

JOURNEE SCIENTIFIQUE FHU SUPPORT

De la science à la pratique
clinique : la transplantation
sous tous ses angles



7 février 2025

Facultés de Médecine et de Pharmacie
2 rue du Docteur Marcland
87025, Limoges cedex

Livret des abstracts

ORGANISATEURS

FHU SUPPORT

Coordonnateur : Pr Ephrem SALAMÉ
Cheffe de projet : Ilona OCIEPA
fhu-suport@chu-tours.fr

UNIVERSITE et CHU de LIMOGES

Dr Caroline MONCHAUD, Dr Souleiman EL BALKHI, Florinha GBAGUIDI
Service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance - CHU de Limoges
INSERM UMR-1248 "Pharmacologie et Transplantation"
Directeur : Pr Pierre MARQUET inserm-u1248@unilim.fr



PARTENAIRES DE L'ÉVÉNEMENT



LIVRET DES ABSTRACTS

Table des matières

PRESENTATION DES PROJETS.....	3
Axe « Biomarqueurs pré- et post-greffe »	3
« Utilité des modifications post-traductionnelles de l'albumine comme biomarqueur(s) en pré- et post-greffe hépatique », Souleiman EL BALKHI – INSERM UMR 1248, CHU de Limoges.....	3
« Biomarqueurs en transplantation rénale », Philippe GATAULT – INSERM UMR 1327, Université de Tours, CHU de Tours	3
Axe « Optimisation du greffon ».....	4
« Nouvelles approches pour l'étude de l'ischémie-reperfusion dans le contexte de la transplantation par la microscopie multiphoton », Nicolas MELIS – INSERM U 1313, Université de Poitiers.....	4
« Préservation et évaluation du greffon hépatique : state of the art », Petru BUCUR – CHU de Tours.....	5
Axe « Foie-Rein ».....	6
« Cross-talk foie-rein en transplantation d'organe », Clara STEICHEN – INSERM U 1313, Université de Poitiers, CHU de Poitiers	6
"Mapping drug transporter interactions on human kidney proximal tubule-on-chip", Nicolas VEDRENNE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges	7
Axe « Infections »	8
« ARNm UL21.5, un nouveau marqueur de réplication du cytomegalovirus ? », Sophie ALAIN – INSERM UMR 1092, Université de Limoges, CHU Limoges	8
« Optimisation du Suivi Thérapeutique Pharmacologique du Ganciclovir dans le CMV : Apport des Modèles Mécanistiques et de l'Intelligence Artificielle », Jean-Baptiste WOILLARD – INSERM UMR 1248, Université de Limoges, CHU de Limoges	9
Axe « Suivi thérapeutique - parcours de soins ».....	10
« Organe, Corps, Patient : de la fonction à la perception identitaire chez les personnes transplantées du rein », Sébastien ROGER, INSERM UMR 1327, Concetta PENNUTO, CESR, Université de Tours	10
« Oublis de prises des immunosuppresseurs : impact sur l'exposition et stratégies de rattrapage », Caroline MONCHAUD – INSERM UMR 1248, CHU de Limoges	11
COMMUNICATIONS LIBRES	12
« L'albumine influence l'expression du FcRn leucocytaire dans les premiers jours après la transplantation rénale », Pierre BOULARD – CEPR U 1100, Université de Tours, CHU de Tours.....	12
"Increased circulating bacterial lipopolysaccharide in transplant patients", Anne DRUILHE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges.....	13
« Exposition à l'acide mycophénolique chez les patients transplantés du foie », Marc LABRIFFE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges, CHU de Limoges	14

<i>"Early i-IFTA: impact on diagnostic reclassification and graft outcome"</i> , Elodie MIQUELESTORENA STANDLEY – INSERM UMR 1327, Université de Tours.....	15
« <i>Les nanovésicules extracellulaires du liquide de perfusion : nouveaux biomarqueurs potentiels de la reprise de fonction du greffon rénal</i> », Marylou PICHONNIERE – INSERM UMR 1327, Université de Tours	16
« <i>Preuve de concept chez le porc du conditionnement dynamique de greffons rénaux par des vésicules extracellulaires dérivées de cellules progénitrices urinaires</i> », Clara STEICHEN – INSERM UMR 1313, Université de Poitiers.....	17
POSTERS	18
« <i>Sélection in silico de séquences V(D)J d'intérêt issues de patients transplantés rénaux dans le but de développer des anticorps monoclonaux humains anti-Cytomégalo virus</i> », Louhane CLAUDEPIERRE– INSERM UMR 1327, Université de Tours.....	18
<i>"Characterization of a murine model of mycophenolate-induced gastrointestinal disorder"</i> , Anne DRUILHE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges.....	19
« <i>Rôle du miR-126-3p dans les lésions vasculaires induites par l'ischémie reperfusion rénale</i> », Nina JORDAN– INSERM UMR1313, Université de Poitiers.....	20
<i>"Exploring systemic and local pharmacokinetics: a dual-organ on chip model of the liver-kidney axis"</i> , Isy PETIT– INSERM UMR 1248, Université de Limoges	21
« <i>Etude de la prévalence des troubles du comportement alimentaire à type d'hyperphagie boulimique au sein d'une cohorte de 115 patients transplantés hépatiques et suivis au CHU de Poitiers</i> », Aude MESNARD	22
« <i>BIOSUPPORT</i> » : <i>Projet commun au sein de la FHU de patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques</i> , FHU SUPPORT	23

PRESENTATION DES PROJETS

Axe « Biomarqueurs pré- et post-greffe »

« Utilité des modifications post-traductionnelles de l'albumine comme biomarqueur(s) en pré- et post-greffe hépatique », Souleiman EL BALKHI – INSERM UMR 1248, CHU de Limoges

L'optimisation du suivi des patients en pré- et post-greffe hépatique est un enjeu majeur afin de prévenir la progression des lésions hépatiques et d'améliorer la survie des greffons. Les modifications post-traductionnelles de l'albumine (ALB) ont récemment émergé comme des marqueurs prometteurs pour les maladies hépatiques avancées. Toutefois, nous pensons que ces modifications, détectables dans le sérum par différentes approches analytiques, reflètent les altérations de l'environnement hépatocytaire et pourraient permettre une détection précoce des lésions. Ainsi, les modifications post-traductionnelles (PTM) de l'albumine (ALB) telles que l'oxydation, la glycation ou la cystéinylation, reflètent directement l'état de l'hépatocyte et l'environnement pathologique hépatique et apparaissent comme des biomarqueurs prometteurs, offrant une fenêtre de détection précoce des dysfonctionnements hépatiques.

En effet, nos travaux récents sur des modèles animaux montrent que ces modifications surviennent précocement et sont détectables dans le sérum des patients, avant l'apparition des signes cliniques ou biologiques classiques. Chez les patients hépatiques, nos résultats préliminaires indiquent des corrélations significatives entre les profils d'isoformes d'ALB et la sévérité des lésions hépatiques. La mise en œuvre clinique de ces biomarqueurs pourrait améliorer la stratification des patients avant la greffe et optimiser le suivi post-transplantation, réduisant ainsi l'incidence des complications et des pertes de greffons.

En phase pré-greffe, elles permettraient d'identifier les patients à risque de décompensation ou de progression rapide. En post-greffe, elles constitueraient des indicateurs précoces de rejet ou de dysfonctionnement du greffon, facilitant ainsi une prise en charge rapide.

