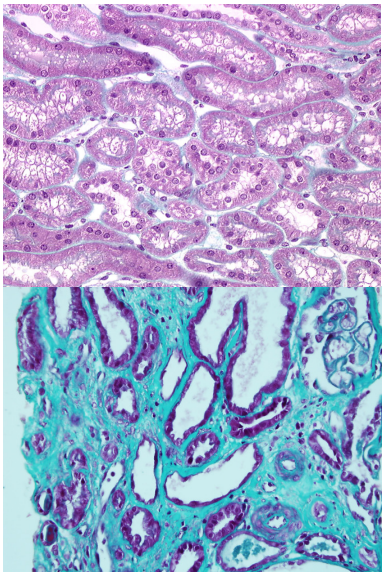
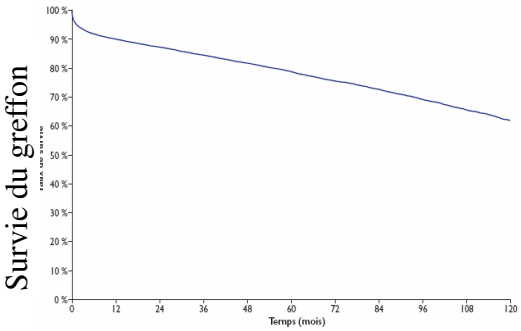
La transition épithélio-mésenchymateuse du greffon rénal

Pr Eric Rondeau
Hôpital TENON,
INSERM UMRS 702 et Université ParisVI Paris, France

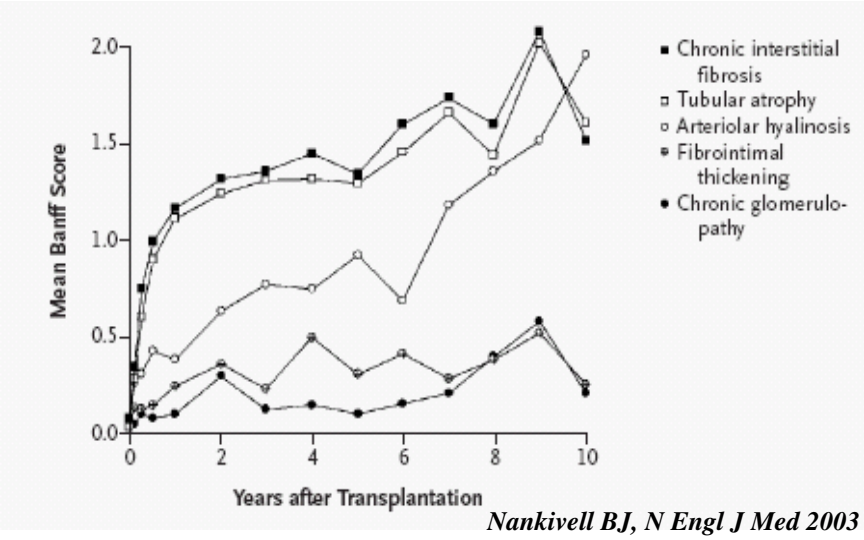
Fibrose progressive et perte du greffon





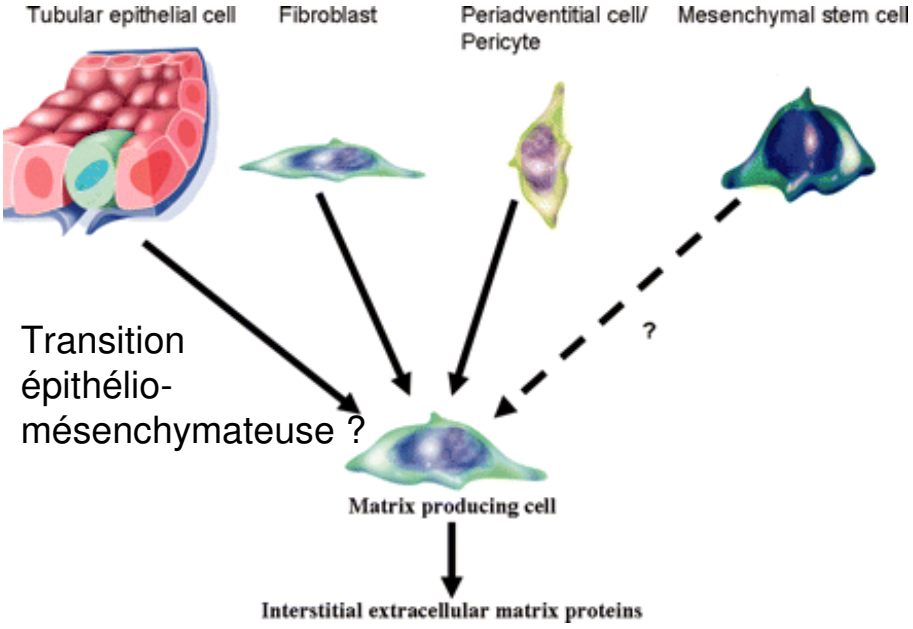
Temps (mois)

