



HAL
open science

Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois post-greffe : étude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales 2010 et 2011 au CHU de Grenoble

Nassima Yahiaoui

► **To cite this version:**

Nassima Yahiaoui. Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois post-greffe : étude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales 2010 et 2011 au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00776548

HAL Id: dumas-00776548

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00776548v1>

Submitted on 15 Jan 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N°

**Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois
post-greffe :**
Etude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales
2010 et 2011 au CHU de Grenoble.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Nassima YAHIAOUI
Née le 08/02/1982 à Saint-Marcellin

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble
Le 7 décembre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Dr ALLENET BENOIT (président de jury)
Dr TETAZ RACHEL (directeur de thèse)
Dr ROMANET THIERRY
Dr MALVEZZI Paolo

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier** 
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Université
Joseph Fourier 
GRENOBLE

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (LAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie, à partir du 1 ^{er} novembre)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2, LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011/08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Université
Joseph Fourier 
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Université
Joseph Fourier 
GRENOBLE

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Au docteur Benoît ALLENET pour m’ avoir fait l’honneur de présider mon jury de thèse.

Au docteur Rachel TETAZ pour son encadrement tout au long de la réalisation de ce travail. Merci d’ avoir accepté la direction de cette thèse.

Au docteur Thierry ROMANET pour le partage des ses connaissances et pour avoir accepté de juger ce travail.

Au docteur Paolo MALVEZZI pour son intérêt pour cette étude, merci d’ avoir accepté d’ être membre de ce jury.

A Mathieu ROUSTIT, merci pour son aide en statistique.

Au docteur Xavier FONROSE pour m’ avoir aidé dans le recueil de mes données et pour son intérêt pour cette étude.

A mes parents pour le soutien qu’ il m’ ont apporté tout au long de mes études.

A mes sœurs, à mon frère également pour leurs présences à mes côtés.

A tous mes amis, pour tous les bons moments passés et à venir.

A la mémoire de mes grands-pères.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
AP-1 : Activator protein 1
ASC : Aire sous la courbe
ATG : Immunoglobulines anti-lymphocytaire
AZA : Azathioprine
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CHU : Centre Hospitalo-universitaire
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CYP P450 : Cytochrome P450
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DHOH : Dihydroorotate déshydrogénase
EBV : Epstein Barr Virus
Forme LP : Forme à libération prolongée
HLA : Human leucocyte antigen
HTA : Hypertension artérielle
ICN : Inhibiteurs de la calcineurine
IL-2 : Interleukine 2
IL-3 : Interleukine 3
IL-4 : Interleukine 4
IMC : Indice de masse corporelle
IMP : Inosine monophosphate
IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase
IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
JAK : Janus kinase 3
LDL : Low density lipoprotein
MMF : Mycophénolate mophétil
MPA : Acide mycophénolique
MPAG : Glucuronide phénolique de l'acide mycophénolique
m-TOR : Mammalian target of rapamycine
NFAT : Nuclear activating factor
NF- κ B : Facteur nucléaire kappa B
OKT 3 : Muromonab
P-gp : Glycoprotéine P
PI-3K : Phosphoinositide-3-kinase
PKC : Protéine kinase C
RABP : Rejet aigu prouvé par biopsie
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique
TCR : Récepteur du lymphocyte T
UGT : Uridine diphosphate glucuronosyltransférase
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures :

Figure 1 : Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T/ Cibles thérapeutiques des traitements immunosuppresseurs.....	15
Figure 2 : Le tacrolimus.....	39
Figure 3 : Répartition des patients selon l'IMC.....	56
Figure 4 : Dose de tacrolimus ayant permis l'atteinte des taux cibles en fonction du CYP 3A5 des patients.....	66
Figure 5 : Evolution du maintien d'équilibre au cours des 3 mois post-greffe.....	71
Figure 6 : Moyenne de la créatinémie en fonction du maintien d'équilibre.....	79

Tableaux :

Tableau 1 : Répartition des patients selon la catégorie socioprofessionnelle.....	56
Tableau 2 : Valeurs de la moyenne de créatinémie au cours des 3 mois de suivis.....	59
Tableau 3 : Analyse des variables sociodémographiques et morphométriques susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles.....	67
Tableau 4 : Analyse des variables liées aux caractéristiques cliniques et biologiques en période pré-greffe susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles.....	68
Tableau 5 : Analyse des variables liées aux traitements susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles.....	69
Tableau 6 : Analyse des variables liées aux paramètres cliniques post-greffe susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles.....	70
Tableau 7 : Analyse des variables sociodémographiques et morphométriques susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre.....	72
Tableau 8 : Comparaison de la moyenne du poids entre le groupe de patients équilibrés et le groupe de patients non équilibrés.....	73
Tableau 9 : Analyse des variables liées aux caractéristiques cliniques et biologiques en période pré-greffe susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre.....	74
Tableau 10 : Analyse des variables liées aux paramètres cliniques post-greffe susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre.....	75
Tableau 11 : Analyse des variables liées aux traitements susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre.....	76
Tableau 12 : Comparaison de la moyenne de la créatinémie entre le groupe de patients équilibrés et le groupe non équilibrés.....	78
Tableau 13 : Description du délai d'atteinte des taux cibles et du maintien d'équilibre chez des patients ayant présenté un épisode de rejet aigu.....	80

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble	2
Remerciements	6
Liste des principales abréviations	7
Liste des figures et tableaux	8
Table des matières	9
Introduction	11

PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre 1 : Prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal. 13

1. Mécanisme du rejet aigu d'allogreffe.....	13
2. Les agents immunosuppresseurs.....	15
2.1. Agents biologiques utilisés en traitement d'induction.....	16
2.1.1. Le Muromonab, OKT 3	16
2.1.2. Les immunoglobulines anti-lymphocytaire	17
2.1.3. Les anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2	18
2.2. Agents chimiques utilisés en traitement d'entretien.....	18
2.2.1. Les glucocorticoïdes	18
2.2.2. Les inhibiteurs de la calcineurine	19
2.2.3. Les agents anti-prolifératifs	20
2.2.4. Les inhibiteurs de la m-Tor	22
3. Stratégie d'immunosuppression en transplantation rénale.....	23

