

Traitement par lymphothérapie adoptive des infections virales chez les patients transplantés : de réelles raisons d'espérer

Sylvain Olivero^{a,b}, Flavia Spirito^{a,b}, Caroline Mouline^{a,b}, Laurence Fantin^{a,b}, Janet L. Maryanski^{a,b}, Wafa Khaali^a, Juliette Thariat^{a,c}, Laetitia Albano^{a,d}, Alain Doglio^{a,b,*}

Résumé

Les molécules immunosuppressives utilisées pour réduire le conflit hôte-greffon chez les patients transplantés créent un terrain favorable aux infections virales. Ces infections fréquentes et diverses affectent l'efficacité globale des transplantations et compliquent sérieusement le suivi des receveurs. Quelques molécules antivirales, actives en particulier contre les herpesvirus, permettent d'agir contre des infections qui sont fréquentes chez le transplanté, notamment l'infection à CMV. Cependant de nombreuses infections virales n'ont aucun traitement et l'usage des antiviraux actuels est limité par leur manque de spécificité et leurs effets toxiques. La tendance actuelle est d'allonger la durée des traitements, ce qui favorise la sélection de virus résistants et accroît les effets secondaires. L'immunosuppression provoquée chez les sujets transplantés affecte fortement l'activité antivirale qui est principalement assurée par les lymphocytes T. Pour pallier ce déficit lymphocytaire, une idée simple consiste à injecter des doses de lymphocytes T sélectionnés et caractérisés *ex vivo* pour leurs propriétés antivirales. Depuis le début des années 90, les approches de lymphothérapies adoptives se développent activement dans les meilleurs centres de thérapie cellulaire ; les essais cliniques de phases I ou II totalisent à ce jour plusieurs centaines de patients inclus et les premiers essais de phase III sont en cours. Le mode de production des lymphocytes antiviraux peut s'opérer selon des stratégies différentes (amplification par culture ou tri-direct des lymphocytes antiviraux sanguins), toutefois toutes les études réalisées établissent de manière non-ambiguë, non seulement l'efficacité antivirale de ce type d'approches, mais également leur faisabilité et leur excellente tolérance. Dans le contexte du traitement des infections virales du sujet sous immunosuppresseur, nous illustrerons notamment ces propos en présentant le résultat de plusieurs essais cliniques qui ont été réalisés ces dernières années pour prévenir ou traiter les infections à CMV, à EBV et à adénovirus chez le patient transplanté.

Transplantation – infections virales – immunothérapie adoptive – lymphocytes T antiviraux – immunosuppresseurs.

a Laboratoire ImCelVir – URE004
Université de Nice Sophia-Antipolis
EA 4319
06107 Nice cedex

b Unité de thérapie cellulaire et génétique (UTCG)
Centre hospitalier universitaire de Nice
06002 Nice cedex

c Département oncologie-radiothérapie
Centre Antoine-Lacassagne
06189 Nice cedex 2

d Unité de transplantation rénale
Centre hospitalier universitaire de Nice
06002 Nice cedex

* Correspondance

Summary

Adoptive lymphocyte therapy in transplantation: a promising option as an antiviral treatment

The immunosuppressive drugs used to prevent graft rejection in transplant patients create a favorable environment for viral infections. These frequent and diverse infections can have deleterious effects on graft survival and can complicate medical follow-up of graft recipients. Several antiviral drugs, in particular those that target herpes viruses such as CMV, are available for treatment of viral infections frequently encountered by transplant patients. However, for many viral infections no effective drugs are available, and the usage of current drugs is limited by their lack of specificity and toxic side effects. Moreover, the current practice is to lengthen the duration of antiviral treatment, which may favor the selection of resistant viruses and worsen toxic drug effects. The immunosuppression induced in transplant patients to prevent graft rejection severely restricts the crucial antiviral activity normally assured by T lymphocytes. One therapeutic strategy to compensate for this deficit is to inject T lymphocytes selected and characterized *ex vivo* for their antiviral activity. Since the beginning of the 1990s, various approaches for adoptive antiviral lymphotherapy have been in active development in renowned cell therapy centers. Hundreds of patients have been included in phase I or II clinical trials, and the first phase III trials are underway. Although the strategies for the production of such lymphocytes vary (amplification in culture or direct selection of antiviral lymphocytes from peripheral blood), all studies so far demonstrate not only the feasibility and antiviral efficacy of such treatments but also a very favorable patient tolerance. In the context of antiviral lymphocyte treatment for patients under immunosuppression, we illustrate here in examples of the favorable results obtained following treatment of CMV, EBV, or adenovirus infections in transplant patients.

Transplantation – viral infections – adoptive immunotherapy – antiviral T cell – immunosuppressive drugs.

article reçu le 21 mai, accepté le 2 juillet 2012

© 2012 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

1. Introduction

1.1. Infections virales chez les patients transplantés

Les sujets transplantés sont sévèrement immunodéprimés sous l'effet de traitements immunosuppresseurs destinés à diminuer le conflit immunitaire, du greffon contre l'hôte (GvH) dans le cas des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), ou de l'hôte contre le greffon (HvG) pour les transplantations d'organes solides. Alors que la transplantation d'organes nécessite un traitement immunosuppresseur au long cours, l'allogreffe de CSH ne requiert qu'un traitement transitoire qui permet aux CSH nouvellement transplantées de s'implanter. Dans ce contexte, les infections microbiennes d'origine diverses : virales, parasitaires, fongiques et/ou bactériennes trouvent chez les patients transplantés un terrain favorable pour se développer. Les infections virales ont tout particulièrement une morbidité très élevée et constituent une cause majeure de mortalité après la transplantation [1, 2].