Evolution de la fibrose du greffon

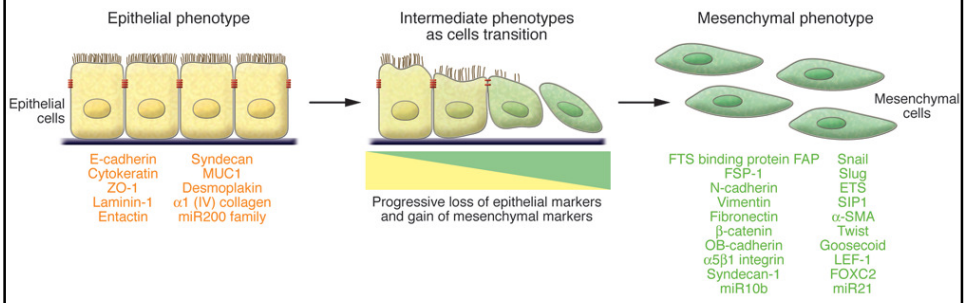


Nankivell BJ, N Engl J Med 2003

Origine possible des cellules produisant la fibrose



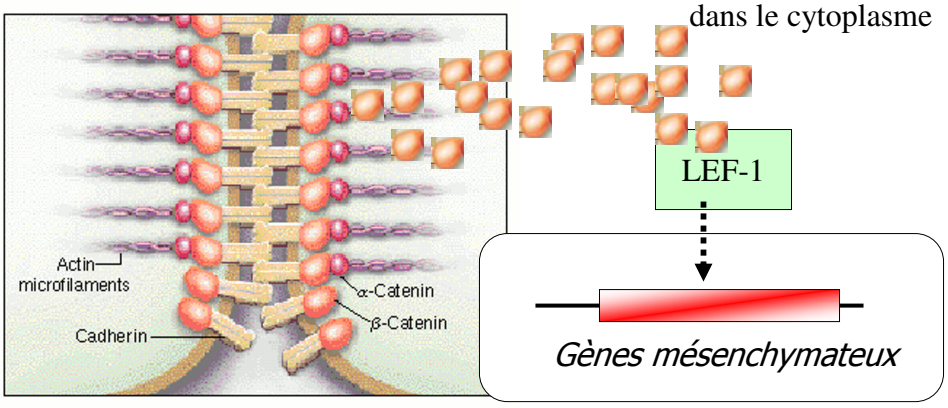
La TEM: transition fonctionnelle des cellules épithéliales polarisées en cellules mésenchymateuses mobiles et productrices de matrice extracelulaire