Chapitre 2 : le tacrolimus 39

1. Molécule.....	39
2. Mécanisme d'action.....	40
3. Données pharmacocinétiques.....	40
3.1. Absorption.....	40
3.2. Distribution.....	41
3.3. Métabolisation.....	41
3.4. Elimination.....	42
3.5. Interactions médicamenteuses.....	42
4. Pharmacogénétique.....	43
5. Monitoring.....	44
6. Effets indésirables.....	45

**PARTIE 2 : SUIVI THERAPEUTIQUE DU TACROLIMUS DURANT
LES TROIS MOIS POST- GREFFE. ETUDE RETROSPECTIVE SUR
LA COHORTE DES ALLOGREFFES RENALES 2010 et 2011 AU CHU
DE GRENOBLE.**

Chapitre 1 : Matériels et méthodes **48**

1. Patients.....	48
2. Méthodes.....	48
3. Statistiques.....	54
3.1. Statistiques descriptives.....	54
3.2. Statistiques analytiques.....	54
3.3. Seuil statistique.....	55

Chapitre 2 : Résultats **55**

1. Description de la population.....	55
1.1. Caractéristiques sociodémographiques et morphométriques.....	55
1.2. Caractéristiques cliniques et biologiques.....	57
1.2.1. Avant la greffe	57
1.2.2. Après la greffe	58
1.2.3. Traitements	61
2. Etude sur le suivi thérapeutique du tacrolimus.....	64
2.1. Délai d'atteinte des taux cibles.....	64
2.2. Maintien de l'équilibre.....	71

Chapitre 3 : Discussion **86**

1. Population.....	86
2. Suivi thérapeutique.....	88
3. Limites de l'étude.....	96
4. Perspectives.....	97
Conclusion.....	99
Bibliographie.....	101
Annexes.....	105
Serment de Galien.....	107
Résumé.....	108

INTRODUCTION

Actuellement, la transplantation rénale représente la meilleure alternative au traitement de l'insuffisance rénale terminale tant en terme de survie, de qualité de vie, que de coût pour la société [1]. Cela dit, elle nécessite une immunosuppression à vie pour le patient.

Le but du traitement immunosuppresseur est la prévention du risque de rejet aigu d'allogreffe. Ce risque, plus élevé dans les trois mois qui suivent la transplantation, constitue non seulement un risque immédiat de perte de greffon, si l'épisode de rejet aigu est incontrôlable, mais prédispose également le patient à un risque de rejet chronique ultérieur [2].

Ainsi, durant les trois mois post-greffe, l'immunosuppression doit être la plus intense et pour l'obtenir, plusieurs agents immunosuppresseurs parmi ceux disponibles sur le marché sont utilisés en association.

Actuellement, les inhibiteurs des calcineurines constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur chez les patients transplantés rénaux.

Le tacrolimus appartient à cette classe thérapeutique. Cependant, afin d'obtenir une immunosuppression adéquate et d'éviter la survenue d'effets indésirables, notamment la néphrotoxicité, l'utilisation de ce médicament à marge thérapeutique étroite nécessite une surveillance régulière des taux sanguins. Cette surveillance se justifie également par la forte variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique.

Tous ces éléments complexifient son utilisation en pratique clinique et justifient la nécessité de rechercher les paramètres pouvant expliquer ces variations. Effectivement une connaissance de ceux-ci, permettrait d'individualiser la posologie nécessaire à l'atteinte des taux cibles du tacrolimus. Les concentrations cibles seraient alors obtenues plus précocement et de façon plus reproductible ce qui limiterait la survenue de complications.

Les patients traités par l'association tacrolimus/mycophénolate mofétil (MMF)/corticoïdes et transplantés au CHU de Grenoble entre janvier 2010 et avril 2011 ont été suivis au cours des 3 mois post-greffe. L'objet de cette étude rétrospective est d'évaluer l'exposition au tacrolimus au cours de cette période et de tenter d'identifier les facteurs pouvant l'influencer.

PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre 1 : Prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal

1. Mécanisme du rejet aigu d'allogreffe

Il convient de rappeler brièvement les mécanismes du rejet de greffe afin de mieux situer l'action des différents traitements immunosuppresseurs utilisés.

Le rejet d'allogreffe est un processus d'origine immunologique faisant principalement appel à la réponse immunitaire à médiation cellulaire mettant en jeu les lymphocytes T.

Son activation complète requiert plusieurs signaux. Le premier signal résulte de la reconnaissance du complexe peptide étranger/complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), présent sur la cellule présentatrice d'antigène (CPA), par le récepteur du lymphocyte T (TCR). Celui-ci est couplé à une molécule CD3 qui permettra la transduction du signal. Or, l'activation isolée de ce signal 1 ne permet pas au lymphocyte de s'activer totalement et le conduit à l'apoptose, mécanisme susceptible d'induire l'anergie. Un deuxième signal fournit par l'interaction entre la molécule CD28 exprimée par le lymphocyte T et CD80 ou CD86 présent à la surface de la CPA, est indispensable. Ainsi, le signal 1, en présence du signal 2 de costimulation, entraîne l'activation de trois voies de signalisation : la voie des canaux calciques (voie calcium / calcineurine), la voie des MAP kinases et celle de la protéine kinase C (PKC).

Ces voies de signalisation activent respectivement les facteurs de transcriptions comme l'activator-protein 1(AP-1), le nuclear activating factor (NFAT) et le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). Il en résulte l'expression de nombreux marqueurs membranaires et de cytokines, notamment la production d'interleukine 2 (IL-2) et de la chaîne α (CD25) de son récepteur. Ainsi, l'expression de CD25 (IL-2R α) permet la formation du récepteur de haute affinité de l'IL-2 associant les chaînes α , β et γ . La fixation de l'IL-2 à ce récepteur donne naissance au troisième signal conduisant à la prolifération des cellules lymphocytaires par l'intermédiaire des voies Janus kinase 3(JAK 3) et de la phosphoinositide-3-kinase (PI-3K) impliquant la protéine kinase m-TOR (mammalian target of rapamycine).

