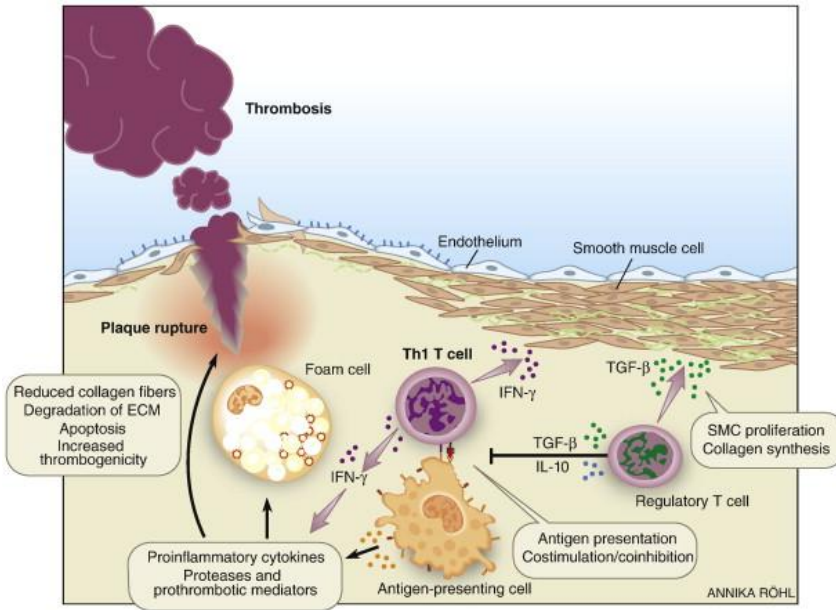


Rôle du système immunitaire adaptatif dans l'athérosclérose

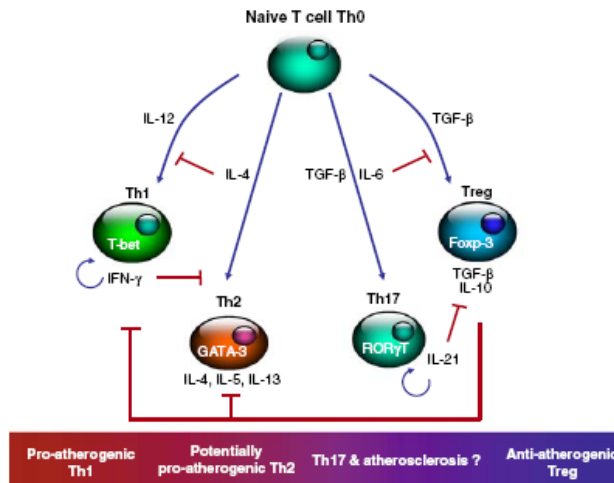


Immune function under study	Immune system gene deleted	Mouse model used	Effect of gene deletion on atherosclerosis
Adaptive immunity	<i>Rag-1</i>	<i>apoE</i> ^{-/-}	Reduced atherosclerosis (depending on diet)
Adaptive immunity	<i>SCID</i>	<i>apoE</i> ^{-/-}	Reduced atherosclerosis

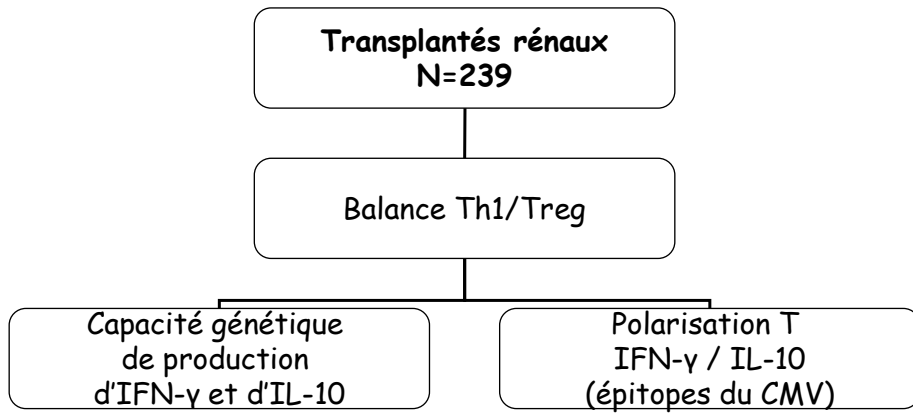
Balance Th1/Treg dans la progression de la plaque



En réalité, système plus complexe...