Mécanismes moléculaires de la TEM

Changements phénotypiques épithéliaux évocateurs de TEM

Translocation de la **β caténine** dans le cytoplasme



Expression de novo de la **vimentine**

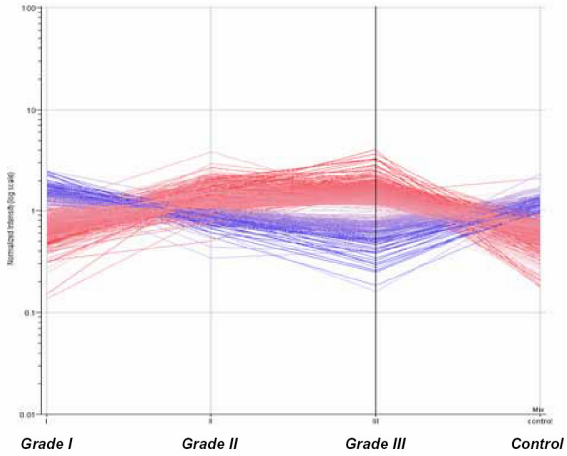
La TEM au cours des néphropathies

- **Modèles expérimentaux**
  - Ligature urétérale : *Iwano M, J Clin Invest 2002; Yang J, JASN 2002*
  - Néphrite « néphrotoxique »: *Zeisberg M, Nat Med 2003*
- **Maladies rénales humaines**: *Rastaldi MP, Kidney Int, 2002*
- **Transplants rénaux**
  - Rejet aigu cellulaire: *Robertson H, J Am Soc Nephrol 2004; Tyler R, Am J Transplant 2006*
  - Néphropathie chronique d'allogreffe: *Vongwiwatana A, Am J Transplant 2005*

Statistical filtering

Novartis Institutes for BioMedical Research

- Control vs grade I_II_III: ANOVA FDR 0.05 and Fold change 2 (937 genes)



Analyse du transcriptome des biopsies rénales

Paris 1-12-2005 F.Raulf slide #31

NOVARTIS

Hypothèse: la fibrose dans le greffon rénal est secondaire à la TEM

- Les changements phénotypiques épithéliaux de la TEM sont ils détectables précocement dans le greffon rénal?
- Si oui, prédisent ils le développement de la fibrose et la dégradation de la fonction rénale?
- Les anticalcineurines, qui induisent la fibrose rénale, activent ils la TEM?

Etude 1

Hop Tenon

Hop Saint Louis

Tx

56 donneurs cadavériques
Fonction rénale stable
Biopsie systématique
@ 3 mois

2004 → 2005

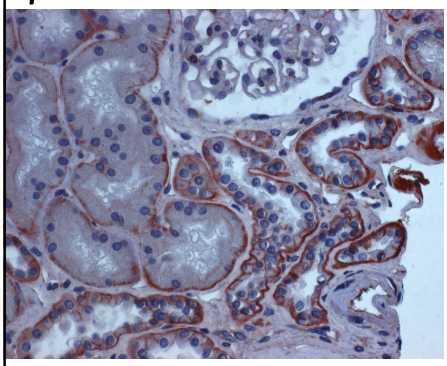
Analyse immuno-histochimique

Hertig, et al, Am J Transplant, 2006

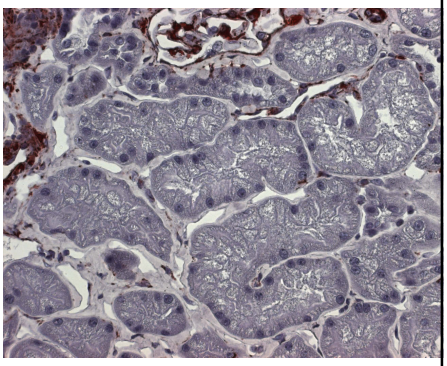
Biopsies d'Implantation

(« Greffon Normal »)