Notons que l'entrée du lymphocyte T dans le cycle cellulaire requiert la synthèse de novo des bases puriques et pyrimidiques constituant l'ADN ; synthèse qui dépend respectivement des enzymes inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et dihydroorotate déshydrogénase (DHODH).

Le traitement immunosuppresseur instauré chez le patient greffé permet de limiter la réaction de rejet en agissant sur ces trois signaux. Le schéma ci-dessous permet de les visualiser.

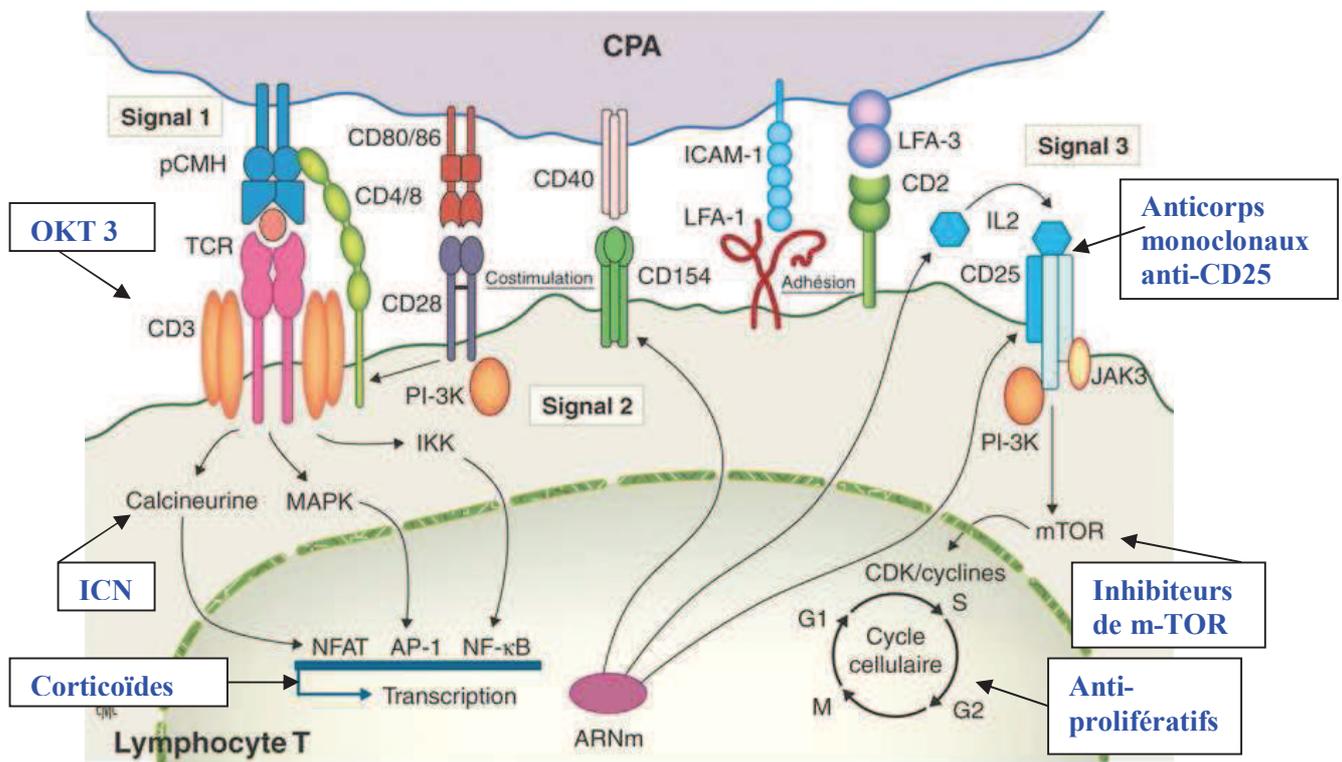


Figure 1 : Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T/ Cibles thérapeutiques des traitements immunosuppresseurs d'après [3].

2. Les agents immunosuppresseurs

Les différents agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale peuvent être répartis en deux groupes : les agents chimiques utilisés en traitement d'entretien et les agents biologiques, plutôt utilisés en traitement d'induction. Une description succincte de chaque classe thérapeutique sera réalisée. Les principaux effets indésirables de chaque spécialité seront décrits en dehors du risque infectieux commun à tous les traitements immunosuppresseurs.

2.1. Les agents biologiques utilisés en traitement d'induction

Le but du traitement d'induction est d'éviter l'activation des lymphocytes T au cours des premières semaines de la greffe, moment où le risque de rejet est le plus élevé. Pour cela, deux types d'anticorps sont utilisés :

- les anticorps déplétants comprenant le Muromonab (OKT3) et les immunoglobulines anti-lymphocytaires (ATG)
- les anticorps non déplétants comprenant les anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2

2.1.1. Muromonab, OKT3 (Orthoclone®)

L'OKT3 est un anticorps monoclonal murin dirigé contre le complexe CD3. Ce dernier est composé d'une série de protéines et est associé au récepteur à l'antigène des lymphocytes T. Le mécanisme d'action principal de l'anti-CD3 consiste en une déplétion du sang circulant en lymphocyte T.

Si historiquement l'OKT3 fut le premier anticorps monoclonal à être utilisé en transplantation rénale, actuellement son indication se restreint aux traitements de rejets aigus particulièrement sévères ou récidivants; une restriction d'emploi expliquée par un profil de tolérance défavorable. Son principal effet indésirable se traduit par la survenue d'un syndrome de relargage de cytokines se manifestant par des symptômes cliniques mimant un choc septique. De plus, sa durée d'utilisation ne doit guère dépasser dix jours.

Au-delà, le patient développe des anticorps neutralisants contre l'OKT3 ce qui diminue son efficacité lors de sa réutilisation [4].