Axe « Biomarqueurs pré- et post-greffe »

« Biomarqueurs en transplantation rénale », Philippe GATAULT – INSERM UMR 1327, Université de Tours, CHU de Tours

Axe « Optimisation du greffon »

« Nouvelles approches pour l'étude de l'ischémie-reperfusion dans le contexte de la transplantation par la microscopie multiphoton », Nicolas MELIS – INSERM U 1313, Université de Poitiers

Auteurs : Élodie Girard^{1,2}, Aurélie Robin^{1,2}, Marine Coué^{1,2,3}, Sébastien Giraud^{1,2,3}, Luc Pellerin^{1,2,3}, Thierry Hauet^{1,2,3}, Nicolas Mélis^{1,2}

1 - UFR Santé, Université de Poitiers

2 - INSERM U1313 IRMETIST

3 - CHU de Poitiers

Les avancées récentes en microscopie photonique et le développement de sondes et rapporteurs fluorescents (protéines taguées...) ont permis l'éclosion de techniques d'investigation innovantes telles que la microscopie intravitale. Grâce à cette méthode, nous pouvons désormais étudier des processus cellulaires *in situ* et *in vivo*, directement chez l'animal anesthésié, dynamiquement (cinétique de millisecondes à plusieurs heures), longitudinalement (suivis itératifs sur plusieurs semaines/mois) avec une résolution spatiale submicrométriques couplée à une résolution temporelle de quelques millisecondes. Cette technique nous permet donc de suivre des situations physiologiques et pathologiques reposant sur des processus biologiques tels que la circulation sanguine, des activités tissulaires (filtration rénale...), la migration, l'activité et le métabolisme cellulaire (modulation calcique, potentiel mitochondrial...), l'endo- et d'exocytose... En se basant sur cette approche, nous voulons développer des modèles d'imagerie en microscopie intravitale afin d'étudier les réponses cellulaires et tissulaires dans le contexte de la transplantation hépatique et rénale. Cela nous permettrait notamment de mesurer des paramètres cellulaires, avant et après une ischémie, afin de mimer la procédure de transplantation. Nous pourrions aussi suivre des processus complexes et évolutifs comme l'infiltration immunitaire, le développement de la fibrose tissulaire (SHG du collagène-I), l'évolution de la fonction des tissus...

Ces données d'imagerie pourront être évaluées et analysées pour quantification afin d'obtenir la modélisation de l'évolution des tissus dans ce contexte. Enfin, cette approche peut totalement être couplée à l'étude de paramètres biologiques (dosage sériques et urinaires répétés) et d'anatomopathologie terminale, bien établis.

In fine, ce projet nous permettra de mieux comprendre, à différentes échelles et à différents degrés de complexité, l'effet de l'ischémie-reperfusion sur les tissus et d'étudier comment des modulations pharmacologiques peuvent les modifier et éventuellement être utilisée en tant que cible pharmacologique d'intérêt.

Mots-clés :

Microscopie intravitale multiphoton, fluorescence endogène, modèles cellulaires

PRESENTATIONS DE PROJETS

Axe « Optimisation du greffon »

« Préservation et évaluation du greffon hépatique : state of the art », Petru BUCUR – CHU de Tours

Auteurs : Petru BUCUR, Ephrem SALAME (1)

1- *CHU de Tours*

L'élargissement des critères d'acceptabilité des greffons hépatiques a mis en lumière des dysfonctions précoces et tardives. Les nouvelles techniques de perfusion des greffons hépatiques ont fait irruption dans la pratique clinique dans l'espoir de diminuer le taux de ces dysfonctions.

Nous sommes actuellement dans une phase où les meilleures utilisations de ces machines est testée activement avec quelques résultats dans l'amélioration de la qualité des greffons et un usage plus large dans l'allongement de la durée d'ischémie tolérée et dans la sélection des greffons marginaux qui peuvent présenter une reprise de fonction immédiate satisfaisante.

Mot-clé :

Préservation du foie

Axe « Foie-Rein »

« *Cross-talk foie-rein en transplantation d'organe* », Clara STEICHEN –
INSERM U 1313, Université de Poitiers, CHU de Poitiers

Le crosstalk entre organes peut être défini comme la communication biologique mutuelle, complexe et à distance via des facteurs de signalisation ; dans un contexte pathologique, le crosstalk explique les effets qu'induit un organe dysfonctionnel sur un autre. Bien que cette notion soit bien connue de tous en physiopathologie (syndrome cardio-rénal, syndrome hépatorénal, microbiote digestif et foie etc.), cette communication inter-organes en transplantation spécifiquement n'est pas ou très peu étudié. Pour nous intéresser à ce sujet et à son impact en transplantation d'organes, nous nous intéressons ici au crosstalk foie-rein (ou axe foie-rein en français) pour étudier une de nos hypothèses qui est la suivante : « il serait pertinent de prendre en compte la qualité/fonction du foie pour qualifier un greffon rénal ». En effet, au regard de l'épidémiologie actuelle préoccupante de l'obésité et de la maladie stéatosique du foie associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), la littérature a mis en évidence un déclin de la fonction rénale plus important (et ainsi une incidence de l'insuffisance rénale chronique) chez les patients atteints de MASLD ; l'impact de ces données dans le contexte aigu de la transplantation n'est pas connu.

Pour ce faire, nous développons différentes approches complémentaires incluant des travaux in vitro, in vivo ainsi que des données cliniques humaines. In vitro, nous utilisons un modèle d'organoïde rénal dérivé d'iPSC soumis à des protocoles d'hypoxie-réoxygénation. Ces organoïdes rénaux sont préconditionnés, ou non, par un milieu de culture ayant été mis en contact avec des organoïdes hépatiques, eux même rendus stéatosiques (Collaboration NUMECAN, Rennes) et nous analysons comment ce pré-conditionnement impacte la réponse des organoïdes rénaux à l'hypoxie-réoxygénation (survie, profil métabolique, expression génique et protéique). Ces expériences sont aussi réalisées sur des équivalents cellulaires en 2D (HepaRG stéatosiques et cellules épithéliales tubulaires). In vivo chez la souris, nous développons un modèle de souris rendues stéatosiques par l'utilisation d'un régime de type occidental de 16 semaines. Ces souris sont ensuite soumises à une ischémie reperfusion hépatique mais les reins sont également prélevés pour étudier l'impact du régime sur le tissu rénal. De façon complémentaire et indépendante, nous étudierons l'impact d'un régime occidental sur la tolérance du rein à l'ischémie-reperfusion rénale. Nous avons lancé un projet épidémiologique sur le lien entre MAFLD chez le donneur décédé Maastricht 3 et la reprise de fonction du greffon rénal sur une exploitation de la base de données CRISTAL. Enfin nous allons en lien avec l'équipe de néphrologie sur CHU (Pr Antoine THIERRY) et l'équipe DACTIM (IRM 7T) un projet d'évaluation de l'impact métabolique/ fonctionnel sur le greffon rénal de l'implantation chez un patient MAFLD comparé à un patient non-MAFLD.

Ainsi, ces projets cherchent à montrer la preuve de concept de l'intérêt d'inclure des données hépatiques dans la qualification du greffon rénal. Cette notion de crosstalk développée ici en transplantation est applicable à d'autres organes voir à des axes de communications plus complexes (intestin-foie-rein par exemple) et nous pensons que sa prise en compte pourrait mener à un changement de paradigme par rapport aux pratiques actuelles et amener vers de nouveaux modèles de prédiction en qualification d'organe pour la greffe.

“Mapping drug transporter interactions on human kidney proximal tubule-on-chip”, Nicolas VEDRENNE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges

Auteurs : Isy Petit(1), Jean-Sebastien Bernard(1), Quentin Faucher(2), François-Ludovic Sauvages(1), Pierre Marquet(1), Florent Di Meo(1) and Nicolas Védrenne(1)

1- INSERM U1248 Pharmacology & Transplantation, Univ. Limoges, 2 Rue Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

2- Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.

Les complications découlant de traitements multiples peuvent affecter des organes distants, entraînant des altérations systémiques. Ces effets indésirables sont souvent mal compris et difficiles à prévoir. Cela est particulièrement vrai dans le contexte de la polypharmacie, comme dans les thérapies de transplantation, où les interactions médicamenteuses compliquent l'identification des acteurs responsables. Ces effets indésirables peuvent résulter d'interactions complexes entre médicaments, transporteurs et métabolites endogènes, pouvant perturber

Les complications découlant de traitements multiples peuvent affecter des organes distants, entraînant des altérations systémiques. Ces effets indésirables sont souvent mal compris et difficiles à prévoir. Cela est particulièrement vrai dans le contexte de la polypharmacie, comme dans les thérapies de transplantation, où les interactions médicamenteuses compliquent l'identification des acteurs responsables. Ces effets indésirables peuvent résulter d'interactions complexes entre médicaments, transporteurs et métabolites endogènes, pouvant perturber la communication inter-organes et provoquer des effets secondaires à distance (Nigam et Granados, 2023).