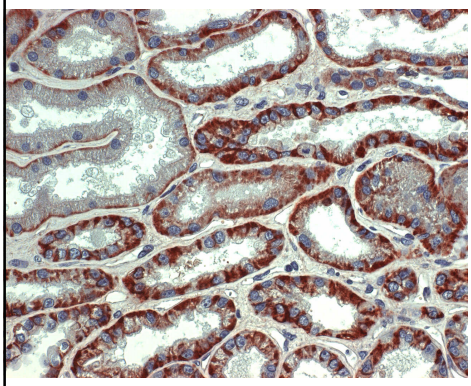
β Caténine



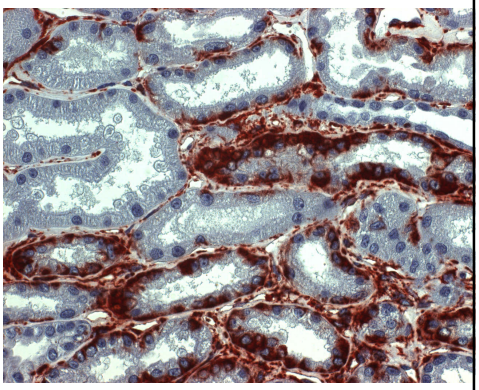
Vimentine



Biopsie systématique (3-Mois)
Coupes sériées d'un greffon TEM+

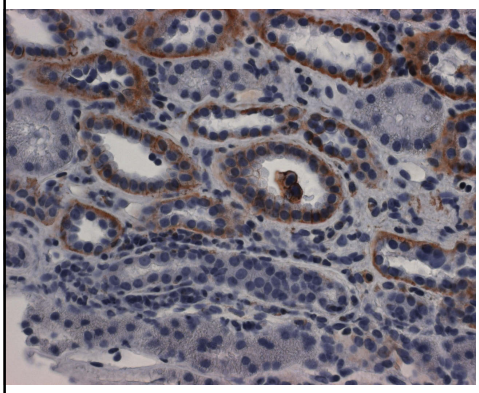


β Caténine

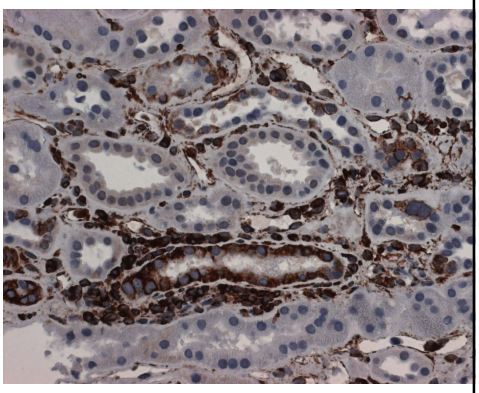


Vimentine

Biopsie systématique (3-Mois)
Coupes sériées d'un greffon TEM+



E-Cadhérine



Vimentine

Résultats

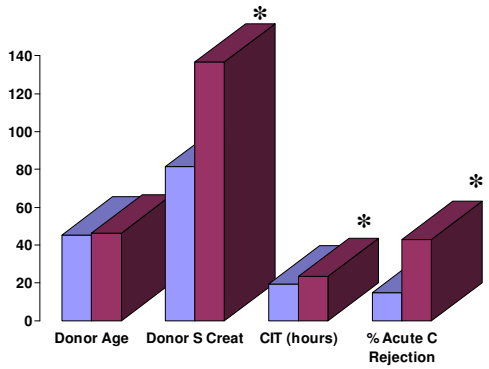
A 3 mois, 41% des greffons ont des marqueurs de TEM sur les biopsies systématiques