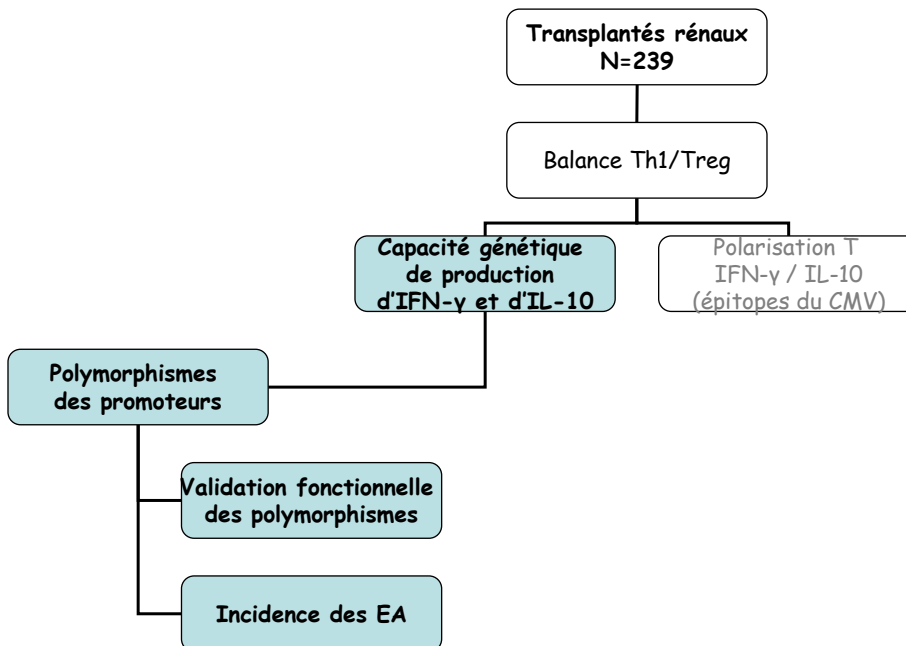
Etude de la balance Th1/Treg chez le transplanté rénal



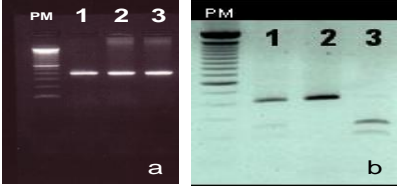
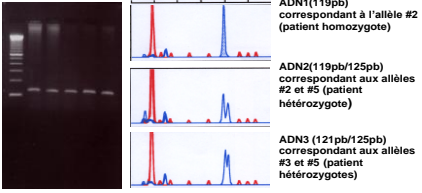
Caractéristiques de la population

nb de transplantés suivis		239	H=148/F=91
Age moyen (ans)		44+/-12	
Durée de suivie (ans)		5-8	
Nb d'événements athéromateux	total	50 (21%)	H=37/F=13
	coronarien	25 (50%)	
	MCV	13 (26%)	
	AOMI	12 (25%)	

MCV : maladie cérébro-vasculaire ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

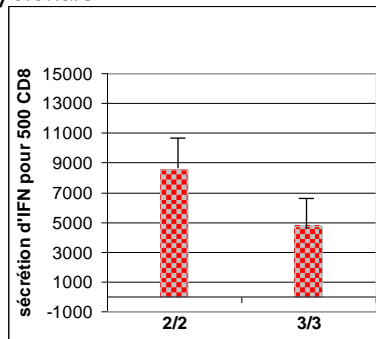


Polymorphismes des gènes de cytokines : méthodes

polymorphismes	méthode	principe	Mise au point : exemple
IL-10 -1082 G/A IL-10 -819 C/T IL-10 -592 C/A	PCR RFLP	1. Amplification 2. Digestion enzymatique	<p style="text-align: center;">IL-10 -592 C/A</p> 
IFN- γ (CA) _n	PCR + GeneScan ®	1. Amplification primer fluorescent 2. Lecture scanographique	<p style="text-align: center;">IFN-γ 2/2, 2/6, 3/6</p>  <p>ADN1 (119pb) correspondant à l'allèle #2 (patient homozygote)</p> <p>ADN2 (119pb/125pb) correspondant aux allèles #2 et #5 (patient hétérozygote)</p> <p>ADN3 (121pb/125pb) correspondant aux allèles #3 et #5 (patient hétérozygotes)</p>

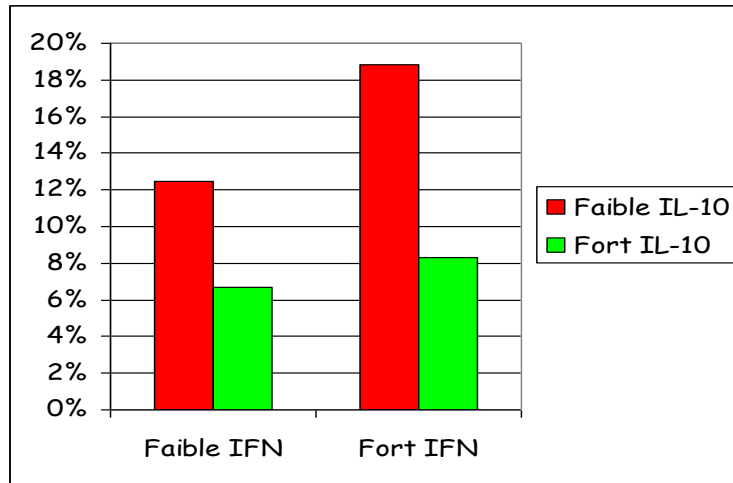
Validation fonctionnelle par stimulation polyclonale (PHA)

