



Le Professeur Jean Dausset (à gauche), prix Nobel de médecine en 1980 pour la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité, et le Professeur Edgardo D. Carosella (à droite), directeur du SRHI, en 2003 à l'hôpital Saint-Louis. © T. Foulon / CEA.

Le CEA et le Service de Recherche en Hémato-Immunologie (SRHI) de l'hôpital Saint-Louis AP-HP

En 1991, le Haut-commissaire à l'énergie atomique Jean Teillac décida suite à l'accident de Tchernobyl de doter la France d'un service hospitalier consacré aux besoins médicaux de personnes irradiées, en termes de greffes pour remplacer les tissus altérés ou détruits, et de traitements des tumeurs induites.

Depuis 1958, l'hôpital Saint-Louis et le CEA ont tissé des liens étroits : les Professeurs Georges Mathé, Jean Bernard et Léon Schwartzberg de l'hôpital

Saint-Louis, et le Docteur Henri Jammet du CEA, réalisèrent la première greffe de moelle osseuse en Europe sur cinq physiciens yougoslaves irradiés accidentellement près de Belgrade.

La même année, le Professeur Jean Dausset découvrait le complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA, pour *Human Leukocyte Antigen*) qui permet d'anticiper la compatibilité donneur/receveur, découverte pour laquelle il reçut le prix Nobel de médecine en 1980.

En 1988, une autre première médicale a été réalisée à l'hôpital Saint-Louis dans le domaine des transplantations : le Professeur Eliane Gluckman, réalisa avec son équipe la première greffe de moelle osseuse à partir de cellules du sang de cordon ombilical pour traiter une aplasie médullaire (maladie de Fanconi).

Disposant ainsi d'équipes remarquables et réputées dans le domaine des transplantations, l'hôpital Saint-Louis apparut comme la structure d'accueil idéale pour le nouveau service, le SRHI.

En 1991, suite à l'accident de Tchernobyl, la France se dote d'un service hospitalier consacré aux besoins médicaux de personnes irradiées.

Le Service de Recherche en Hémato-Immunologie (SRHI) du CEA, au cœur de l'hôpital Saint Louis à Paris

Merci à Plantu, qui témoigne par ce dessin de sa confiance et de son engagement pour le service public et la recherche.

Depuis 30 ans, le SRHI met ses compétences et son expertise sur HLA-G, molécule clé de la tolérance immunitaire, au profit de développements thérapeutiques pour la transplantation et la cancérologie.

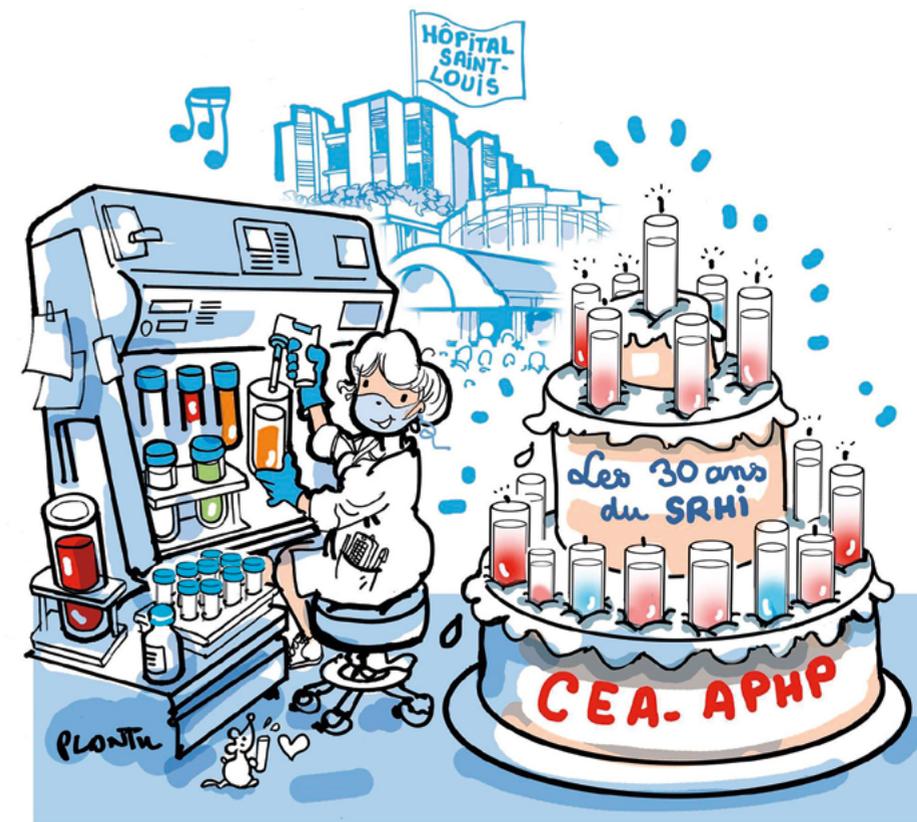


Remise du prix APInnov aux Professeurs Edgardo D. Carosella (à droite) et François DesgrandChamps (à côté) en 2017, en présence de Martin Hirsch (à gauche), Directeur général de l'AP-HP. © AP-HP.