La TEM peut donc être détectée précocément après la transplantation rénale

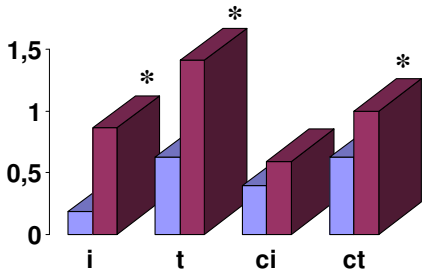
Hertig, et al, Am J Transplant, 2006

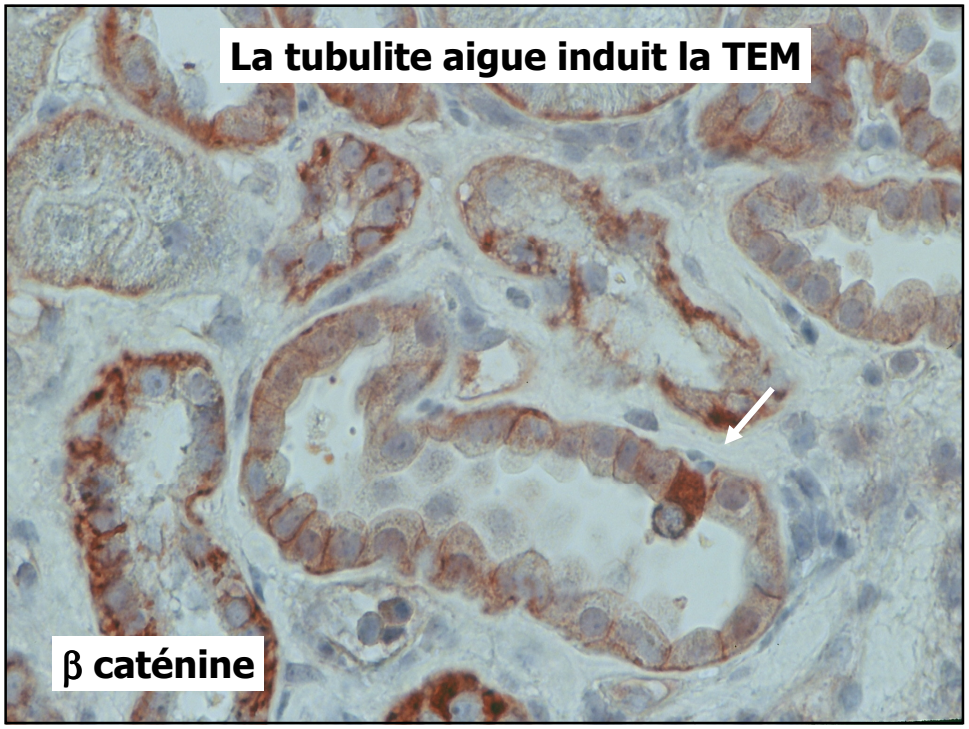
Facteurs de risque de TEM

- cliniques



- score de Banff





La TEM permet elle de prédire la fibrose du greffon rénal ?

Etude 2

St Louis

Necker

83 patients

Tx

2004 2005

IF Banff Banff

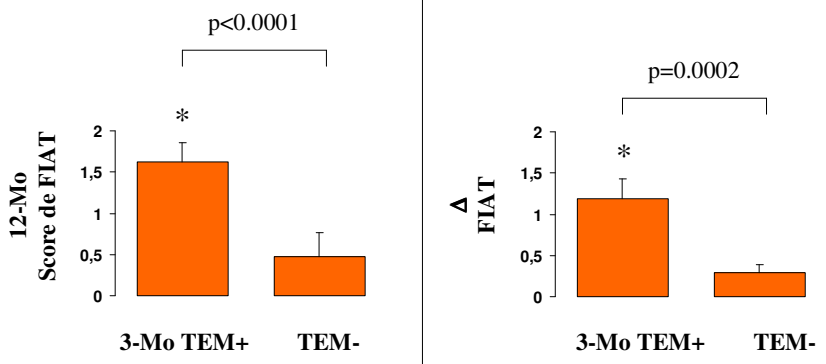
3-Mois 12-Mois

« Progresseurs » : Δ FIAT ≥1

Critère d'exclusion : NCA grade 2 ou plus à 3 mois

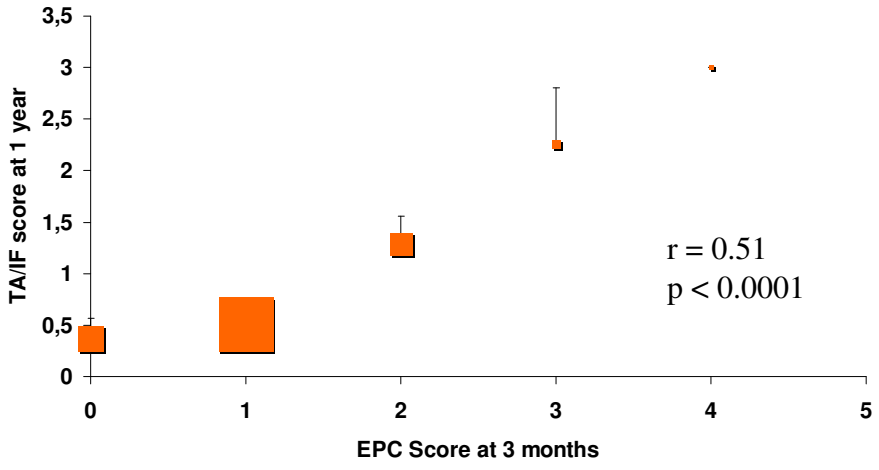
Les greffons ayant des signes de TEM à 3 mois (n=21) :

- ont un score de FIAT plus élevé à 12 mois et
- ont une progression de la fibrose plus importante entre 3 et 12 mois