2.1.2. Les immunoglobulines anti-lymphocytaire (ATG) (Thymoglobuline®)

Il s'agit d'une préparation d'anticorps polyclonaux obtenus à partir de sérum de lapin ou de cheval immunisés par l'injection de lymphocytes humains. Tout comme l'OKT3, son action immunosuppressive est due à une déplétion du sang circulant en lymphocyte T. Généralement, la durée de traitement est de dix jours et ne doit pas excéder vingt jours.

Les principaux effets indésirables des ATG sont une leucopénie et/ou une thrombocytopénie transitoire, un syndrome de libération de cytokines, des réactions allergiques du fait du caractère hétérologue des anticorps, et occasionnellement, une maladie sérique.

En plus des anticorps dirigés spécifiquement contre les antigènes membranaires des lymphocytes T, les sérums antilymphocytaires contiennent également des anticorps dirigés contre des molécules d'adhésion présentes sur d'autres cellules circulantes. Ceci explique probablement les effets hématologiques observés lors de l'administration d'ATG [5].

2.1.3. Les anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2

Dans cette classe, on distingue le basiliximab (simulect®) qui est un anticorps monoclonal chimérique (mi-humain, mi-murin) et le daclizumab (Zenapax®) qui lui est un anticorps humanisé.

Ils sont dirigés contre la chaîne α (CD25) du récepteur de l'interleukine 2. Celle-ci est exprimée à la surface du lymphocyte T que lorsque ce dernier est activé. En bloquant le récepteur de l'interleukine 2, ces anticorps anti-CD25 inhibent l'activation cellulaire T induite par l'interleukine 2, bloquant ainsi le signal de prolifération.

Contrairement à l'OKT3 et aux ATG, ils sont responsables que d'une diminution limitée des lymphocytes T circulants car ils agissent seulement sur les lymphocytes T activés. Ils se différencient également de ces deux agents déplétants par un profil de tolérance beaucoup plus acceptable mais peuvent parfois induire de rares réactions anaphylactiques.

2.2. Les agents chimiques utilisés en traitement d'entretien

2.2.1. Les glucocorticoïdes

Ils sont utilisés dans la prévention de rejet de greffe depuis les années 1960 pour leurs propriétés anti-inflammatoires et leurs actions immunosuppressives à fortes doses. Leurs fixations sur les récepteurs nucléaires des cellules leur permettent, entre autre, d'inhiber le facteur de

transcription NF- κ B entraînant ainsi l'inhibition de la synthèse de l'IL-2. Ils agissent ainsi prioritairement sur l'immunité cellulaire.

Les deux molécules principalement utilisées en transplantation sont la prednisone et la méthylprednisolone.

En plus de leurs utilisations en traitement d'entretien, les glucocorticoïdes sont également utilisés à fortes doses et en première intention pour le traitement curatif de rejet aigu de greffe.

Cependant, les effets indésirables des glucocorticoïdes sont nombreux en voici les principaux : l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'hyperlipidémie, et l'ostéoporose. Notons que la survenue de ces effets est dépendante de la durée d'exposition et de la dose quotidienne utilisée.

2.2.2. Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN)

Les représentants de cette classe sont la ciclosporine (néoral®) et le tacrolimus (prograf®). Dans cette partie nous nous intéresserons seulement à la ciclosporine ; les caractéristiques du tacrolimus étant détaillées dans le chapitre 2.

La ciclosporine est un petit polypeptide d'origine fongique (*Tolypocladium inflatum*) qui agit en se liant à des protéines intracellulaires appartenant à la famille des immunophilines, les cyclophilines. La formation de ce complexe bloque la voie de la calcineurine-phosphatase inhibant ainsi la production d'interleukine 2.

Sa métabolisation est essentiellement hépatique et se fait par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4 (CYP P450 3A4) ce qui expose les utilisateurs à un risque important d'interactions médicamenteuses. Son élimination se fait principalement par voie biliaire.

Son index thérapeutique étroit et la forte variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique justifient la nécessité de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) régulier. Celui-ci repose sur la mesure de la concentration mesurée deux heures après la prise (C_2). La fourchette thérapeutique de la ciclosporine se situe généralement entre 100 et 300 ng/mL.

Les effets secondaires de la ciclosporine sont généralement doses dépendants. Le principal effet indésirable est la néphrotoxicité. Elle se manifeste par l'augmentation de la créatinémie et touche un grand nombre de sujet. Les autres effets indésirables fréquemment recensés sont la neurotoxicité, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et l'apparition d'un diabète de novo. Notons également la survenue d'effets indésirables « cosmétiques » susceptibles d'influer sur l'observance des patients comme l'hirsutisme ou encore l'hypertrophie gingivale.

2.2.3. Les agents anti-prolifératifs

Ils inhibent la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), et par conséquent la prolifération des lymphocytes T et B.

1. L'azathioprine (AZA) (imurel®)

C'est un des premiers agents antiprolifératifs utilisés en transplantation rénale. L'AZA est la prodrogue de la 6-mercaptopurine, un analogue de l'inosine monophosphate (IMP). Lors de la synthèse de novo des bases puriques, la 6-mercaptopurine se substitue à l'IMP, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN. Le blocage spécifique de la synthèse de novo se traduit par une inhibition de la synthèse des cellules à fort renouvellement d'où son action inhibitrice sur la prolifération des cellules lymphocytaires mais également sur d'autres cellules du sang circulants. Ceci explique son principal effet indésirable : la myélosuppression (leucopénie, thrombocytopénie et anémie mégaloblastique). Des troubles hépatiques (cholestases) et digestifs (nausée, diarrhée, vomissement) sont également observés.

Notons que l'AZA est métabolisée par la xanthine oxydase. Son association avec l'allopurinol, un médicament hypo-uricémiant inhibant cette enzyme, est contre indiquée car il augmenterait sa toxicité.

2. Le mycophénolate mofétil (MMF) (cellcept®)

Apparu dans les années 90, le mycophénolate mofétil est de plus en plus utilisé dans le domaine de la transplantation au détriment de l'AZA.

Le MMF est une prodrogue qui est rapidement métabolisée en sa forme active, l'acide mycophénolique (MPA) produit de la fermentation de *Penicillium brevicompactum*. Il agit en inhibant de façon sélective, non

compétitive et réversible, l'enzyme IMPDH, impliquée dans la synthèse de novo des purines. Il en résulte un blocage de la synthèse des lymphocytes T et B.