Service de Recherche en Hémato-Immunologie de l'hôpital Saint-Louis CEA/SRHI
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10
Tél. : +33 (0)1 57 27 67 78
jacob.cea.fr

Le SRHI, en bref...

- 1** **unité clinique** translationnelle en Immuno-Onco-Urologie.
- 2** **laboratoires** : le Laboratoire d'Immunobiologie Fondamentale et Appliquée, et le Laboratoire d'Immunologie de la Transplantation.
- 2** **groupes de recherche** : sur la régulation de l'expression des gènes de la réponse immunitaire et sur l'étude du transcriptome des cellules tumorales.
- 40** **personnes**, dont des chercheurs, des ingénieurs, des techniciens, des internes, des étudiants et des post-docs, ainsi que des médecins et des pharmaciens.
- 30** **ouvrages** et près de **400 articles** publiés depuis sa création.
- 20** **brevets déposés**, dont l'un lauréat en 2017 du prix APInnov de l'AP-HP pour le brevet le plus innovant de l'année : dosage de marqueurs sanguins de HLA-G pour un suivi individuel du risque de récurrence de cancers du rein et de la vessie.
- 14** **prix scientifiques internationaux** : Prix Blaise Pascal de l'European Academy of Sciences, Grand prix de l'Académie des sciences, Prix international d'hématologie, Merit Award of 13th International Congress of Histocompatibility and Immunogenetics, Prize of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.
- 2** **start-up créées** pour la production de HLA-G et celle d'anticorps anti HLA-G thérapeutiques en transplantation et oncologie : en 1998, HLA-G Technologies et en 2015, Immunovadis.



Service de Recherche en Hémato-Immunologie (SRHI)
Institut de Biologie François Jacob
Direction de la Recherche Fondamentale du CEA
Hôpital Saint-Louis
Unité INSERM UMR_S 976-HIPI
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



Université de Paris



Le Service de recherche en Hémato-Immunologie (SRHI), précurseur en recherche sur HLA-G, une molécule clé de l'immunotolérance

Dès sa création en 1991, le SRHI est dirigé par le Professeur Edgardo D. Carosella, dans la continuité du service du Professeur Jean Dausset. Avec son équipe, il décrit en 1993 la molécule d'immunotolérance HLA-G et sa fonction essentielle dans la tolérance fœto-maternelle. Cette démonstration est le point de départ de découvertes déterminantes sur le rôle de cette molécule dans le succès des greffes et la progression tumorale.

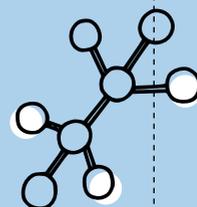
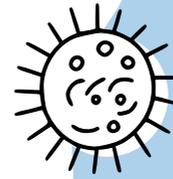
Le SRHI est devenu le leader mondial de l'étude des mécanismes dans lesquels la molécule HLA-G est impliquée en tant que point de contrôle immunitaire. Ses principaux objectifs scientifiques sont d'une part, l'utilisation d'HLA-G pour favoriser le succès des greffes d'organes solides et liquides, et d'autre part, au

Le SRHI est à l'origine de découvertes déterminantes sur le rôle de HLA-G dans le succès des greffes et la progression tumorale.

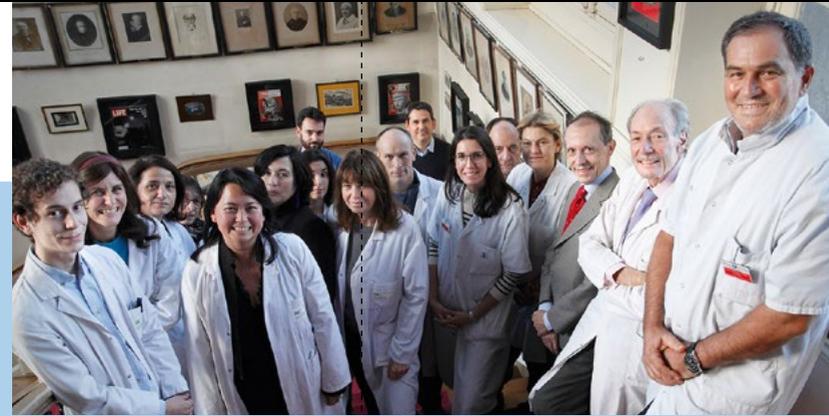
contraire, le blocage d'HLA-G, pour empêcher les tumeurs d'échapper aux actions du système immunitaire.