Pour décrypter ces interactions, nous avons développé un modèle de tubule proximal sur puce en utilisant des technologies microfluidiques avancées (Petit et al., 2025). Ce système à double flux reproduit les dynamiques du sang et de l'urine, créant un microenvironnement physiologiquement pertinent. Nos résultats révèlent que les conditions de flux dynamique influencent de manière significative le profil sécrétoire des cellules, l'expression des transporteurs et la capacité de transport transcellulaire, soulignant l'importance du stress de cisaillement et des dynamiques de flux dans la fonction cellulaire. En étape suivante, nous visons à développer un modèle de foie sur puce basé sur des sphéroïdes, afin d'étudier la communication inter-organes dans des conditions précisément contrôlées, en reproduisant les étapes clés du métabolisme des médicaments et leur excrétion.

Ce modèle représente une plateforme robuste et évolutive pour étudier les mécanismes de transport des médicaments, les interactions des transporteurs et le rôle des facteurs physiologiques et pathologiques dans les réponses individuelles aux médicaments. L'intégration de cellules dérivées de l'urine pourrait conduire à des modèles spécifiques aux patients, offrant des perspectives prometteuses pour le développement de stratégies thérapeutiques personnalisées visant à améliorer les résultats pour les patients.

References

Nigam, S.K., Granados, J.C., (2023). *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 63, 637–660. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030322-084058

Petit, I., Faucher, Q., Bernard, J.-S., Giunchi, P et al. (2025). *Sci Rep* 15, 2580. doi: 10.1038/s41598-025-85653-4

Mots-clés :

Multi-organ on chip; Systems pharmacology; Membrane transporters, Liver-kidney axis; inter-organ communication

Axe « Infections »

« ARNm UL21.5, un nouveau marqueur de réplication du cytomégalovirus ? », Sophie ALAIN – INSERM UMR 1092, Université de Limoges, CHU Limoges

Auteurs : Fatoumata Condet(1), Catherine Gaudy-Graffin(2), Charlotte Pronier(3), Anne Gigandon(4), Isabelle Garrigue(5), Elodie Ribot(1), Marine Beck(6), Assaf Mizrahi(2), Sebastien Hantz(1,6), Sophie Alain(1,6).

1-CNR des Herpesvirus, FHU SUPPORT CHU Limoges

2-Laboratoire de Virologie, FHU SUPPORT CHU de Tours

3-Laboratoire de Virologie, FHU SUPPORT CHU de Rennes

4- Laboratoire de Virologie, Hopital Saint Joseph/marie-Lannelongue, Paris

5- Laboratoire de Virologie, CHU de Bordeaux

6- UMR 1092 Resinfit, FHU SUPPORT, Université de Limoges

Introduction/contexte :

La charge virale CMV sanguine est l'outil de référence pour la surveillance de l'infection à CMV en post-greffe. Cependant de faibles charges virales persistantes ou des blips sont observés, sous prophylaxie, notamment sous letermovir (LTV). La présence de fragments d'ADN CMV de petite taille sans réplication virale mais détectés par PCR perturbe le diagnostic d'infection ou fait croire à tort à un échappement viral. Dans ce contexte, nous avons évalué la détection du transcrite UL21-5 comme marqueur de réplication virale.

Matériel et méthodes :

La trousse ELITe MGB RNA UL21.5 (ELITech) quantifiant de 1,4 log à 6 log de copies/ml d'ARNm dans le plasma a été évaluée in vitro et à partir d'échantillons cliniques de receveurs d'organe solide.

Les cultures cellulaires ont été infectées par la souche AD169, traitées ou non par LTV à 5xCI50 avec ou sans arrêt du LTV à J5. L'ADN CMV, l'ARNm UL21-5 dans le surnageant et les foyers d'infection ont été quantifiés à J0, J4, J5, J6, J7 et J8.

91 plasmas (12 receveurs de poumon et 28 receveurs de rein ou de foie) au cours d'épisodes d'infection CMV traités ou non ont été analysés avec les trousse ELITe MGB CMV DNA et RNA (ELITech).

Résultats :

In vitro, l'ARNm et l'ADN présentent des taux intracellulaires similaires. Le LTV inhibe la production de l'ARNm dans le surnageant et son évolution suit celle des foyers de cellules infectées avec une reprise de croissance à J9 en cas d'arrêt du LTV. L'ADN est moins inhibé.

Chez les patients, la détection d'ADN et celle d'ARNm sont significativement différentes avec un nombre important d'ARNm indétectables malgré la sensibilité du test à 1,4 log copies/mL. Les échantillons ARNm positif sont le plus souvent associés à des charges virales ADN supérieures à 3 log copies/mL. La cinétique de l'ARNm peut soit suivre celle de l'ADN, avec un pic plus tardif et une décroissance plus rapide, soit rester complètement indétectable ce qui pourrait signer l'absence d'infection à CMV.

Conclusion : Nos résultats confirment la corrélation de l'ARNm UL21.5 avec la production virale in vitro. Sa détection semble associée avec l'infection clinique et la réponse au traitement chez les greffés d'organes, suggérée chez les receveurs de moelle (Piccirilli et al 2024). Ce marqueur pourrait améliorer la surveillance virologique. Des études prospectives sont nécessaires pour valider son indication.

Mots-clés :

ARNmCMV, infection cliniquement significative

**« Optimisation du Suivi Thérapeutique Pharmacologique du Ganciclovir dans le CMV : Apport des Modèles Mécanistiques et de l'Intelligence Artificielle »,
Jean-Baptiste WOILLARD – INSERM UMR 1248, Université de Limoges, CHU de
Limoges**

Le ganciclovir (GCV) est le traitement clé dans la prise en charge des infections à cytomégalovirus (CMV). Cependant, sa pharmacocinétique est marquée par une forte variabilité interindividuelle, en faveur d'un suivi thérapeutique pharmacologique. Les études mettent en évidence une relation plus robuste entre l'exposition mesurée par l'aire sous la courbe (AUC) et l'efficacité ou la toxicité, en comparaison avec les concentrations résiduelles (C₀). Cette présentation explore des approches mécanistiques et d'IA pour simplifier et améliorer l'estimation de l'AUC en pratique clinique. Nous présenterons des utilisations de ces modèles pour prédire la dose initiale et réajuster la dose une fois le traitement initié sur la base de concentrations individuelles.

Ganciclovir (GCV) and its prodrug, valganciclovir (VGCV), are first-line treatments for the prophylaxis and management of cytomegalovirus (CMV) infections, particularly in immunocompromised patients. Due to significant interindividual pharmacokinetic variability, optimizing dosing strategies is essential to ensure therapeutic efficacy while minimizing toxicity risks. This presentation explores the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of GCV, emphasizing the role of therapeutic drug monitoring (TDM) and the relevance of exposure markers, particularly the 24-hour area under the concentration-time curve (AUC_{0-24h}), as the best predictor of both efficacy and hematological toxicity.

Mechanistic PK models and machine learning approaches have emerged as powerful tools for individualizing GCV dosing. Population pharmacokinetic modeling enables accurate AUC estimation with limited blood sampling, reducing patient burden while maintaining precision. Additionally, machine learning algorithms can assist in dose individualization by predicting optimal initial doses (a priori) and refining exposure assessment based on measured concentrations (a posteriori). These advanced methodologies improve treatment personalization and help mitigate the risks associated with under- or overexposure.

The presentation highlights recent developments in model-based and AI-driven approaches for GCV dose optimization, including the integration of web-based decision support tools. Future perspectives include the validation of these models in clinical practice and their potential integration into automated clinical decision support systems, ultimately enhancing the precision of antiviral therapy in transplant and immunocompromised populations.