Ses principaux effets indésirables sont la leucopénie et la diarrhée. Le myfortic®, mycophénolate de sodium, est une spécialité à libération intestinale prolongée développée dans le but d'éviter ces effets indésirables digestifs [6].

Notons que le MMF est dépourvu des effets secondaires rencontrés lors de l'utilisation des ICN, des corticoïdes et du sirolimus® à savoir : l'HTA, l'hyperlipidémie, le diabète, la néphrotoxicité ou encore les complications osseuses.

2.2.4. Les inhibiteurs de la m-TOR

1. La rapamune (rapamycine) (sirolimus®)

C'est un macrolide produit par *Streptomyces hydropiscus* dont la structure est très proche du tacrolimus mais dont le mécanisme d'action est totalement différent. Même si elle se fixe sur la même immunophiline, la rapamune n'a aucun effet sur la calcineurine. Le complexe FKBP-12/rapamune va inhiber la protéine kinase m-TOR (mammalian target of rapamycine), une enzyme nécessaire à la réponse cellulaire des lymphocytes à l'IL-2.

Compte tenu des variabilités individuelles de sa pharmacocinétique, un contrôle régulier de ces taux sanguins doit être réalisé. Les taux cibles de sirolimus® se situent généralement entre 5 et 15 mg/mL.

Ses principaux effets toxiques sont l'hyperlipidémie, une hématotoxicité (thrombocytopénie, anémie, leucopénie), un retard de la cicatrisation des plaies ainsi que des troubles cutané-muqueux (acné, aphtes).

L'avantage majeur du sirolimus réside dans le fait qu'à l'inverse des ICN, il est dépourvu d'effets néphrotoxiques et ne provoque pas d'HTA. Ces propriétés anti-prolifératives pourraient être utilisées pour prévenir la survenue de néoplasies [7].

2. L'évérolimus (certican®)

C'est un dérivé de la rapamune qui se différencie de cette dernière par une légère modification chimique. Cette modification a pour effet principal de réduire la longue demi-vie qui caractérise le sirolimus®. Même si sa pharmacocinétique est soumise à de moins forte variabilité, l'évérolimus présente les mêmes effets indésirables que le sirolimus® [8].

3. Stratégie d'immunosuppression en transplantation rénale

Actuellement, c'est l'association Tacrolimus/MMF ± corticoïdes qui représente le pivot immunosuppresseur dans la prise en charge du patient transplanté rénal. Cela dit, si cette association a permis de réduire considérablement la survenue de rejet aigu dans les trois mois post-greffe, une attention particulière est portée sur les complications engendrées par l'utilisation de ces agents immunosuppresseurs au long terme (néphrotoxicité,

risques cardiovasculaires, infections, intolérance au glucose etc..). Ainsi, afin de déterminer la combinaison d'immunosuppresseurs « idéale » aussi bien en terme d'efficacité qu'en terme de sécurité, de nombreuses études ont été menées évaluant l'impact de différentes stratégies d'association, de minimisation et/ou d'arrêt des différents agents immunosuppresseur actuellement disponible sur le marché.

Voici le résumé des différentes études menées et publiées au cours de ces dix dernières années. Globalement, l'efficacité du traitement était jugée par le taux d'incidence de rejet aigu prouvé par biopsie (RABP) et/ou par le taux de rejet aigu (RA) cortico-résistant ainsi que par la survie du greffon. Sa sécurité était jugée par l'estimation de la survie du patient et la survenue d'effets indésirables notamment les infections opportunistes bactériennes, fongiques ou virales, les troubles hématologiques, gastro-intestinaux, du métabolisme glucidique et lipidique ou encore l'apparition de tumeurs malignes (le plus souvent cutanées) ou le développement de lymphome.

- **La place des inhibiteurs de calcineurines**

Tacrolimus ou ciclosporine ?

Les anti-calcineurines, ciclosporine et tacrolimus, représentent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur chez le patient transplanté rénal. Même si ces deux molécules ont fait preuve d'une excellente efficacité, les études montrent de meilleurs résultats avec l'utilisation du tacrolimus.

C'est ce que montre une étude [9] randomisée menée sur une période de deux ans qui compare trois groupes : Tacrolimus/AZA versus Tacrolimus/MMF versus Ciclosporine/MMF. Dans cette étude, les taux de RABP à 1 an étaient de 17, 15 et 20 % respectivement. Les taux de rejets aigus résistants aux corticoïdes étaient plus faibles dans le groupe Tacrolimus/MMF (4%) versus 12% et 11% dans les deux autres groupes. Deux ans après la greffe [10], on constate que les patients appartenant aux groupes traités par tacrolimus ont une meilleure fonction rénale que ceux traités par ciclosporine. De plus, même si les trois associations sont efficaces et sécuritaires, le meilleur résultat est obtenu avec le régime Tacrolimus/MMF. En effet, cette combinaison s'avère particulièrement bénéfique pour les patients ayant développé un retard dans la reprise de fonction rénale post-greffe ou encore une nécrose tubulaire aigue. On observe ainsi chez ces patients une augmentation de 23% de la survie du greffon par rapport au groupe Ciclosporine/MMF.

Notons que la dose de MMF nécessaire pour obtenir une exposition similaire aux MPA (acide mycophénolique) est plus élevée dans le groupe ciclosporine par rapport au groupe tacrolimus.

Ceci a été constaté dans de nombreuses études pharmacocinétiques et notamment dans l'étude pharmacocinétique Symphony[11], où on observe que l'utilisation de la ciclosporine, aussi bien à faible dose qu'à dose standard, entraîne une baisse d'exposition du MPA et de sa fraction libre comparativement à l'utilisation de faible dose de tacrolimus ou de sirolimus.

Cette différence pharmacocinétique est expliquée dans l'étude Cremers et al [12] par l'effet inhibiteur du cycle entéro-hépatique qu'exerce la ciclosporine.