L'unité clinique translationnelle du SRHI, dirigée par le Professeur François Desgrandchamps, est constituée des services d'oncologie médicale, de radiothérapie, d'anatomo-pathologie et de radiologie interventionnelle de l'hôpital Saint-Louis. Elle permet aux médecins et chercheurs d'échanger pour optimiser la prise en charge et les traitements des patients: améliorer la combinaison d'immunothérapies ciblant la tumeur et ses métastases, surveiller le patient selon son risque de récurrence, associer et personnaliser la radiothérapie et l'immunothérapie...

↳ Lymphocyte T (en bleu) neutralisant des cellules cibles (en vert) à l'aide de granules lytiques (en rouge).
© A. Ritter, J. Lippincott Schwartz and G. Griffiths, National Institute of Health.



Une partie des équipes du Service de Recherche en Hémato-Immunologie.
© M. Melki / CEA



Faits marquants scientifiques du SRHI

Description du rôle de HLA-G

1993

↳ 1^{re} communication à l'Institut de France (Académie des sciences) sur la molécule HLA-G et son rôle essentiel dans la tolérance fœto-maternelle. Création à l'hôpital Saint-Louis de la banque de cellules souches de cordon ombilical.

1994

↳ Découverte de nouveaux transcrits de la molécule HLA-G dans des tissus fœtaux et des cellules sanguines adultes | PNAS.

1997

↳ Première démonstration du rôle de HLA-G dans la protection du fœtus face aux attaques du système immunitaire de la mère | PNAS.

Greffes

2000

↳ Première description de HLA-G associée à la survie des greffes d'organes solides en transplantation humaine | Lancet.

2002-2003

↳ Mise en évidence des taux élevés de HLA-G chez les patients greffés concordant avec une bonne acceptation du nouvel organe | Circulation | J. Hepatol.

2004

↳ Première description de la présence de HLA-G dans des précurseurs hématopoïétiques | Blood.
↳ Première étude multicentrique montrant le rôle de HLA-G dans le succès de transplantations rénales | American Journal of transplantation.

2007

↳ Mise en évidence *in vitro* de l'induction par HLA-G d'une catégorie de cellules dites T régulatrices inhibant la réponse immune, amplifiant ainsi les mécanismes d'immunotolérance | Blood.

2008

↳ Mise en évidence de la production de HLA-G par les cellules souches mésenchymateuses (CSM) et du rôle bénéfique de ces cellules dans la tolérance de greffes de moelle osseuse | Stem cells.

2013

↳ Première démonstration du rôle de HLA-G dans les propriétés anti-rejet de greffe chez un modèle rongeur | FASEB.

2017

↳ Mise en évidence du rôle de HLA-G dans la protection des cellules pulmonaires greffées face à la réaction de rejet | Transplantation.

Oncologie

1998

↳ Première description de HLA-G dans des tumeurs humaines | PNAS.

1999

↳ Première description du rôle de HLA-G comme mécanisme d'échappement immunitaire des tumeurs | Semin. Cancer Biol.

2002

↳ Première description de HLA-G et de ses récepteurs dans le cancer du sein | J. Pathol.

2011

↳ Mise en évidence du rôle de HLA-G en oncologie sur un modèle rongeur | Blood.

2013

↳ Création de l'unité translationnelle du SRHI dirigée par le Professeur Desgrandchamps, pour la recherche et développement dans le domaine du cancer de la vessie et du rein, regroupant des chirurgiens, oncologues, anatomopathologues, radiothérapeutes, radiologues, médecins généralistes, internes et assistants de recherche clinique.

↳ Cellule cancéreuse (en blanc) attaquée par deux lymphocytes T cytotoxiques (en rouge) en microscopie à balayage.
© R. E. Serda, Duncan Comprehensive Cancer Center at Baylor College of Medicine, National Cancer Institute, National Institute of Health.

2017

↳ Description de l'hétérogénéité intratumorale de différents points de contrôle immunitaire, dont HLA-G, impliquant une adaptation des immunothérapies dans le cancer du rein | Onco Immunology.

↳ Mise en évidence de différentes isoformes de HLA-G dans les tissus tumoraux rénaux | Mol. Oncol.

↳ Brevet AP-HP CEA, lauréat du Trophée APInnov pour le brevet le plus innovant de l'AP-HP.

2018

↳ Prédiction de la récurrence du cancer de la vessie par quantification de marqueurs de HLA-G | Oncotarget.

2020-2021

↳ Mise en évidence du rôle inhibiteur du checkpoint immunitaire résultant de l'interaction entre HLA-G et ses récepteurs sur les lymphocytes T infiltrant des tumeurs rénales | Cancer Immunol Res. | Cancer Letters.

