

## Recherche UCLouvain

# Première UCLouvain dans la lutte contre le rejet des greffes d'organe

### EN BREF :

- **40 % des personnes en attente d'une greffe** en Belgique **ne trouve pas d'organe** et doit donc patienter, **d'où l'importance de garantir la réussite des greffes**
- L'un des facteurs majeurs d'échec est un dosage inapproprié du médicament anti-rejet, le *tacrolimus*. Laure Elens et Laure Bindels, **UCLouvain**, ont **mis au jour, et c'est une première, l'influence du microbiote intestinal** dans la variabilité du dosage de ce médicament
- Cette **découverte révolutionnaire**, publiée dans la revue scientifique *Microbiome*, devrait permettre de **mieux cibler le traitement post greffe et d'alléger les effets secondaires** qui en découlent. Et aussi, permettre d'agir sur les interactions entre les bactéries intestinales et l'absorption de certains médicaments (anti-VIH, hypotenseurs)

### ARTICLE :

#### CONTACT(S) PRESSE :

**Laure Elens**, professeure au Louvain Drug Research Institute de l'UCLouvain et à l'Institut de recherche expérimentale et clinique de l'UCLouvain : 02 764 72 27, **0473 65 75 09**, [laure.elens@uclouvain.be](mailto:laure.elens@uclouvain.be)

**Laure Bindels**, professeure au Louvain Drug Research Institute de l'UCLouvain, investigatrice Welbio : 02 764 73 37, **0477 66 82 81**, [laure.bindels@uclouvain.be](mailto:laure.bindels@uclouvain.be)

**1 600 personnes sont en attente d'une greffe** chaque année en Belgique. Parmi elles, seules 939 ont reçu un organe en 2021. Plus de **40 % des patient-es doivent** donc souvent **patienter plus d'un an** avant d'espérer être transplanté-es. Dès lors, lorsqu'une greffe est possible, il est essentiel de s'assurer de son succès afin de ne pas « gaspiller » un organe. La réussite des greffes passe notamment par l'ingestion d'un médicament anti-rejet, le *tacrolimus*, que les patient-es doivent prendre à vie. Le problème ? Il est aujourd'hui **extrêmement difficile de doser correctement ce médicament**, ce qui peut entraîner des **risques importants d'échec de la greffe** en cas de sous dosage, ou des **effets secondaires** très importants en cas de surdosage (diabète, hirsutisme, perte de cheveux, neuropathie ou effets néphrotoxiques).

Deux professeures du Louvain Drug Research Institute de l'UCLouvain, Laure Bindels et Laure Elens, épaulées par Alexandra Degraeve, aspirante FNRS à l'UCLouvain, se sont donc intéressées aux **liens entre ce médicament, son dosage et le microbiote**. Leur **objectif** ? Déterminer les **facteurs qui influencent la manière dont le corps humain absorbe et élimine ce médicament, dans le cadre de greffes**. Les résultats de ces 5 années de recherche sont publiés dans la revue scientifique *Microbiome*.

#### La recherche sur les souris

Concrètement, Laure Bindels a démarré l'étude sur des **souris**, avec pour objectif de déterminer si la présence du microbiote joue un rôle ou non dans l'absorption du médicament. **Résultat** ? Les chercheuses UCLouvain ont observé, pour la **première** fois dans le monde scientifique que, sans microbiote, les taux de *tacrolimus* dans le sang de la souris étaient plus bas. Ce qui signifie que **la présence d'un microbiote augmente la concentration du médicament dans le sang. Et donc diminuerait le risque de rejet de greffes**, ou, a contrario, pourrait augmenter le risque de survenue d'effets secondaires.

Cette recherche a également permis de mettre au jour un **nouveau mécanisme d'action du microbiote**, encore inconnu : elle a pu démontrer que le microbiote favorise l'absorption du médicament en diminuant l'action d'une protéine, la P-glycoprotéine, qui agit comme une **pompe** à la surface des cellules intestinales et **limite l'absorption de nombreux médicaments**, dont le *tacrolimus*.

### La recherche clinique

En parallèle, Laure Elens a réalisé des **tests cliniques**, sur des matières fécales prélevées auprès d'une **centaine de patient-es ayant subi une greffe rénale**, en collaboration avec les Pr Michel Mourad et Vincent Haufroid des Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain). L'objectif ? Comprendre les raisons de la grande **variabilité des doses** actuelles (de 1 à 30 X supérieures) de *tacrolimus* d'un·e patient·e à l'autre, grâce à la mise au jour de la composition du microbiote de patient·es transplanté·es rénaux.

**Résultats ?** L'étude clinique a montré que **plus le dosage du médicament est élevé, moins le microbiote est riche** (moins diversifié en bactéries). La recherche a également **identifié 2 genres de bactéries** spécifiques **associés à la diminution de la dose** requise de *tacrolimus*. Enfin, l'étude montre que les patient·es ayant développé du diabète suite à la prise régulière du *tacrolimus* présentaient une réduction d'un certain type de bactéries (Anaerostipes) dans leur microbiote intestinal, ce qui pourrait indiquer que ce type de bactéries protège les patient·es de l'apparition de cet effet secondaire.

**La suite ?** Les scientifiques UCLouvain ont obtenu un financement du FNRS afin d'**étudier le microbiote sur une longue période**, afin de le **comparer avant, juste après et à distance de la greffe**, et ainsi avoir une image encore plus précise des **interactions** entre les **bactéries intestinales** et **l'absorption de certains médicaments**, comme le *tacrolimus*. L'application du concept à d'autres médicaments (anti-VIH, hypotenseurs, etc.) transportés par cette pompe à efflux est également en cours.

Cette découverte démontre également l'**importance d'une meilleure communication entre spécialités de la médecine** : à l'avenir, si un·e patient·e ayant subi une greffe rénale est amené·e à prendre des antibiotiques (qui ont un impact significatif sur le microbiote), il serait utile qu'un contact soit pris au préalable avec son néphrologue afin de limiter au maximum les effets secondaires ou les problèmes de rejet de greffe. Une réflexion similaire peut s'appliquer en cas de changements alimentaires importants.