Axe « Suivi thérapeutique - parcours de soins »

« *Organe, Corps, Patient : de la fonction à la perception identitaire chez les personnes transplantées du rein* », Sébastien ROGER, INSERM UMR 1327, Concetta PENNUTO, CESR, Université de Tours

Auteurs : Concetta Pennuto (1, 3), Robert Courtois (2, 3), Ilona Ociepa (3), Vahakn Philippe Ouzounian, Chantal Raimbault (4), Lucie Maigret (4,6), Rania Chkili (4), Lucie Clarysse (5), Philippe Gatault (3,4,6), Matthias Büchler (3,4,6), Sébastien Roger (3,6)

1-CNRS UMR7323 Centre d'Etudes Supérieures de la Renaissance (CESR), Université de Tours

2-UR1901 Qualité de vie et Santé Psychologie (QualiPsy), Université de Tours

3-FHU SUPPORT, Tours

4-Service de Néphrologie, Dialyse, Hypertension artérielle et Transplantation rénale, CHU de Tours

5-Société Com&Sci, Tours

6- Inserm UMR1327 membrane Signalling and Inflammation in Reperfusion Injuries (ISCHEMIA), Université de Tours

L'Unité de recherche UMR1327 ISCHEMIA développe une approche transversale de médecine personnalisée appliquée à la transplantation rénale.

Cette approche permet de mieux prédire la reprise de fonction de l'organe et d'adapter la prise en charge du patient à ses besoins spécifiques, tenant compte à la fois des aspects somatiques et psychologiques.

Dans ce contexte ISCHEMIA, en collaboration des partenaires académiques (UMR7323 CESR et UR1901 QualiPsy) et avec le service de Néphrologie, Dialyse, Hypertension artérielle et Transplantation rénale du CHRU de Tours, propose une recherche sur la perception identitaire et l'imaginaire autour de l'organe reçu de donneurs décédés chez les patients transplantés. Nous nous interrogeons sur les ressentis des patients et les conséquences psychologiques de la transplantation.

Pour réaliser ces objectifs, notre projet transversal et multidisciplinaire est basé sur la recherche biomédicale, sur la médecine narrative et sur la psychologie. Nous faisons également appel à des artistes, notamment un écrivain et une facilitatrice graphique, afin de créer des moyens d'expression pour les patients et les soignants et ainsi valoriser leurs expériences.

Dans cette communication nous allons présenter le projet et souhaitons susciter des échanges et des collaborations sur l'ensemble de la FHU SUPPORT afin de développer une réflexion sur la multiplicité des approches autour de la transplantation : les spécificités liées aux organes et aux conditions de greffe, et les conséquences sur les ressentis communs et différentiels.

Mots-clés :

Transplantation rénale, Suivi Post-Greffe, Perception identitaire, Recherche biomédicale et psychologique, Médecine narrative, Facilitation graphique

Axe « Suivi thérapeutique - parcours de soins »

« Oublis de prises des immunosuppresseurs : impact sur l'exposition et stratégies de rattrapage », Caroline MONCHAUD – INSERM UMR 1248, CHU de Limoges

Introduction

Les oublis de prise des immunosuppresseurs induisent un risque d'inefficacité. A ce jour, aucune stratégie de rattrapage n'a été validée pour le tacrolimus (Tac) à libération prolongée (LP) ou le mycophénolate (MMF). Notre objectif était d'évaluer l'impact des oublis de prise de Tac-LP et de MMF sur l'exposition et de proposer des stratégies de rattrapage en transplantation.

Méthodes

Neuf mille profils pharmacocinétiques (PK) de tacrolimus et 8928 profils PK de MMF de patients transplantés rénaux (TR) et hépatiques (TH) à l'état stable ont été simulés à l'aide de modèles PK de population publiés (1-5), en ciblant une concentration résiduelle (C0) de Tac de 4-12 µg/L en TR et 5-10 µg/L en TH (6), et pour des posologies de MMF de 500 à 1500 mg x 2/jour. Des scénarii allant de décalages de prises de 3h jusqu'à des oublis complets ont permis : (i) d'évaluer leur impact sur la C0 et l'aire sous la courbe (AUC) et en déterminant le temps nécessaire pour revenir à l'équilibre ; (ii) de tester des stratégies de rattrapage minimisant l'impact de l'oubli sur l'exposition.

Résultats

Les oublis de prise de Tac-LP induisaient des baisses moyennes de C0 de 13,7±4,9% à 49,3±13,4%, et d'AUC de 27,6±11,7% à 50,4±12,7%. Pour le MMF, les baisses d'AUC étaient comprises entre 40,0±14,8% et 55,2±21,7%. Le retour à l'état stable était obtenu au bout de 5 jours pour les deux médicaments. Les décalages de prises de Tac-LP de 3 à 21 heures induisaient une augmentation de la C0 suivante de 1,5±1,3 à 91,7±52,7%. Le retour à une exposition optimale par rapport à l'exposition initiale était obtenu : (i) par la prise immédiate de la dose oubliée dans les 12h suivant l'heure théorique de prise de Tac-LP et dans les 6h pour le MMF ; (ii) au-delà, par une prise de 150% de la dose habituelle, à l'horaire de la prise suivante.

Conclusion

Un oubli de dose peut être rattrapé par la prise immédiate de la dose prévue dans les 12h pour le Tac-LP et 6h pour le MMF, ou de 150% de cette dose lors de la prise suivante pour les deux.

Références

- 1- Moes et al. 2015
- 2- Benkali et al. 2010
- 3- Martial et al. 2021
- 4- Rong Y et al. 2019
- 5- van Hest et al. 2005
- 6- Brunet et al. 2019

COMMUNICATIONS LIBRES

« L'albumine influence l'expression du FcRn leucocytaire dans les premiers jours après la transplantation rénale », Pierre BOULARD – CEPR U 1100, Université de Tours, CHU de Tours

Auteurs : Pierre Boulard^{1,2}, Nicolas Azzopardi³, Romain Levard², Jean-Marie Cornec², Juliette Lamamy³, Bérénice Prieur², Marie-Véronique Demattei³, Hervé Watier^{1,2}, Philippe Gatault^{4,5} et Valérie Gouilleux-Gruart^{1,2}

1-Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires (CEPR) U1100 INSERM, Tours, France

2-Laboratoire d'immunologie, CHU de Tours, France

3-EA7501 GICC, Faculté de Médecine, Université de Tours, Tours, France

4- INSERM UMR1327 ISCHEMIA, Faculté de Médecine, Université de Tours, Tours, France

5- Service de Néphrologie, CHU de Tours, Tours, France

FcRn, un récepteur connu à l'origine pour son implication dans la transcytose et le recyclage des IgG et de l'albumine, joue également un rôle important dans la réponse immunitaire innée et adaptative. La dérégulation de la réponse immunitaire a été associée à des variations de l'expression du FcRn, comme cela a été observé dans le cancer. Récemment, un lien entre l'autophagie et l'expression du FcRn a été démontré par notre équipe. Sachant que l'autophagie est fortement impliquée dans le développement des lésions de reperfusion lors de la transplantation rénale et que l'albuminémie est transitoirement diminuée dans les 2 premières semaines après la transplantation, nous avons étudié les variations de l'expression du FcRn après une transplantation rénale. Nous avons monitoré l'expression du FcRn par cytométrie de flux dans les leucocytes de 25 patients ayant subi une transplantation rénale et évalué des paramètres tels que l'albuminémie, le débit de filtration glomérulaire, la créatinine sérique, les concentrations en IgG sériques et les durées d'ischémie/reperfusion. Deux groupes de patients sont apparus en fonction de l'augmentation ou de la non-augmentation de l'expression du FcRn entre le 2^e et le 6^e jour (J2-J6) après la transplantation. L'expression du FcRn leucocytaire à J2-J6 est corrélée aux concentrations d'albumine à J0-J2. Ces résultats suggèrent que les concentrations d'albumine à J0-J2 influencent l'expression du FcRn à J2-J6, ce qui soulève de nouvelles questions sur les mécanismes sous-jacents à ces observations originales.