L'infection peut être le résultat d'une primo-infection virale ou d'une réinfection du sujet transplanté qui peut être transmise par le greffon ou acquise à partir de l'environnement, on note par exemple une importance saisonnière des infections respiratoires (RSV, Influenza). Toutefois, l'infection virale résulte majoritairement de la réactivation d'infections anciennes du sujet transplanté qui se manifeste par des épisodes virémiques accompagnés ou non par une symptomatologie clinique. En fonction du type de transplantation, du statut immunitaire du receveur, et du protocole d'immunosuppression (conditionnement myéloablatif, conditionnement à intensité réduite), les situations évoluent de manière différente et présentent des différences épidémiologiques marquées. Les infections à Herpesvirus, tout particulièrement les infections CMV, HSV-1, HSV-2, VSV, HHV-6 ou HHV-7, sont retrouvées avec une forte prévalence chez tous les transplantés [3]. En l'absence de traitements adaptés, ces infections peuvent avoir des conséquences cliniques sévères allant jusqu'au décès du patient. L'infection EBV pose le problème particulier de l'émergence de tumeurs malignes, tout particulièrement la survenue de syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT) [4]. De même, l'incidence du sarcome de Kaposi provoqué par HHV-8 est 500 à 1 000 fois plus élevée chez les sujets transplantés [5]. Chez les transplantés adultes, la survenue d'une virémie associée à certains virus communautaires [6], dont les adénovirus (AdV) et les parvovirus, est fréquente mais reste souvent transitoire avec des conséquences limitées, alors que ce type d'infection est beaucoup plus grave chez l'enfant. On observe également une incidence croissante chez les transplantés sous immunosuppresseurs des cas d'infections chroniques par le virus de l'hépatite E (VHE) [7]. Les situations diffèrent aussi en fonction du type de transplantation [1] ; par exemple, le virus BK (BKV) est responsable de complications sévères en transplantation rénale (néphropathies) ou de CSH (cystites hémorragiques), les transplantés hépatiques sont sensibles aux infections par les virus des hépatites B et C (VHB, VHC) et E (VHE), les infections respiratoires (influenza, para-influenza, RSV) apparaissent comme des complications graves des transplantés pulmonaires.

Pour faire face à ces complications infectieuses de la transplantation, l'arsenal thérapeutique reste aujourd'hui avant tout pharmacologique avec un nombre de molécules antivirales encore assez limité. L'utilisation clinique de ces traitements est limitée par l'émergence de résistances virales, la survenue d'effets secondaires toxiques et un coût élevé. Ces éléments sont d'autant plus limitants que la tendance est à l'allongement de la durée des traitements prophylactiques. Il n'existe enfin pour de nombreux virus aucun traitement spécifique, ce qui peut conduire à la perte de l'organe greffé, voire au décès du patient. Ces considérations militent pour que soient développées de nouvelles approches antivirales spécifiques non-toxiques et mieux adaptées à la situation du patient immunodéprimé.

1.2. Altération de la réponse lymphocytaire T antivirale

Les lymphocytes T antiviraux sont des acteurs essentiels capables de contrôler les infections virales, notamment les infections persistantes. Les pathogénies virales sont généralement observées dans le contexte d'un déficit spécifique ou global de la réponse lymphocytaire T antivirale. L'infection VIH en est un bon exemple, la disparition des lymphocytes T dits « helper » (T-CD4) et l'altération de la fonctionnalité des lymphocytes T dits cytotoxiques (T-CD8) rendent cette infection incurable et gravement pathogène. De manière plus générale, l'évolution péjorative de plusieurs infections persistantes (VHB, VHC...) est marquée par un dysfonctionnement de l'immunité antivirale normalement assurée par les lymphocytes T. Ce phénomène, qualifié d'« exhaustion », ou épuisement lymphocytaire, se caractérise par la perte de la capacité habituelle des lymphocytes T antiviraux à produire des cytokines activatrices en réponse aux antigènes viraux. À un stade plus avancé de la pathologie, ces lymphocytes T présentent même une sensibilité marquée à l'apoptose lorsqu'ils sont stimulés. Ce mécanisme d'exhaustion lymphocytaire est décrit comme une caractéristique assez générale des pathogénies virales, des infections parasitaires ou bactériennes et même de certains cancers [8]. *A contrario*, la guérison est clairement associée avec une reprise active et vigoureuse de la fonctionnalité de la réponse antivirale des T-CD4 et T-CD8, comme cela est illustré dans le cas des guérisons VHC ou VHB [9, 10].

Les molécules immunosuppressives utilisées en transplantation ont été sélectionnées pour la plupart pour exercer une action directe, ou indirecte, sur la biologie des lymphocytes T. Les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) bloquent la synthèse de plusieurs interleukines produites par le lymphocyte, notamment l'interleukine-2 ; les inhibiteurs de la kinase mTOR (sirolimus, évérolimus) et les antimétabolites (azathioprine, mycophénolate) exercent des activités antiprolifératives sur les lymphocytes. De nouvelles familles d'anticorps monoclonaux ciblent spécifiquement le lymphocyte T (belatacept, alefacept...). Enfin, même si les glucocorticoïdes ont des effets moins ciblés, ces produits diminuent l'efficacité de l'activation des T-CD8 par les cellules dendritiques [11]. En induisant un état qui pourrait ressembler à une « anergie lymphocytaire », les molécules immunosuppressives créent par conséquent les conditions idéales pour le développement des infections

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7652957>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7652957>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)