Dans le but de simplifier le schéma d'administration du tacrolimus et potentiellement d'améliorer l'observance au traitement, une forme à libération prolongée a été mise au point, il s'agit de l'Advagraf[®].

Une étude randomisée [13] en phase III compare l'utilisation de l'Advagraf[®] en prise unique à la forme classique du tacrolimus à la dose de 0,1 mg/kg/j répartie en deux prises ainsi que l'utilisation de la ciclosporine en microémulsion. Tous étaient en association avec du MMF, des corticoïdes et le basiliximab était utilisé en traitement d'induction.

Cette étude montre, qu'un an après la greffe, la forme LP a un profil d'efficacité comparable à la forme classique du tacrolimus et à la ciclosporine. Les moyennes d'estimation de survie du patient et du greffon à un an sont similaires entre les trois groupes. On note tout de même que l'incidence de RABP à 6 mois et 1 an était significativement plus faible dans le groupe Tacrolimus/MMF par rapport au groupe ciclosporine/MMF alors qu'aucune différence n'a été observée entre les groupes ciclosporine /MMF et Tacrolimus LP/MMF.

Comme pour l'étude précédente, on constate que la fonction rénale, était significativement meilleure dans les deux groupes sous tacrolimus par rapport au groupe ciclosporine.

D'un point de vue général, aucune différence statistique entre les trois groupes n'a été démontrée en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables, à l'exception du risque diabétogène qui s'avère être plus élevé dans le groupe tacrolimus forme classique par rapport au groupe ciclosporine. La survenue de diabète induit était évaluée par l'hyperglycémie, mais aussi par la nécessité de recourir aux antidiabétiques oraux et/ou à l'insuline pendant une durée supérieure ou égale à un mois.

Pour ce qui est de la pharmacocinétique, l'atteinte des taux cibles n'était pas modifiée lors de l'utilisation de la forme LP. L'exposition au tacrolimus était la même qu'avec la forme classique.

Notons également que comme pour l'étude précédente, l'association Tacrolimus/MMF nécessite l'administration d'une dose plus faible de MMF que l'association Ciclosporine/MMF.

Cette étude prouve ainsi l'efficacité et la sécurité d'emploi du tacrolimus aussi bien dans sa forme classique que dans sa forme LP. L'advagraf[®] peut par conséquent faire partie de l'arsenal thérapeutique dont nous disposons dans la prise en charge du patient greffé rénal. Selon ces résultats, le choix entre tacrolimus et ciclosporine se porterait plus en faveur du tacrolimus. Cela dit la ciclosporine reste une option plus favorable pour les patients qui présenteraient des troubles du métabolisme glucidique.

Minimisation ou substitution des anti-calcineurines ?

La place des anti-calcineurines dans la stratégie thérapeutique en transplantation rénale a été également confirmée par l'étude SYMPHONY [14,15] dont l'objectif était d'évaluer la possibilité de réduire leur néphrotoxicité en utilisant des doses plus faibles voire même en les substituant à un autre agent immunosuppresseur : le sirolimus.

Cette étude [14] prospective randomisée sur 1645 patients, compare ainsi quatre groupes :

- Ciclosporine dose standard/MMF/corticoïdes versus
- Ciclosporine faible dose/MMF/corticoïdes
- Tacrolimus faible dose/MMF/corticoïdes
- Sirolimus® faible dose /MMF/corticoïdes

Notons que la dose de MMF administrée était de 2 g/j pour les 4 groupes et que le traitement d'induction utilisé était le daclizumab.

Dans cette étude, on constate que la combinaison tacrolimus faible dose/MMF/corticoïdes est la plus bénéfique avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) plus élevé dans ce groupe (65.4 ml/min) par rapport aux trois autres groupes où la moyenne de DFG se situe entre 56.7 et 59.4 ml/min.

Le pourcentage de RABP est plus faible chez les patients sous tacrolimus faible dose (12.3%) que chez ceux recevant des doses standard de ciclosporine (25.8%), de ciclosporine faible dose (24.0%) ou encore de sirolimus faible dose (37.2%).

Les résultats concernant la survie du greffon diffèrent de façon significative entre les quatre groupes avec un meilleur taux pour le groupe

tacrolimus faible dose (94.2%) suivi du groupe ciclosporine faible dose avec 93.1%, puis du groupe ciclosporine dose standard et sirolimus faible dose qui ont le même pourcentage de survie du greffon avec 89.3%.

Ainsi, il ressort de cette étude que douze mois après la greffe, le régime tacrolimus faible dose/MMF/corticoïdes après induction de daclizumab s'avère être plus avantageux pour la fonction rénale, la survie du greffon et l'incidence de RABP chez le patient transplanté rénal que les associations contenant de la ciclosporine faible dose, de la ciclosporine en dose standard et du sirolimus faible dose.

Notons également que la survenue d'effets indésirables sévères était plus fréquente chez les patients appartenant aux groupes sirolimus faible dose (53.2%) par rapport aux trois autres groupes où le pourcentage se situe entre 43.4 et 44.3%. Cela dit, la proportion de patients ayant au moins eu un effet indésirable durant l'étude était la même dans chacun des groupes.

L'étude SYMPHONY [15] fut poursuivie deux ans de plus avec 958 patients. Dans la deuxième et troisième année post-transplantation, les résultats concernant la fonction rénale sont restés stables et les pourcentages de décès, de perte de greffe et de RABP étaient relativement faibles. Là encore, le groupe tacrolimus faible dose obtenait les meilleurs résultats mais avec des différences moins marquées donc moins significatives que celles observées à un an.

Cette étude est l'étude prospective la plus étendue dans le temps en transplantation rénale. Elle a permis de prouver la grande efficacité du régime

Tacrolimus faible dose/MMF/corticoïdes après induction de daclizumab, sans les effets négatifs communément rapportés sur la fonction rénale dans les associations utilisant les anti-calcineurines à doses standard.