Référence : <https://doi.org/10.1093/cei/uxae011>

Mots-clés :

FcRn, albumine, transplantation rénale, cytométrie en flux

"Increased circulating bacterial lipopolysaccharide in transplant patients", Anne DRUILHE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges

Auteurs : Anne Druilhe¹, Manon Jardou¹, Clarisse Brossier¹, Antoine Humeau¹, Alexandre Garnier^{1,2}, Chloé Barny^{1,2}, Hélène Roussel^{1,2}, Caroline Monchaud^{1,2}, Pierre Marquet^{1,2} and Roland Lawson¹

1-Laboratoire P&T, Inserm U1248, Université de Limoges, CHU de Limoges, Limoges, France

2-Service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges, Limoges, France

Transplant patients feature gut dysbiosis, characterized by an altered composition of bacterial microbiota. Dysbiosis may be associated with an increased gut epithelium permeability and with gut disorders. Circulating bacterial lipopolysaccharide (LPS), a compound of the wall of commensal Gram-negative bacteria and a potent inflammatory molecule, is considered as a marker of epithelium permeability. In the present study, we measured by an ELISA the concentration of LPS in the plasma of 20 heart transplant patients (cohort PIGREC), 19 kidney transplant patients (cohort BIOMARGIN) and 9 lung transplant patients (cohort STIMMUGREP). Plasma was collected at 1-year post-transplant in all patients, and also at 2, 3, 4 and 5-year post-kidney transplant. The concentration of circulating LPS was also quantified in the plasma of sex- and age-matched healthy volunteers (CIC 1435, CHU de Limoges, Inserm). In the three population of patients, we observed a 2- to 3-fold increase of plasma LPS concentration in transplant patients, as compared to healthy volunteers. The concentration of plasma LPS remains stable from 1- to 5-year post transplant. Our results suggest that transplant patients may have an increased gut permeability and a permanent low-grade systemic inflammation.

Mots-clés :

Gut microbiota, Dysbiosis, Gut permeability, Low grade chronic inflammation

« Exposition à l'acide mycophénolique chez les patients transplantés du foie », Marc LABRIFFE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges, CHU de Limoges

Auteurs : Marc Labriffe,¹⁻³ Hamza Sayadi,¹ Jean-Baptiste Woillard,¹⁻³ Ludovic Micallef,² Ian Segura,¹ Franck Saint-Marcoux,¹⁻³ Caroline Monchaud¹⁻³ et Pierre Marquet¹⁻³

1-Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU de Limoges, Limoges, France

2-Pharmacology & Transplantation, INSERM U1248, Université de Limoges, Limoges, France

3-Fédération Hospitalo-Universitaire Survival Optimization in Organ Transplantation (FHU SUPPORT), Limoges, France

Le mycophénolate mofétil est un médicament immunosuppresseur utilisé chez les transplantés du foie pour prévenir le rejet. L'AUC_{0-12h} cible recommandée de son métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), est de 30-60 mg.h/L. Le site internet d'Adaptation Bayésienne des ImmunoSuppresseurs (ABIS) sert de système expert en ligne estimant cette AUC à partir de 3 concentrations et de quelques informations cliniques. L'objectif de cette étude était de décrire l'exposition au MPA chez les transplantés du foie et l'impact de l'ajustement de dose, basé sur l'AUC du MPA, dans cette population.

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir du site ABIS entre octobre 2005 et mai 2020 : dose, estimation de l'AUC, recommandation de dose. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 4.0.3 en utilisant : le test exact de Fisher pour les variables discrètes et les tests de Mann-Whitney pour les variables continues. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour une valeur $p < 0,05$.

Un total de 3632 estimations d'AUC ont été recueillies auprès de 1872 patients, dont 655 avaient effectué 2 demandes ou plus. La médiane de l'AUC_{0-12h} [écart interquartile] durant la première année post-transplantation était de 27 mg.h/L [16-39] (n = 422), et elle était significativement plus élevée lorsque la dose recommandée était suivie : 38 mg.h/L [30-49] (n = 205, $p < 0,001$). Globalement, 40 % des AUC_{0-12h} se trouvaient dans la cible, et cette proportion augmentait significativement à 61 % lorsque la dose recommandée était suivie (+21 %, $p < 0,001$).

Près de la moitié des patients présentaient une AUC_{0-12h} en acide mycophénolique faible lors de la première demande, notamment durant la première année post-transplantation. Suivre les recommandations d'ABIS permet d'augmenter significativement la proportion de patients atteignant la cible.

Mots-clés :

Transplantation hépatique, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique, suivi thérapeutique pharmacologique, AUC

"Early i-IFTA: impact on diagnostic reclassification and graft outcome", Elodie MIQUELESTORENA STANDLEY – INSERM UMR 1327, Université de Tours

Auteurs : Antoine Taillandier¹, Tristan De Nattes^{2,3}, Damien Sizaret¹, Philippe Gatault^{4,5,6}, Christine Bonenfant⁷, Claire Kizlik⁷, Lucie Maigret⁴, Marie-Christine Machet¹, Marion Rabant⁸, Juliette Gueguen⁴, Elodie Miquelestorena-Standley^{1,5,6}

1 Service d'anatomie pathologique, CHU Tours, Tours, France

2 Service de Néphrologie, CHU Rouen, Rouen, France

3 INSERM U1234, Université de Rouen Normandie, Rouen, France

4 Service de néphrologie, CHU Tours, Tours, France

5 INSERM U1327 ISCHEMIA Membrane signalling and inflammation in reperfusion injuries, Université de Tours, Tours, France

6 Fédération Hospitalo-Universitaire SURvival oPtimization in ORgan Transplantation (FHU SUPPORT), Tours, France

7 Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers, CHU Tours, Tours, France

8 Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Cité, Paris, France; Necker-Enfants Malades Institute, INSERM U1151, Université de Paris Cité, Paris, France

Assessment of inflammation in scarred cortical parenchyma of kidney allografts (i-IFTA) was included as a criterion for chronic active T cell-mediated rejection (TCMR) in the 2017 Banff classification. Because this non-specific injury has been explored mainly on 1-year protocol biopsies, we aimed to explore early i-IFTA, its impact as a criteria of chronic active TCMR (CA TCMR) criterion on diagnosis reclassification, graft outcome and its molecular profile.

This retrospective cohort included kidney transplant recipients (KTRs) from 2009 to 2020 with $c_i \geq 1$ on the first posttransplant biopsy performed within the first 6 months, representing both protocol and indication biopsies. A diagnosis reclassification was performed using the Banff Automation System algorithm after biopsy reevaluation and molecular profiles were obtained. The impact of i-IFTA severity on outcome was assessed comparing i-IFTA0/1 (inflammation in $\leq 25\%$ of scarred parenchyma) and i-IFTA2/3 ($>25\%$) groups.

We included 101 KTRs with a median time to the first biopsy of 89 days. 84% of the biopsies presented no rejection, 67% of the initial acute TCMR were reclassified as CA TCMR. Half of the biopsies with histological CA TCMR presented a TCMR molecular profile. Biopsies with i-IFTA2/3 had higher i (0.3 vs 0.1, $p < 0.001$), t (1.6 vs 0.3, $p < 0.001$), and v (0.2 vs 0, $p = 0.020$) scores, and tended to be more frequently associated with acute TCMR (14% vs 4%, $p = 0.070$). Delayed graft function was significantly associated with i-IFTA severity (HR=2.78 95% CI:1.01-7.68, $p = 0.049$). I-IFTA0/1 and 2/3 presented comparable death-censored graft survival ($p = 0.885$), however patients with i-IFTA2/3 had a better graft survival when treated with corticosteroid ($p = 0.045$). After reevaluation, the introduction of i-IFTA led to the reclassification of about two thirds of the biopsies with initial acute TCMR. Early i-IFTA was mainly associated with no-rejection diagnoses even if severe, or with TCMR, and was associated with a worse death-censored graft survival when not treated with corticosteroids.

Mots-clés :

Kidney transplant, IFTA, i-IFTA, T-Cell mediated rejection, TCMR, AMR.