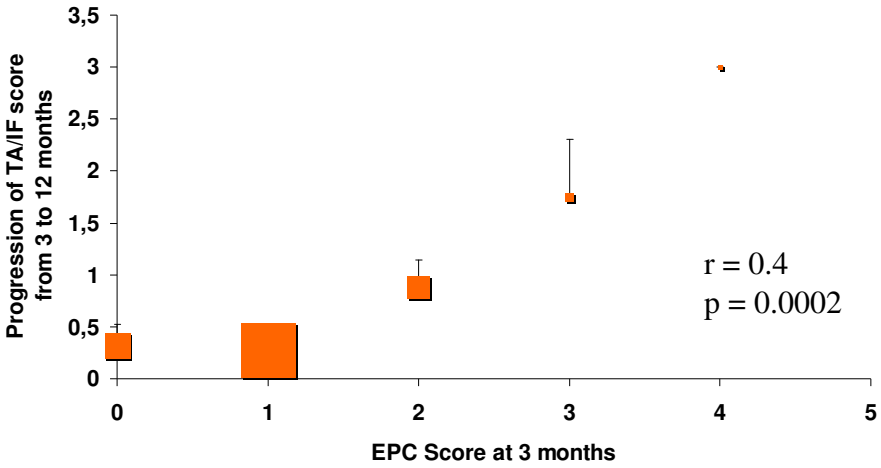
Hertig et al, JASN, 2008

L'intensité de la TEM précoce est corrélée à la fibrose à 1 an



Hertig et al, JASN , 2008

L'intensité de la TEM précoce est corrélée à la progression de la fibrose entre 3 et 12 mois



Hertig et al, JASN, 2008

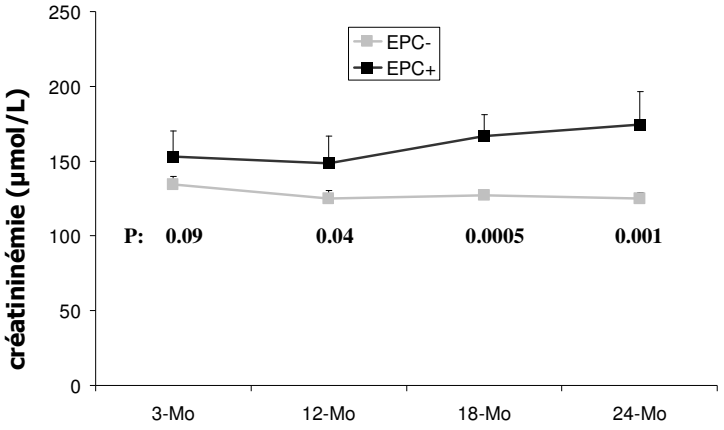
Analyse Multivariée

	FIAT à 1 an		progression de la FIAT	
covariable	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
TEM à 3 mois	3.37 (1.2-9.2)	0.018	2.99 (1.37-6.5)	0.006
FIAT à 3 mois	3.62 (0.79-16.53)	0.097	3.42 (0.94-12.52)	0.063
score i à 1an	2.89 (1.21-6.92)	0.017	1.45 (0.74-2.85)	0.28
score i à 3 mois	0.87 (0.33-2.29)	0.774	0.67(0.31-1.47)	0.32
âge du donneur	1.07* (0.999-1.34)	0.055	1 (0.97-1.04)	0.723

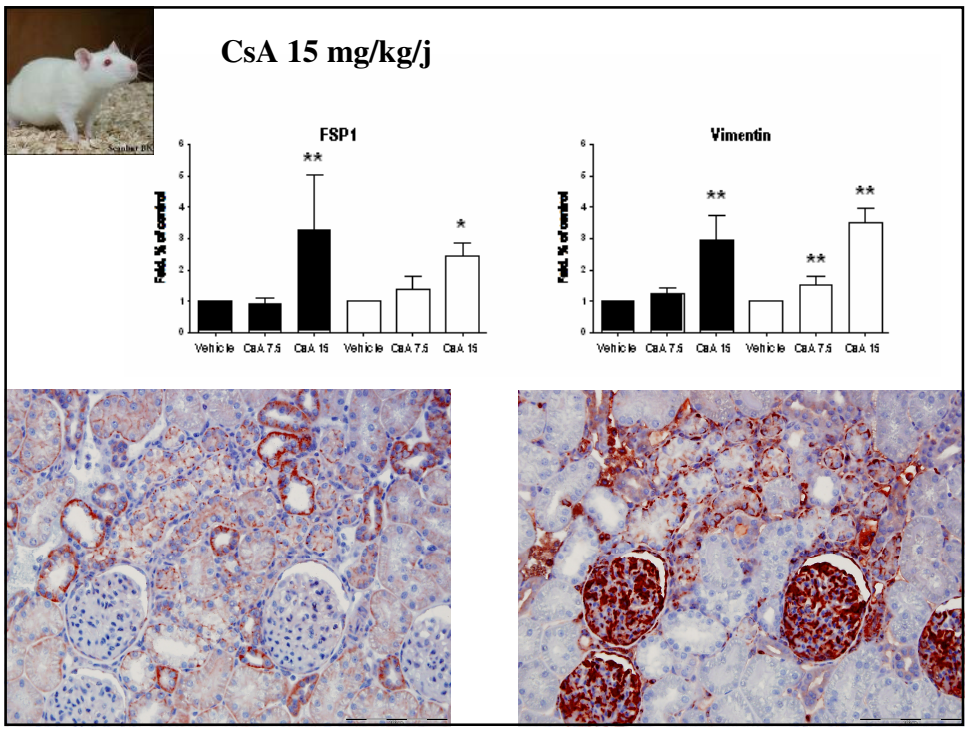
Facteur de risque de progression de la FIAT:

- présence précoce de marqueurs de TEM

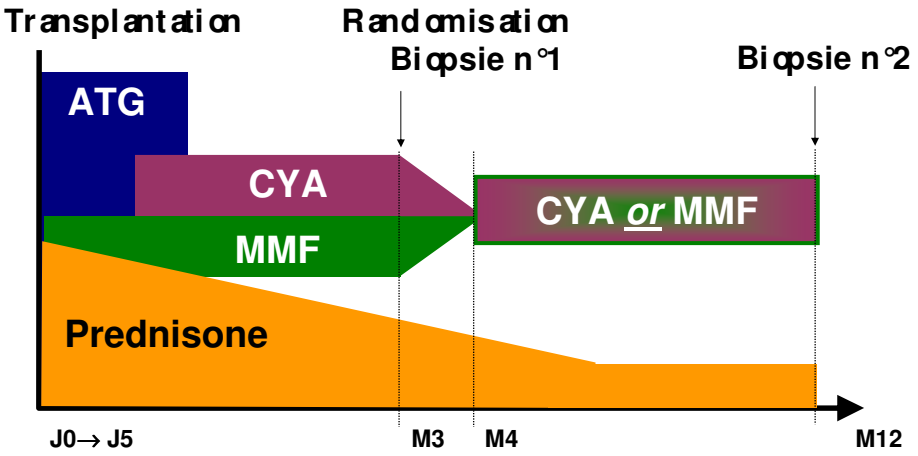
Evolution de la créatininémie selon la présence ou l'absence de TEM à 3 mois



Effets de la ciclosporine A sur la TEM *in vivo*

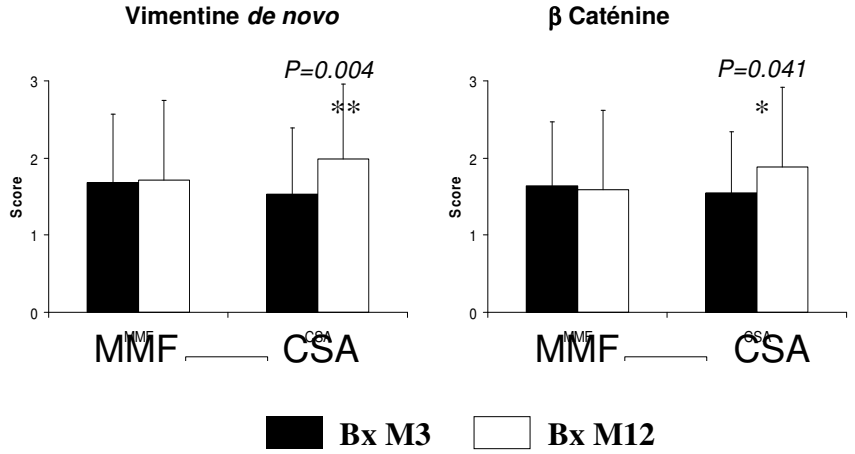


L'arrêt des anticalcineurines est il associé à une régression de l'EMT et un arrêt du processus fibrosant ?



