

### Prolonger la survie des organes après transplantation : chaire d'excellence « Pharmacologie de la Transplantation »

Chaque année environ 5800 greffes d'organe, dont 3500 greffes de reins sont faites en France. Aujourd'hui, le greffon rénal a une durée de vie de 15 ans en moyenne. Les travaux du Professeur Marquet et son équipe de la chaire « Pharmacologie de la Transplantation » portent sur la prolongation de la survie des organes après transplantation. Rencontre.



### Pouvez-vous nous résumer la thématique, l'objectif et les avancées de votre chaire en quelques phrases s'il vous plaît ?

L'objectif de notre chaire est de prolonger la survie des organes après transplantation et donc de mieux préserver le greffon.

Il s'agit de mieux utiliser les médicaments contre le rejet d'organe dans une approche de médecine personnalisée, c'est-à-dire de trouver la meilleure combinaison de médicaments qui permettra à un traitement de rester efficace à long terme avec une toxicité réduite au minimum, afin que le greffon ne souffre pas. Nous travaillons également sur de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, dont de nouveaux modes de prise en charge, tels que la télémédecine.

Le travail de cette chaire s'organise autour de deux axes :

- L'axe biomarqueurs qui vise à diagnostiquer plus précocement les souffrances du greffon et améliorer ainsi l'efficacité des traitements.
- L'axe modélisation moléculaire qui vise à développer des cellules virtuelles, du foie et du rein principalement car ce sont celles qui sont impliquées dans le métabolisme et l'élimination des médicaments en transplantation et qui

correspondent également aux deux organes les plus fréquemment transplantés.

### **Pouvez-vous nous expliquer les travaux conduits par la chaire tout au long de l'année 2019 ?**

- 1 thèse financée sur la chaire en cours (thème : modélisation pharmacocinétique des médicaments immunosuppresseurs en transplantation d'organes solides ; titulaire : M. Tom Nanga), ayant déjà donné lieu à une publication : « Toward a robust tool for pharmacokinetic-based personalization of treatment with tacrolimus in solid organ transplantation: A model-based meta-analysis approach ». Nanga TM, Doan TTP, Marquet P, Musuamba FT. Br J Clin Pharmacol. 2019 Dec;85(12):2793-2823.
- Axe biomarqueurs, 2 articles publiés au nom du consortium européen BIOMARGIN (coordonnée par P. Marquet), 2 autres concernant les biomarqueurs en transplantation utérine
  - o Yazdani S, Callemeyn J, Gazut S, Lerut E, de Loor H, Wevers M, Heylen L, Saison C, Koenig A, Thauvat O, Thorrez L, Kuypers D, Sprangers B, Noël LH, Van Lommel L, Schuit F, Essig M, Gwinner W, Anglicheau D, Marquet P, Naesens M. Natural killer cell infiltration is discriminative for antibody-mediated rejection and predicts outcome after kidney transplantation. Kidney Int. 2019 Jan;95(1):188-198.
  - o Van Loon E, Gazut S, Yazdani S, Lerut E, de Loor H, Coemans M, Noël LH, Thorrez L, Van Lommel L, Schuit F, Sprangers B, Kuypers D, Essig M, Gwinner W, Anglicheau D, Marquet P, Naesens M. Development and validation of a peripheral blood mRNA assay for the assessment of antibody-mediated kidney allograft rejection: A multicentre, prospective study. EBioMedicine. 2019 Aug;46:463-472.
  - o Tholance Y, Tricard J, Chianea T, Marquet P, Ponsonnard S, Sturtz F, Piccardo A, Gauthier T. Metabolic alterations of uterine grafts after extended cold ischemic storage: experimental study in ewes. Mol Hum Reprod. 2019 Oct 28;25(10):647-659.

- Tardieu A, Chazelas P, Faye PA, Favreau F, Nadal-Desbarats L, Sallée C, Margueritte F, Couquet CY, Marquet P, Guellec CB, Gauthier T. Changes in the metabolic composition of storage solution with prolonged cold ischemia of the uterus. J Assist Reprod Genet. 2019 Jun;36(6):1169-1178.
- Axe modélisation moléculaire :
  - Plusieurs publications entre 2015 et 2018, d'autres prévues en 2020.
  - Création de la start-up « Insilibio » en juin 2019

### **Votre chaire est soutenue par des mécènes : en quoi le soutien de ces derniers est essentiel à la recherche ?**

Notre chaire est soutenue par la Région Nouvelle Aquitaine et l'ARS. Leur soutien financier est essentiel, car il nous a permis une souplesse dans le financement d'activité de recherche. Nous avons ainsi pu initier de nouveaux projets.

Concrètement, ces dons nous permettent de recruter des doctorants et des post-doc, mais également de distribuer des allocations aux stagiaires de master. A cela se rajoute un budget de fonctionnement pour faire les analyses pour les études de biomarqueurs ou bien l'investissement dans des moyens de calcul pour la modélisation moléculaire et l'analyse des données.

### **Quels sont les projets et perspectives de la chaire pour l'année et les années à venir ?**

Dans le cadre de l'axe biomarqueurs nous avons un projet très prometteur qui porte sur la greffe du foie, alors que nos recherches jusqu'ici se concentraient plutôt sur le rein et l'utérus. Cette recherche concerne des biomarqueurs sanguins de mauvais fonctionnement du foie.

De plus, nous avons mis en place depuis longtemps un système expert en ligne qui permet aux professionnels d'adapter les traitements de leurs patients. Ce système s'est montré très efficace dans la prévention du rejet de l'organe et nous allons analyser s'il l'est également sur la durée de vie du greffon, en comparant le devenir des patients qui ont pu en bénéficier (environ la moitié des transplantés rénaux français) ou non.



### Le saviez-vous ?

Deux start-ups ont vu le jour qui complètent les travaux de la chaire : *Optimcare*, dont une partie de l'activité de télémédecine en transplantation est liée à la recherche de la chaire (mai 2018) et *Insilibio* qui a vu le jour en juin 2019 et qui est consacrée à modélisation moléculaire.