« Les nanovésicules extracellulaires du liquide de perfusion : nouveaux biomarqueurs potentiels de la reprise de fonction du greffon rénal », Marylou PICHONNIERE – INSERM UMR 1327, Université de Tours

Auteurs : Marylou Pichonnière^{1,2}, Thomas Duret^{1,2}, Audrey Héraud¹, Mohammed Elmallah¹, Justine Gainche^{1,2}, Lucie Maigret^{3,1,2}, Matthias Büchler^{3,1,2}, Franck Bruyere^{3,2}, Philippe Gatault^{3,1,2}, Sébastien Roger^{1,2}

1-InsERM UMR1327 ISCHEMIA, Tours

2-FHU SUPPORT, Tours

3-Service de Néphrologie, Transplantation rénale et dialyse, CHU Bretonneau, Tours

La transplantation rénale est l'option de traitement la plus efficace pour soigner des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Dans 21% des cas, les patients développent une reprise retardée de fonction (RRF), qui est définie cliniquement par le recours à la dialyse la première semaine post-transplantation. La RRF semble être associée aux lésions d'ischémie-reperfusion. Actuellement, aucun biomarqueur prédictif de la RRF n'est décrit en routine. Les nanovésicules extracellulaires (nVE) sont des médiateurs essentiels de la communication intercellulaire, dont la taille est comprise entre 30 à 200 nm de diamètre. L'objectif du projet est d'analyser la présence de nVE dans les liquides de perfusion en post-transplantation, déterminer des profils signatures de la qualité du rein et d'évaluer l'influence de ces nVE sur l'activité des cellules receveuses. Les nVE sont isolées par ultracentrifugation différentielle, leur taille et concentration sont déterminées par la technique de Nanoparticle Tracking Analysis (NTA). Le contenu protéique est évalué par western-blotting et analyse protéomique (LC-MS/MS). Les effets des nVEs isolées sur les cellules immunitaires (moDC, monocytes, macrophages, lymphocytes T) et cellules rénales (épithéliales tubulaires proximales et endothéliales glomérulaires) sont ensuite analysés par cytométrie en flux et imagerie par fluorescence. Actuellement 52 liquides de perfusion ont été analysés, 12 dont les reins ont subi une RRF (23%). La concentration médiane est de 1.15×10^{11} particules/ml pour les non-RRF et de 8.65×10^{10} part/ml pour les RRF. La taille médiane est de 158.2 nm pour les non-RRF, et 154.9 nm pour les RRF. Les nVE purifiées expriment les marqueurs conventionnels des nVE : CD9, CD81, CD63, synthenin-1, flotilin-1. Nous ne décrivons pas de différence significative de concentration, taille et expression entre les groupes RRF et non-RRF. Les nVE expriment aussi, à des niveaux variables, des marqueurs de stress cellulaire HSP-90, HSP-27, et P2X4. Les nVE sont intégrés par les cellules rénales, et immunitaires et semblent moduler les cellules dendritiques vers un phénotype mature. Des analyses complémentaires de protéomiques sont en cours.

Mots-clés :

Nanovésicules extracellulaires – reprise retardée de fonction – transplantation rénale – liquides de perfusion

« Preuve de concept chez le porc du conditionnement dynamique de greffons rénaux par des vésicules extracellulaires dérivées de cellules progénitrices urinaires », Clara STEICHEN – INSERM UMR 1313, Université de Poitiers

Auteurs : Perrine Burdeyron¹, Sébastien Giraud¹, Maryne Lepoittevin¹, Nina Jordan¹, Sonia Brishoual¹, Maïté Jacquard¹, Virginie Ameteau¹, Nadège Boildieu¹, Estelle Lemarie¹, Jonathan Daniel², Frédéric Martins³, Nicolas Mélis¹, Marine Coué¹, Raphaël Thuillier¹, Henri Leuvenink⁴, Luc Pellerin^{1,5}, Thierry Hauet^{1,5}, Clara Steichen¹

1-Université de Poitiers, INSERM IRMETIST U1313, CHU de Poitiers, Service de Biochimie, F-86000 Poitiers

2-Université de Bordeaux, Institut des Sciences Moléculaires UMR-5255, Talence, France

3-Université de Bordeaux, INSERM, PUMA (Transcriptome), Neurocentre Magendie, U1215, F-33000, Bordeaux, France

4-Department of Surgery, Surgical Research Laboratory, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

5- FHU SUPPORT 'SURvival oPTimization in ORgan Transplantation'

Parmi les stratégies envisageables pour limiter les lésions d'ischémie/reperfusion (IR) en transplantation, la thérapie cellulaire utilise le potentiel des cellules souches pour conditionner/réparer l'organe transplanté. L'objectif de ce travail est de développer une thérapie cellulaire basée sur des vésicules extracellulaires (EVs) issues de cellules progénitrices urinaires (UPCs) pendant la perfusion dynamique rénale.

Nous avons utilisé un modèle ex vivo de préservation de reins porcins combinant : ischémie chaude (32min) + perfusion machine hypothermique (HMP, 24h) + perfusion normothermique (NMP, 5h). Trois groupes ont été constitués (n=5-6) : G1: HMP/véhicule + NMP/véhicule, G2: HMP/EVs + NMP/véhicule, G3: HMP/EVs + NMP/EVs.

Les UPC porcines ainsi que leurs EVs ont été isolées, caractérisées et de taille/phénotype attendu. L'injection d'EVs pendant la HMP seule, la NMP seule ou les deux successivement était faisable, sûre et n'a pas impacté les paramètres de perfusion. Les reins du G3 (double traitement) ont relargué moins de marqueurs de dommages cellulaires (LDH, ASAT) et présentaient une intégrité tissulaire préservée par rapport au G1 (réduction de la dilatation tubulaire et inflammation notamment) ; sans impact sur la clairance de la créatinine calculée. Des analyses métabolomiques/cytokiniques des perfusats ont montré une signature d'immunomodulation dans le G3 et mettent en évidence des cibles métaboliques potentielles. In vitro, les EVs ainsi que les perfusats de G3 ont partiellement récupéré l'activité métabolique des cellules endothéliales après hypoxie. Enfin, l'analyse RNA-seq réalisée sur des biopsies rénales a montré des profils différents entre G1 et G3 avec une régulation des cibles potentielles en lien avec l'IR et la thérapie par EVs. Nous cherchons maintenant à optimiser ce produit de thérapie cellulaire (dose, timing, pré-conditionnement) avant la validation de nos résultats dans un modèle de transplantation. Ce travail ouvre la voie à la combinaison d'une perfusion dynamique et d'une thérapie cellulaire à partir d'EVs en conditionnement d'organe.

Mots-clés :

Thérapie cellulaire, vésicules extracellulaires, exosomes, machine de perfusion, transplantation rénale, modèle porcine

POSTERS

« Sélection *in silico* de séquences V(D)J d'intérêt issues de patients transplantés rénaux dans le but de développer des anticorps monoclonaux humains anti-CytomégaloVirus », Louhane CLAUDEPIERRE– INSERM UMR 1327, Université de Tours

L. Claudepierre (1), T. Bourquard (2), A. Musnier(2), C. Desvignes (1), S. Roger (1), R. Lemoine (3), P. Gatault (1,4)

1-ISCHEMIA, UMR1327, Université de Tours, Tours, France

2- MAbSilico SAS, Tours, France

3- PST-ASB Département génomique, Université de Tours, Tours, France

4- Département de Néphrologie et Transplantation, Université de Tours, Tours, France

Introduction : Le cytomégaloVirus (CMV) est la première cause d'infection opportuniste en transplantation d'organe et pourrait être prévenu par des anticorps monoclonaux ciblant les glycoprotéines d'enveloppe.

Méthodes et résultats : nous avons identifié et trié par cytométrie en flux des lymphocytes B spécifiques du complexe gH-gL-UL128/130/131 chez des patients transplantés rénaux séropositifs pour le CMV. Cela nous a permis de constituer d'une librairie de 2 170 séquences V(D)J des clonotypes grâce à la technologie du 10X genomics.

