



Contexte

Les patients transplantés du rein ont bénéficié ces vingt dernières années d'une diminution importante du nombre de rejets aigus dans les premiers mois de la greffe, mais la survie du greffon à plus long terme ne s'est que peu améliorée. La biopsie reste encore l'examen de référence pour détecter les lésions du greffon, mais c'est une technique invasive et son interprétation est souvent difficile. Il est donc nécessaire de développer des méthodes non agressives et fiables pour diagnostiquer ces lésions, dans le but de mieux adapter les traitements et ainsi d'allonger la survie du greffon. Il est également important de mieux comprendre les mécanismes immunitaires et non-immunitaires impliqués dans la survie du greffon à long terme.

Pour mettre au point ces outils diagnostiques non agressifs, les chercheurs du programme européen BIOMARGIN ont choisi une approche innovante de recherche intégrée et systématique qui conjugue toutes les technologies « omiques » actuellement disponibles (identification de l'expression des acides nucléiques, peptides, protéines, lipides, métabolites ...) pour l'analyse de prélèvements sanguins et urinaires, ainsi que de biopsies des greffons à titre comparatif et de compréhension des mécanismes lésionnels.

Le programme BIOMARGIN respecte les normes éthiques et réglementaires européennes les plus strictes. Des contrôles qualité sont effectués à toutes les étapes cliniques et analytiques. Afin de faciliter l'implication des PME dans l'étude, les questions de propriété intellectuelle ont été soigneusement abordées.

Objectifs

La mission de BIOMARGIN est de fournir aux médecins les moyens de prévenir les lésions du greffon et la détérioration de la fonction rénale le plus tôt possible, pour personnaliser le traitement des greffés rénaux. En effet, avec le développement récent de nouveaux agents immunosuppresseurs, les spécialistes ont désormais besoin de données objectives afin de choisir la combinaison et/ou la séquence thérapeutique la plus appropriée pour traiter chaque cas individuel.

Le programme BIOMARGIN vise donc à :

- Découvrir, sélectionner et valider des biomarqueurs des lésions du greffon rénal, présents dans le sang et / ou l'urine des transplantés rénaux adultes et pédiatriques.

- Fournir aux médecins des tests diagnostiques non-agressifs et fiables, ainsi que des algorithmes d'interprétation permettant une surveillance des patients transplantés plus précise et plus prédictive qu'actuellement.
- Eviter ou diminuer l'utilisation des biopsies et améliorer le traitement, la qualité de vie des patients et la survie du greffon à long terme.
- Comprendre les mécanismes impliqués dans les processus de lésions du greffon qui, combinés à de nouvelles techniques d'analyse de la biopsie du greffon (imagerie par spectrométrie de masse), devraient offrir aux anatomo-pathologistes de nouvelles cibles moléculaires et de nouveaux outils pour l'analyse des biopsies du greffon rénal.
- Développer la recherche européenne dans le domaine des biomarqueurs de greffe en établissant une base de données de biomarqueurs, issus ou non de BIOMARGIN, identifiés en transplantation rénale et en créant une collection d'échantillons urinaires et sanguins de patients greffés du rein.

Stratégie

Le consortium prévoit d'atteindre ses objectifs grâce à un programme de travail innovant combinant différentes approches "omiques" dans un contexte clinique, en privilégiant les ARNm et les peptides/protéines urinaires.

L'étude BIOMARGIN se compose de 4 phases :

- Phase 1 : étude rétrospective de type cas-témoins d'échantillons issus des collections d'échantillons biologiques des partenaires (CHU de Limoges, Hôpital Necker – Enfants malades, MHH Hannover, KU Leuven), à la recherche d'une liste large de biomarqueurs candidats.
- Phase 2 : sélection de biomarqueurs avec une bonne performance diagnostique pour les lésions histologiques du greffon.
- Phase 3 : validation transversale de la performance diagnostique des candidats biomarqueurs sur un échantillon représentatif de patients transplantés en Europe.
- Phase 4 : validation prospective de la performance diagnostique et pronostique des biomarqueurs sur des patients nouvellement transplantés, recrutés pour le projet.

Le diagnostic histologique des biopsies de greffes est effectué à chacune de ces étapes par des anatomo-pathologistes experts.

Résultats attendus

En développant de nouveaux outils de diagnostic précoces et fiables, BIOMARGIN contribuera à améliorer l'efficacité des greffes rénales, en prolongeant la survie du greffon. Un diagnostic précoce permettra de prendre les mesures thérapeutiques et préventives nécessaires afin de prévenir, arrêter ou reverser les processus pathologiques menant à la perte du greffon. Les biomarqueurs validés par BIOMARGIN permettront d'effectuer un suivi plus étroit du greffon afin de détecter plus tôt les lésions aiguës ou chroniques, ce qui permettra une intervention plus précoce et de meilleurs résultats à long terme, améliorant ainsi l'état général et la qualité de vie des patients. De ce fait, l'incidence de la détérioration et de la perte de fonction du greffon rénal devrait diminuer de manière significative.

La participation de trois PME européennes (deux entreprises spécialisées dans la recherche sur les biomarqueurs et une société de recherche clinique) contribuera à accroître la compétitivité et la capacité d'innovation de l'Europe dans le domaine des soins de santé.

Partenaires

Le consortium BioMargin est coordonné par l'INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale (Prof. Pierre Marquet) et regroupe 13 partenaires européens dont trois PME, cinq laboratoires universitaires et cinq hôpitaux universitaires, ainsi qu'une entreprise de transfert de technologie et de management. Ce consortium pluridisciplinaire rassemble les compétences nécessaires en néphrologie, essais cliniques, histologie, technologies "omiques", statistiques et modélisation mathématique, expertise réglementaire et éthique dans un environnement clinique.

BioMargin associe tous les niveaux « omiques » (transcriptomique, protéomique, métabolomique, lipidomique) afin d'établir un large éventail de données qui seront réunies et intégrées dans des modèles mathématiques pour sélectionner et valider les meilleurs biomarqueurs possibles. Ces analyses seront effectuées sur un très grand nombre d'échantillons sanguins et urinaires et de biopsies rénales de patients greffés, selon un schéma de travail allant de la découverte à la validation clinique prospective.



Biomargin has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological, development and demonstration under grant agreement N° 305499