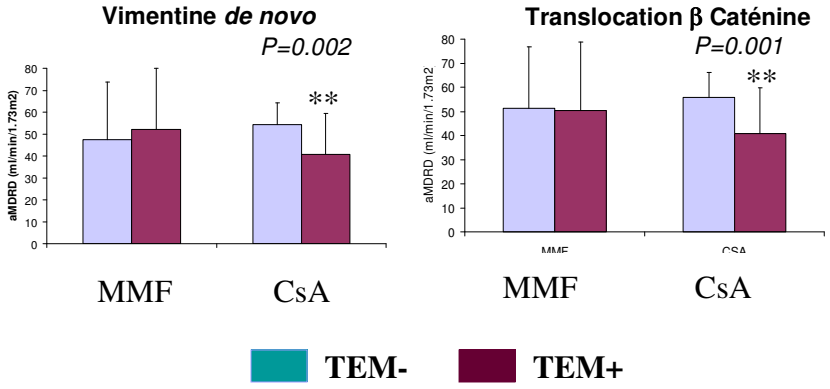
Hazzan M, J Am Soc Nephrol 2005

Absence de progression du score TEM entre 3 et 12 mois après arrêt de la CSA

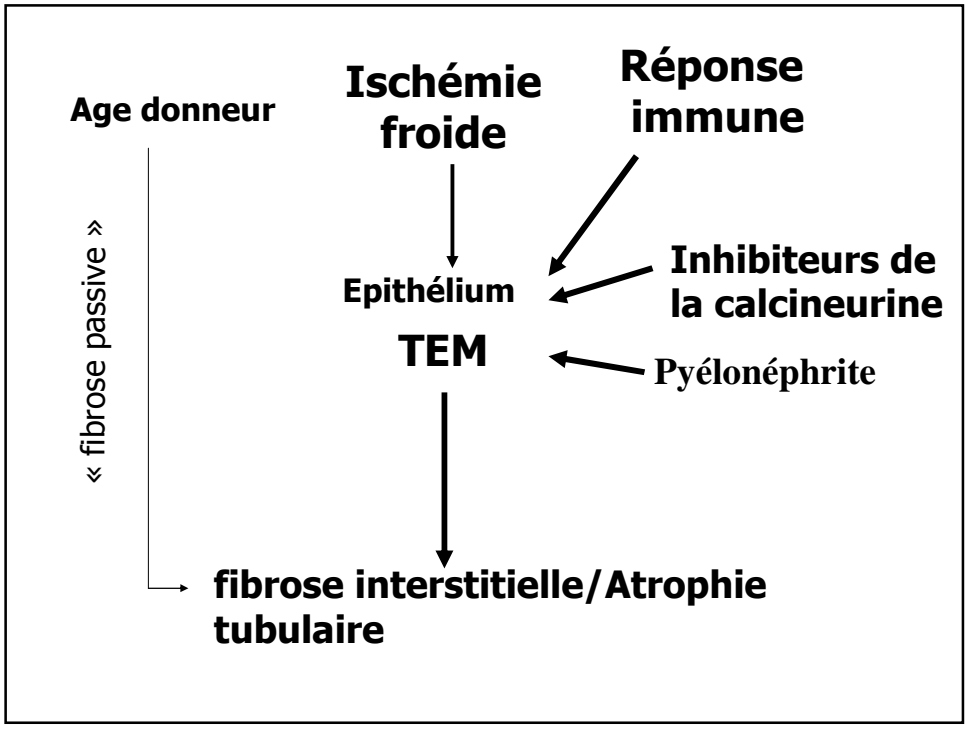


Hazzan M, Manuscrit en préparation

Le traitement par CSA est associé à une dégradation de la fonction rénale chez les patients TEM +



Hazzan M, Manuscrit en préparation



Remerciements…

- Yi-Chun Xu-Dubois
- Pierre Galichon
- Emilie Cornaire
- Nacéra Ouali
- Alexandre Hertig

NECKER

- Denis Glotz
- Jérôme Vérine
- Maxime Touzot

LILLE

TENON

- Nicolas Pallet
- Dany Anglicheau
- Christophe Legendre

ST LOUIS

- Marc Hazzan
- David Buob
- Christian Noël

Berne, Switzerland: Celine Bertier, Silke Rodder, Hans-Peter Mart
Basel, Switzerland: **Freidrich Raulf, Pierre Saint-Mezard**,(Novartis)