- **Optimisation de la dose de MMF à associer au Tacrolimus**

Une étude [16] randomisée menée sur 232 patients a permis de déterminer la dose optimale de MMF lorsqu'il est associé à une faible dose de tacrolimus (0,2 mg/kg/j) et à des corticoïdes. Trois groupes ont donc été comparés : Tacrolimus/Corticoïde, Tacrolimus/corticoïdes/MMF à 1g/j et Tacrolimus/ corticoïdes/MMF à 2g/j. Six mois après transplantation, on observe que le pourcentage de RABP est plus faible pour les groupes recevant du MMF à 1g/j (24.9%) et à 2g/j (22.9%) que pour le groupe recevant du tacrolimus seul (48.5%).

A douze mois, les pourcentages de survie des patients étaient de 100% pour le groupe tacrolimus seul, 97.5% pour le groupe MMF à 1g/j et 97.2% pour le groupe MMF à 2g/j. Pour ce qui est de la survie du greffon, le groupe tacrolimus seul était à 90.2%, le groupe MMF à 1g/j 92.4% et à 2g/j 93.0%.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections urinaires, l'hypertension artérielle et les diarrhées. Les troubles hématologiques en particulier les leucopénies et les troubles gastro-intestinaux étaient plus fréquents dans les groupes de patients traités par MMF et particulièrement plus

élevés dans le groupe recevant 2g de MMF par jour. On notera d'ailleurs dans ce groupe une diminution importante des doses (40%).

Ainsi, l'association d'une faible dose de tacrolimus, de corticoïdes et de MMF à 1g/j nous offre un profil à la fois efficace et sécuritaire. Une plus forte dose de MMF (2g/j) entraîne une plus forte toxicité sans pour autant faire preuve d'une meilleure efficacité.

Ces résultats corroborent avec ceux obtenus lors d'une étude [17] similaire menée sur une plus longue durée et qui comparait deux régimes : Tacrolimus faible dose (0,2 mg/kg/j)/MMF 1g/j versus tacrolimus faible dose (0,2 mg/kg/j)/MMF 2g/j. Comme pour l'étude précédente, les pourcentages de survie du patient et du greffon deux ans après la greffe étaient significativement plus élevés dans le groupe MMF 1 g/j alors qu'aucune différence d'efficacité (évaluée par la survenue de RABP) n'avait été démontrée entre les deux groupes.

Nous savons qu'au cours de la période précoce après transplantation (moins de 40 jours post-greffe), les valeurs moyennes d'ASC et de C_{\max} du MPA sont respectivement d'environ 30% et 40% inférieures aux valeurs observées au cours de la période tardive après transplantation.

L'étude menée par Kiberd et al [18] évalue l'impact qu'aurait l'administration d'une dose de charge de MMF sur sa pharmacocinétique au cours de cette période précoce. Deux groupes de patients recevant soit du tacrolimus soit de la ciclosporine ont chacun été divisés en deux autres groupes recevant 1g ou 1.5 g de MMF deux fois par jour. L'exposition aux MPA était

mesurée à J3 et à J5 post-transplantation. Il n'y a aucune différence significative entre les valeurs d'ASC_[0-12] des patients recevant 3g de MMF par jour et ceux recevant 2g par jour dans le groupe de patients traités par ciclosporine (ASC_[0-12] 33.8 +/- 10.0 mg*h/L versus 30.1 +/- 9.7 mg*h/L respectivement). De plus, la moitié des patients des deux groupes ont une ASC_[0-12] < 30 m*h/L à J3 et J5 post-transplantation.

Par contre, l'exposition au MPA est significativement meilleure à J3 chez les patients recevant 3g de MMF par jour par rapport à ceux recevant 2g par jour dans le groupe traité par tacrolimus (ASC_[0-12] 43.1 +/- 9.0 mg*h/L versus 36.8 +/- 11.1 mg*h/L respectivement). Au 5ème jour, les valeurs d'ASC ne diffèrent pas entre les deux groupes de patients sous tacrolimus. De plus, on dénombre beaucoup moins de patients dont les valeurs d'ASC à J3 sont < 30 mg*h/L par rapport au groupe ciclosporine : 4.8% des patients recevant 3g par jour de MMF et 27.5% recevant 2 g sont en dessous de ce seuil.

Ainsi, l'administration d'une plus forte dose de MMF pendant la période très précoce suivant la transplantation permet une meilleure exposition au MPA et une atteinte plus rapide des taux cible chez les patients traités par tacrolimus mais pas chez les patients traités par ciclosporine.

Dans le but de réduire les complications gastro-intestinales dues à l'utilisation du MMF, une forme gastro-résistante (Myfortic®) a été développée. Ainsi, dans une étude [19] où la forme classique du MMF est remplacée par le mycophénolate sodique on remarque une baisse des symptômes gastro-intestinaux peu de temps après substitution. Cette étude

montre également que cette molécule a une bonne sécurité d'emploi car les taux d'effets indésirables rapportés étaient relativement faibles.

Dans une autre étude [20], on constate que l'utilisation de la forme gastro-résistante du mycophenolate permet d'obtenir un degré d'immunosuppression plus élevé qu'avec la forme classique du MMF. Ceci a été mis en évidence par la comparaison des mesures d'activité de l'inosine monophosphate déshydrogénase lors de l'utilisation de ces deux formes de MMF à des doses pourtant équivalentes.

- **L'association Tacrolimus/MMF facilite l'arrêt des corticoïdes**

Nous savons que l'usage des corticoïdes à long terme présente de nombreux effets indésirables notamment, l'hypercholestérolémie, l'hypertension et la tendance au diabète, qu'ils partagent avec les inhibiteurs de calcineurine. Ainsi, nombreuses ont été les études visant à évaluer la possibilité d'arrêter la corticothérapie sans augmenter le risque de rejet aigu.

L'étude prospective randomisée de Wlodarczyk et al [21], compare deux protocoles : Tacrolimus/MMF/corticoïdes versus tacrolimus/AZA/corticoïdes. Seuls les patients n'ayant pas fait de rejet aigu à trois mois et dont la valeur de créatinémie restait inférieure à 160 $\mu\text{mol/ml}$ ont été autorisés à arrêter les corticoïdes. Ce qui fut le cas de 56.4% des patients ayant participé à cette étude (n= 489).