1. Les patients ayant le génotype 2/2 [IFN- γ (CA) repeat] avaient une capacité de production significativement accrue d'IFN- γ après stimulation polyclonale

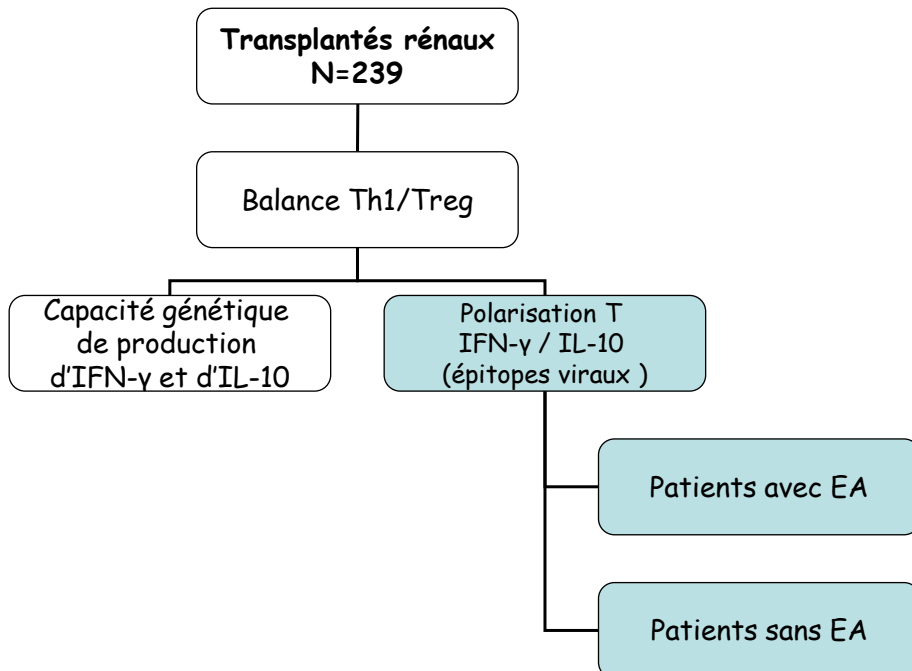


2. Concernant les polymorphismes de l'IL-10, nous avons observé une tendance à une production accrue d'IL-10 chez les patients ayant le génotype GCC/GCC

Incidence cumulée des événements athéromateux selon la capacité de production de cytokines



La capacité de production d'IL-10 semble influencer le risque de complications athéromateuses après transplantation.



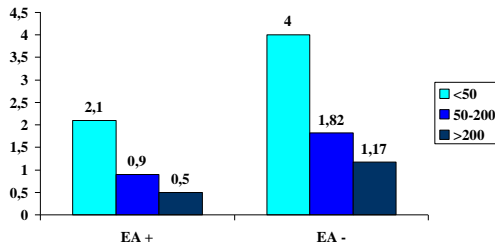
Méthodes

- Peptides viraux EBV et CMV

virus	peptides	séquence	restriction HLA
CMV	PP 65	NLVPMVATV	A2
		TPRVTGGGAM	B7
		RIPHERNGFTV	B7
		EFFWDANDIY	B44
	IE 72	CRVLCYVL	B7
	Pool PP 65		CL I+II
EBV	BMLF1	GLCTLVAML	A2
	EBNA 3A	RPPIFIRRL	B7
	EBNA 3C	VLEETSVML	B7
	Pool EBNA 3A		CL I+II

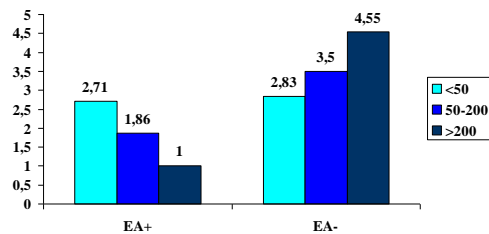
- ELISpot IFN- γ /IL-10

Nombre moyen de pools de peptides induisant la sécrétion d'IFN- γ



La capacité de production d'IFN- γ en présence d'antigènes viraux est supérieure chez les patients sans antécédents athéromateux.

Nombre moyen de pools de peptides induisant la sécrétion d'IL-10



La capacité de production d'IL-10 en présence d'antigènes viraux est supérieure chez les patients sans antécédents athéromateux.

Conclusion

- Ces résultats suggèrent qu'une réponse inflammatoire de type 1 est constante au cours du processus athéromateux des TR et que l'évolution de la plaque est dépendante de la capacité à générer une réponse anti-inflammatoire.
- Les lymphocytes T des patients athéromateux ont principalement un profil Th1 avec une absence de la balance Treg pouvant suggérer une sénescence du système immunitaire adaptatif dans cette population de transplantés rénaux.