

## Axe 2 - Biomarqueurs en transplantation

---

Le deuxième axe de nos recherches porte sur les biomarqueurs prédictifs du devenir clinique après transplantation rénale et restera une partie de notre stratégie future. Cet axe s'inscrit dans le cadre de coopérations tout à la fois internationales et au sein du CHU de Tours.

Malgré d'importants progrès dans la prise en charge des patients, il persiste encore de nombreux facteurs qui induisent un échec précoce ou tardif de la greffe parmi lesquels l'ischémie/reperfusion, le rejet, la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, les infections, etc. Les traitements communément utilisés en transplantation d'organe augmentent le risque de survenue de cancers et de maladies cardiovasculaires et sont donc responsables d'une morbi-mortalité significative chez les patients greffés. La découverte de biomarqueurs prédictifs fiables de la pathologie du greffon ou des effets indésirables du traitement pourrait réduire ces risques en permettant d'ajuster les traitements immunosuppresseurs chez chaque patient.

Cet axe de recherche se donne deux objectifs, premièrement établir des corrélations entre des marqueurs génétiques et certains événements après la greffe et deuxièmement analyser la valeur clinique de certains paramètres biologiques dans le suivi des greffés rénaux afin notamment d'évaluer très précocement les modifications du statut immunologique du receveur mais aussi de guider les stratégies thérapeutiques.

### I. Marqueurs génétiques et évolution clinique après la greffe

Des études récentes ont montré qu'une partie importante des variations d'expression génique est déterminée par des polymorphismes génomiques stables et héréditaires. De plus, de nombreuses études ont démontré que le polymorphisme génétique avait un fort impact sur le risque de survenue et l'évolution de nombreuses pathologies humaines mais aussi sur la réponse aux traitements.

Depuis les 3 dernières années, nous avons rassemblé une des plus grandes collections françaises d'échantillons d'ADN (actuellement 1300 échantillons) que nous avons articulée avec une base de données cliniques détaillée de la cohorte de patients transplantés à Tours. Jusqu'à présent, nous avons identifié par une approche « gène candidat », plusieurs polymorphismes génétiques (substitution d'une base, SNP) associés au diabète post-greffe, à l'infection à CMV ou à la survie du greffon après transplantation rénale. Cette approche sera poursuivie dans le domaine de la pharmacogénétique pour comprendre le rôle des facteurs génétiques dans les effets du traitement.

### II. Évaluation de paramètres biologiques pour le monitoring des greffés rénaux

De nombreuses pathologies post-transplantation sont dues à une inadéquation entre le statut immunologique du receveur et le niveau des traitements immunosuppresseurs que reçoit le patient. À ce jour, nous ne disposons pas de moyens pour quantifier précisément les effets immunologiques de nos interventions thérapeutiques. Découvrir des indices précoces et sensibles de modification du statut immunologique du receveur est donc capital pour permettre d'ajuster les immunosuppresseurs très précocement avant que la situation clinique ne devienne irréversible.

Les biomarqueurs les plus utilisés en transplantation rénale pour analyser ce statut sont la mesure de la créatinine plasmatique, la biopsie du greffon, la mesure des taux sanguins d'immunosuppresseurs et la recherche d'anticorps anti-HLA. Ces biomarqueurs ne se modifient que tardivement par rapport aux événements biologiques initiateurs, à un moment où bien souvent les processus pathologiques sont peu réversibles. Actuellement, la découverte histologique de lésions glomérulaires de rejet chronique sur une biopsie rénale est peu accessible à une action thérapeutique. De même, l'apparition d'anticorps anti-donneurs chez un receveur traduit une sensibilisation de l'immunité humorale B et la formation d'une mémoire immunologique difficile à maîtriser et responsable de lésions de rejet chronique. À l'inverse, certains patients ont développé une tolérance opérationnelle de leur greffon et pourraient bénéficier d'un allègement voire d'un arrêt des traitements immunosuppresseurs.

La mise à disposition de nouvelles méthodes d'évaluation de la fonction du greffon est un objectif important pour améliorer le monitoring des patients. Les approches non ciblées, basées sur des méthodes en « omics », ont montré leur intérêt pour mettre en évidence les perturbations induites par une situation physiopathologique donnée. L'approche métabolomique vise à caractériser les relations entre le métabolome urinaire et le devenir du greffon. Elle consiste en l'analyse simultanée de très nombreux métabolites contenus dans les urines, suivie de la comparaison des profils entre différentes situations. Cette approche pourrait fournir des informations très importantes sur :

- les relations entre le métabolome à un instant T et le devenir du greffon, ouvrant la voie à la mise à disposition de biomarqueurs prédictifs de réponse. Ces études peuvent porter sur l'état du greffon dans la période post-transplantation précoce, renseignant ainsi sur d'éventuelles lésions d'ischémie-reperfusion. Elles peuvent également s'intéresser au devenir du greffon à plus long terme et la disponibilité d'un marqueur précoce présenterait un intérêt majeur tant pour l'adaptation thérapeutique que pour l'évaluation pronostique ;

- les conséquences de l'exposition du greffon à la ciclosporine ou au tacrolimus permettant d'appréhender la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine, une complication qui demeure extrêmement difficile à individualiser en pratique clinique.

Les résultats que nous avons déjà obtenus en clinique montrent que le métabolome urinaire varie au cours du temps et est différent selon l'immunosuppresseur utilisé. De plus, une signature métabolomique permet de classer les patients selon qu'ils présentent une reprise immédiate du greffon ou pas.

La poursuite de nos travaux dans ce domaine se déclinera selon 3 directions : élucider les voies métaboliques affectées et donc les processus physiopathologiques sous-jacents, poursuivre l'évaluation des modèles métabolomiques et les valider en tant que biomarqueurs de suivi et enfin, préciser les mécanismes mis en jeu sur modèles animaux et cellulaires qui permettent d'analyser isolément les divers facteurs influençant le devenir de la greffe chez l'homme (traitement IS, ischémie-reperfusion, ...)