Cette librairie a été analysée afin de permettre de sélectionner les anticorps candidats par des outils bioinformatiques d'intelligence artificielle de prédiction multiparamétrique (prédiction affinité, clustering, prédiction de l'épitope reconnu, analyse des similarités de structure et de séquences, stabilité de la production...) grâce à une collaboration avec la société MAbSilico. Nous avons ainsi sélectionné 112 séquences VH/VL d'intérêt. Ces séquences sont utilisées pour la construction d'un vecteur afin d'être exprimé pour produire les 56 candidats anticorps sous forme IgG1 humaine. Les anticorps purifiés seront testés pour leur réactivité vis-à-vis des protéines virales du CMV par des techniques ELISA, HTRF et cytométrie en flux ; avant une production plus grande et d'initier des tests de neutralisation *in vitro* sur cellules humaines (fibroblastes, cellules épithéliales, cellules trophoblastiques). L'affinité des candidats anticorps sera évaluée par interférométrie.

Perspectives : Nous travaillons à identifier des candidats anticorps pour prévenir la maladie à CMV chez les patients transplantés d'organe à haut risque.

Mots-clés :

CytomégaloVirus (CMV), glycoprotéines, anticorps monoclonaux, thérapeutique, transplantation d'organe, 10X genomics, intelligence artificielle

POSTERS

"Characterization of a murine model of mycophenolate-induced gastrointestinal disorder", Anne DRUILHE – INSERM UMR 1248, Université de Limoges

Auteurs: Anne Druilhe¹, Manon Jardou¹, Clarisse Brossier¹, Amandine Ruiz¹, Aurélie Pompier¹, Eljona Kamberi¹, Jean-Sébastien Bernard¹, Emilie Pinault¹, Frédéric Carvalho² and Roland Lawson¹

1-Laboratoire P&T, Inserm U1248, Université de Limoges, CHU de Limoges, Limoges, France

2-Laboratoire NeuroDOL, Inserm U1107, Université de Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand, France

In 30% transplant patients, mycophenolate treatment is associated with gut disorder frequently manifesting as visceral pain and diarrhea. In rare cases, gut disorder can be severe featuring bleeding ulcer. Alteration of gut microbiota composition, known as dysbiosis, is found in transplant patients; mycophenolate treatment is one of the factors identified as potentially involved in dysbiosis. Gut dysbiosis is found in different gut pathologies and is responsible for visceral pain and gut permeability. We and others have demonstrated that daily oral administration of high dose (900 mg/kg/day) of mycophenolate to mice provoke weight loss, gut dysbiosis and severe gut histological lesions. In the present study, we decreased the dose of mycophenolate in order to mimic moderate gut disorder as found in transplant patients. At 500 mg/kg/day, mycophenolate induces weight loss but no severe gut histological lesions. Discrete epithelium lesions exist in mycophenolate-receiving mice: the expression of ZO1 junctional protein, a protein required to maintain epithelium integrity, is decreased in mice receiving 500 mg/kg/day mycophenolate as compared to the control animals. Moreover, animals receiving 500 mg/kg/day mycophenolate present slight visceral pain that is measured using the test of colonic hypersensitivity to intracolonic pressure. In the future, we plan to use this mouse model of moderate gut disorder to test microbiota modifying strategies to reduce gut adverse effects of mycophenolate.

Mots-clés :

Immunosuppressive drug, Gut microbiota, Dysbiosis, Gut permeability, Visceral pain

POSTERS

« Rôle du miR-126-3p dans les lésions vasculaires induites par l'ischémie reperfusion rénale », Nina JORDAN– INSERM UMR1313, Université de Poitiers

Auteurs : Florian Devetter, Sébastien Giraud, Clara Steichen, Thierry Hauet, Luc Pellerin, Nina Jordan (1)

1-IRMETIST Inserm U1313, Université de Poitiers, CHU de Poitiers

Les lésions d'ischémie reperfusion (IR) sont inévitables en transplantation d'organe et participent à une mauvaise reprise de fonction. La dysfonction endothéliale est une des conséquences majeures des lésions d'IR rénale, l'endothélium étant la première cible. Maintenir l'intégrité vasculaire permettrait d'améliorer de façon significative le devenir du greffon. Les microARNs participent à la régulation de l'expression des gènes par la répression ou l'inhibition de leurs cibles. MiR-126-3p est un microARN particulièrement enrichi dans les cellules endothéliales et joue un rôle essentiel dans l'intégrité vasculaire et l'angiogenèse notamment via la signalisation du VEGF. Précédemment, nous avons observé une diminution de l'expression du miR-126-3p à la reperfusion dans un modèle ex vivo d'ischémie reperfusion sur des reins humains. Nous nous sommes intéressés au rôle du miR-126-3p dans un modèle d'hypoxie réoxygénation in vitro. Des cellules endothéliales (HAEC) et épithéliales tubulaires (HRPTEC) primaires ont été transfectés avec des inhibiteurs/mimiques du miR-126-3p puis ont été soumises à une hypoxie de 2 heures à 37°C suivi d'une hypoxie de 18 heures à 4°C mimant une séquence d'ischémie chaude puis froide. Les cellules sont ensuite réoxygénées à 37°C avec 21% O₂ mimant une reperfusion.

A la réoxygénation, nous avons observé une diminution de l'expression protéique du VEGF dans les HRPTEC et une diminution de l'expression du VEGFR2 dans les HAEC. La surexpression du miR-126-3p dans les HRPTEC a permis de restaurer à la réoxygénation l'expression du VEGF au niveau basal. Dans les HAEC, l'inhibition du miR-126-3p a amplifié la diminution de l'expression de VEGFR2 à la réoxygénation.

Ainsi, ces résultats suggèrent que la surexpression de miR-126-3p stimule l'angiogenèse à la réoxygénation et favoriserait le maintien de la fonction endothéliale lors de l'IR rénale. Ce projet pourrait mener au développement d'une thérapie innovante basée sur les microARNs ciblant spécifiquement l'organe et améliorer à terme la survie des greffons.

Mots-clés :

Ischémie-reperfusion/ thérapie/ microARN / rein

POSTERS

"Exploring systemic and local pharmacokinetics: a dual-organ on chip model of the liver-kidney axis", Isy PETIT– INSERM UMR 1248, Université de Limoges

Auteurs: Isy Petit, Quentin Faucher, Jean-Sébastien Bernard, Perrine Giunchi, Antoine Humeau, François-Ludovic Sauvage, Pierre Marquet, Florent Di Meo, and Nicolas Védrenne (1)

(1) UMR 1248 Pharmacology & Transplantation

Deciphering the sources of variability in drug responses requires understanding the processes that modulate drug pharmacokinetics. However, pharmacological research often suffers from poor reproducibility across clinical, animal, and experimental models. Predictivity can be improved by using Organs-on-Chips (OOC), which are more physiological, human-oriented, micro-engineered devices that include microfluidics. OOC are particularly relevant in the fundamental and preclinical stages of drug development, providing more accurate assessment of key pharmacokinetic events.

In this study, we developed a dual-organ-on-chip recapitulating the liver-kidney axis, integrating a proximal tubule-on-a-chip using RPTEC/TERT1 cells and a liver-on-chip using HepaRG spheroids. This setup is based on commercial microfluidic technologies to simulate blood and urine dynamics, facilitating the investigation of inter-organ communication mediated by metabolizing enzymes and transporters. We assessed metabolizing enzyme and transporter mRNA expression via RT-qPCR, evaluated cellular polarization through immunofluorescence, monitored transcellular transport and metabolization of xenobiotics using LC-MS/MS.

Our results showed that flow exposure significantly modulates mRNA expression of key membrane transporters, including MRP2/4, OCT2, and MATE1, while enhancing cell polarization and increasing metabolizing enzyme activity. We demonstrated unidirectional transcellular transport of a cationic substrate (metformin) with a higher efflux than influx ratio, inhibited with a specific OCT2 inhibitor. We also demonstrated the dual-organ-on-chip's capacity for metabolizing and excreting midazolam and tacrolimus.

Additionally, the dual organ on chip enabled the study of interactions among metabolizing enzymes, transporters, xenobiotics, and endogenous metabolites, addressing critical sources of variability in drug responses. Collectively, our findings highlight the potential of commercial OOC technology to bridge gaps between systemic and local pharmacokinetics, providing valuable insights during the fundamental and preclinical stages of drug development.

Mots-clés :

Pharmacokinetics. organs-on-chips. liver-kidney axis. xenobiotic metabolism. inter-organ communication.

POSTERS

« Etude de la prévalence des troubles du comportement alimentaire à type d'hyperphagie boulimique au sein d'une cohorte de 115 patients transplantés hépatiques et suivis au CHU de Poitiers », Aude MESNARD

Auteurs : Aude Mesnard¹, Gwennaick Villain², Dr Carole Wangermez³, Pr Christine Silvain⁴, Pr Nemat Jaafari³

¹Docteur Junior (Psychiatrie Adulte), Centre Hospitalier Henri Laborit, Poitiers

²IPA, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

³Unité de Recherche Clinique intersectorielle en Psychiatrie à vocation régionale Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, Poitiers

⁴Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

Introduction Le BED est un TCA qui figure dans le DSM-5 et requiert une prise en charge multidisciplinaire. Au CHU de Poitiers, le suivi post-TH pour cirrhose d'étiologie éthylique ou autre a mis en exergue un risque de prises alimentaires excessives chez certains patients en post-greffe. En 2017, les travaux de S. Saab et al, montraient que dans la population des patients greffés hépatiques 80% souffrent de surpoids ou d'obésité dans les 6 à 12 premiers mois suivant la TH. Selon cette hypothèse, nous avons constitué une cohorte de 115 patients greffés hépatiques suivis au CHU de Poitiers afin de déterminer la prévalence du BED au sein de la population des patients TH.

Matériel et méthodes Pour dépister le BED et le trouble de l'usage de l'alcool, nous avons utilisé respectivement les deux auto-questionnaires BULIT-R et AUDIT-C. Nous avons également utilisé la technique non invasive du Fibroscan, afin d'évaluer les degrés de stéatose et de fibrose hépatique, via la mesure des paramètres CAP et E du foie.

Résultats Dans notre échantillon, seuls 2 patients présentaient un score supérieur à 88 et inférieur à 102 au BULIT-R, et il n'y avait aucun patient présentant un score supérieur à 102, ce qui a permis de conclure à l'absence de développement de BED dans la population des patients TH. L'analyse de corrélation a ensuite permis d'établir l'existence d'une association significative ($p < 0,05$) entre CAP et IMC, E et score au BULIT-R, et entre nombre d'années depuis la greffe et score à l'AUDIT-C.

Conclusion Nous avons calculé une prévalence de 1,74% pour le BED (à titre occasionnel) dans la population des patients TH de notre étude qui comprend 115 patients. Nous expliquons la prise de poids en post-TH par d'autres facteurs que celui du développement d'un BED : l'observance du traitement immunosuppresseur (anti-rejet) en phase d'induction en particulier pouvant entraîner l'émergence d'un syndrome métabolique ou encore la psychoéducation des patients greffés qui va leur permettre de retrouver une alimentation saine et variée. Cela viendra rompre avec des carences nutritionnelles antérieures présentes du fait des consommations quotidiennes d'alcool favorisant un rapport à l'alimentation très erratique. Cette période post-TH peut donc être marquée par un gain de poids, qui pourra diminuer ensuite.

Abréviations :

BED : Binge Eating Disorder (Hyperphagie boulimique)

TCA : Trouble(s) du Comportement(s) Alimentaire(s)

TH : Transplantation Hépatique

CAP : Controlled Attenuation Parameter

E : Elastométrie

BULIT-R : Bulimia Test - Revised

AUDIT-C : Alcohol Use Disorders Test Identification Test - Conception

Mots-clés :

Cirrhose hépatique, transplantation hépatique, BED, BULIT-R et AUDIT-C, Fibroscan (CAP et E), traitement immunosuppresseur.

POSTERS

« BIOSUPPORT » : Projet commun au sein de la FHU de patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques, FHU SUPPORT

Pr Sophie ALAIN (Coordinatrice scientifique) (1,6)
Kévin PERINE (Chef de projet DRCI Limoges) (2)
Séverine CLERJAUD (Data manager)(3)
Delphine CHAINIER (Coordination CRBs)(2)
Pr Ephrem SALAMÉ, Ilona OCIEPA (FHU SUPPORT) (4,6)
Pr Bruno GIRAUDEAU (Méthodologie/Biostatistiques, CHU Tours)(4)
Lucie LAVAL, Florinha GBAGUIDI (ARC FHU Limoges) (2,6)
Philippe MEME (ARC FHU Tours) (4,6)
Khier LAOUAMRI (ARC référent CHU Poitiers) (3)
Florian LEMAITRE (Référent/coordonnateur de site FHU SUPPORT Rennes) (5,6)
Elodie LE BOULICAUT et Mohamed MIMOUN (ARCs référents CHU Rennes) (5)

¹ UMR1092, Inserm/CHU/Université de Limoges/CNR Herpèsvirus, F-87000 Limoges

² CHU de Limoges, F-87000 Limoges

³ CHU de Poitiers, F-86000 Poitiers

⁴ CHU de Tours, F-37000 Tours

⁵ CHU de Rennes, F-35000 Rennes

⁶ FHU SUPPORT 'SURvival oPTimization in ORgan Transplantation', Poitiers, F-86021, France

La fédération hospitalo-universitaire « SUPPORT » a été créée pour optimiser les chances de réussite de la greffe d'organe et améliorer la qualité de vie du patient transplanté.

L'ambition de la FHU SUPPORT repose sur une stratégie translationnelle qui présente deux axes prioritaires :

Axe 1. L'optimisation, l'évaluation, le conditionnement du donneur, du greffon, du receveur

- Identification chez le donneur, sur l'organe et chez le receveur, des facteurs influençant la réponse et la tolérance individuelle à l'ischémie-reperfusion, aux immunosuppresseurs, à leurs associations et aux antiviraux.

Axe 2. Le suivi personnalisé du patient transplanté à court et à long terme

- Mise au point des procédures patients, des biomarqueurs et des outils prédictifs de la dysfonction d'un organe afin de la prévenir et la traiter.

Au sein de la FHU, un certain nombre de questions fédèrent les équipes de recherche clinique et fondamentale dans les domaines de l'ischémie-reperfusion, la pharmacologie, les infections virales et l'immunologie. Entre autres :

- 1) Identifier les facteurs déterminants : de la reprise retardée du greffon / des épisodes de rejet aigu (humoral ou cellulaire) du greffon / de la survenue d'un phénomène de rejet humoral chronique du greffon / de la survenue de fibrose interstitielle/ atrophie tubulaire du greffon rénal, de la fibrose / cirrhose du greffon hépatique/de la vitesse de perte de fonction du greffon/ des infections virales du greffon/ des infections virales systémiques
- 2) Identifier les facteurs de non-réponse : aux différents traitements de prévention du rejet du greffon /aux différentes stratégies de prévention et de traitement des infections chez les patients transplantés
- 3) Evaluer les stratégies de prise en charge concernant : la surveillance immunologique/ la surveillance biologique
- 4) Mettre en place et évaluer les performances d'outils innovants, en particulier issus de la recherche de la FHU SUPPORT (biomarqueurs, algorithmes décisionnels, méthodes de conservation, innovations médicales, stratégies thérapeutiques).

Aussi, pour répondre à ces questions, la FHU SUPPORT a mis en place « BIOSUPPORT » - une cohorte constituée par des patients greffés et suivis dans les centres FHU, associée à une collection biologique commune, permettant de mettre en place des études nécessaires. En effet, une des forces de la FHU SUPPORT est d'apporter des réponses transversales à ces questions, en conjuguant les compétences, dans les différents types d'organes, mais aussi en pharmacologie, en immunologie et en virologie.