Au vu des résultats, il s'avère que trois mois après la greffe, les 2 protocoles autorisent de façon sécuritaire l'arrêt des corticoïdes chez les patients à faible risque de rejet. Cela dit, l'association tacrolimus/MMF permettrait un arrêt facilité de la corticothérapie en comparaison à l'association tacrolimus/AZA. Ainsi, 60.5% des patients traités par MMF présentent tous les critères favorables à l'arrêt des corticoïdes versus 48.8% pour le groupe sous Azathioprine.

Notons également, que le groupe MMF offre une meilleure protection vis à vis du risque de rejet aigu avec un pourcentage de 18.1% de rejets versus 26% pour le groupe AZA, ainsi qu'une meilleure fonction rénale à trois mois.

Une autre étude [22] montre que l'utilisation de daclizumab et de MMF permet à la fois un arrêt précoce et facilité des corticoïdes ainsi que l'utilisation du tacrolimus à faible dose. Deux groupes ont été comparés :

- groupe I : Dose standard de tacrolimus/MMF/corticoïdes dose standard
- groupe II : Tacrolimus faible dose/MMF/corticoïdes faible dose puis arrêt à 5 mois + induction de daclizumab.

On remarque que l'incidence de RABP chez les patients du groupe II est moins importante que dans le groupe I (17.1% versus 41.4%). De plus, la fonction rénale était significativement meilleure dans le groupe II (59.6 versus 49 ml/min) de même pour la survie du patient et du greffon.

Les corticoïdes ont pu être arrêtés complètement sans augmenter le taux de rejet aigu à cinq mois chez 82.9% des patients du groupe II versus 21.9 % pour le groupe I.

D'autres études visant à évaluer les régimes d'épargne en corticoïdes ont été réalisées et apportent la preuve de leurs bénéfices. L'étude THOMAS [23] randomisée, d'une durée de six mois visant à minimiser la trithérapie immunosuppressive après la transplantation, a été menée dans 47 centres hospitaliers européens entre septembre 98 et décembre 2000. Trois groupes de patients ont été comparés, tous ont reçu une trithérapie standard durant les trois premiers mois de greffe avec du tacrolimus (taux cibles (5-15ng/ml), des corticoïdes (10mg/j) et du MMF à 1g/j.

Au 92^{ème} jour, les patients du groupe contrôle ont continué la trithérapie standard, le 2^{ème} groupe a arrêté les corticoïdes et le troisième, le MMF.

Notons que seuls les patients à faible risque de rejet ont participé à cette étude.

A trois mois, on remarque que l'incidence de RABP est plus élevée dans le groupe ayant arrêté les corticoïdes mais aucune différence significative entre les trois groupes n'est observée à six mois.

L'arrêt des corticoïdes représente un avantage pour le métabolisme lipidique. En effet, les taux de cholestérol total et de LDL cholestérol diminuent dans le groupe sans corticoïdes, alors qu'ils augmentent légèrement dans les deux autres groupes.

L'arrêt des corticoïdes a également des conséquences sur la pharmacocinétique des autres immunosuppresseurs. Il entraîne ainsi l'augmentation des taux sanguins de tacrolimus ce qui est responsable de l'augmentation de l'incidence d'infections virales à trois mois dans ce groupe.

De la même façon, une augmentation du MPA est observée et s'accompagne d'une augmentation de la fréquence de leucopénie, d'anémie et de diarrhées dans ce groupe. Ceci s'explique par le fait que la prednisolone est à la fois le substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp), et un puissant inducteur de ces deux systèmes impliqués dans la métabolisation du tacrolimus. Quant à son interaction avec le MMF, elle s'explique par le fort effet inducteur enzymatique des stéroïdes sur l'UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransférase), enzyme responsable de la glucuronidation du MPA (actif) en glucuronide MPA inactif (MPAG). La baisse et/ou l'arrêt de la corticothérapie risque par conséquent d'entraîner une sur-immunosuppression et donc la manifestation d'effets indésirables. C'est pourquoi une surveillance particulière des taux de tacrolimus et de MMF voire l'ajustement de leurs doses, s'avèrent nécessaires à cette période.

Enfin, cette étude a permis de conclure que l'arrêt des corticoïdes ou du MMF était possible trois mois après transplantation chez les patients considérés comme étant à faible risque de rejet.

L'étude CARMEN [24] randomisée sur 538 patients durant 6 mois qui comparait l'association tacrolimus/MMF après induction de daclizumab à la trithérapie standard tacrolimus/MMF/Corticoïde, montre également le bénéfice apporté par l'arrêt des corticoïdes à 6 mois. On observe ainsi une baisse significative de l'incidence de diabète induit dans le groupe sans corticoïdes ainsi qu'une diminution de la moyenne du taux de cholestérol total (- 0,19

mmol/L) alors que ce taux augmente (+0.19 mmol/mL) dans le groupe sous corticoïdes.

On observe également une baisse de la densité osseuse plus importante dans le groupe traité par corticoïdes.

Les résultats concernant l'efficacité du traitement sont similaires dans les deux groupes : aucune différence n'est notée en ce qui concerne la survenue de RABP ou encore de rejet cortico-résistant.

Enfin, l'étude ATLAS [25,26] compare également deux régimes sans corticoïdes à la trithérapie standard : l'association tacrolimus/MMF et le tacrolimus en monothérapie après induction de basiliximab.

A 6 mois, on conclut que les deux régimes sans corticoïdes sont équivalents en terme d'efficacité mais que le régime tacrolimus en monothérapie offre de meilleurs résultats en terme de sécurité, avec une incidence plus faible dans la survenue de trouble du métabolisme glucidique et lipidique mais également de diarrhées et de troubles hématologiques par rapport aux deux autres groupes.

Notons également que l'incidence de rejet aigu est très nettement supérieure dans les groupes sans corticoïdes tacrolimus/MMF et tacrolimus monothérapie par rapport au groupe contrôle avec respectivement 30.5% et 26.1% versus 8.2%. La survenue de rejet aigu cortico-résistant est par contre similaire dans les trois groupes.

Cela dit, les résultats de l'étude à un an ne montrent plus de différence d'incidence de rejet aigu entre les 3 groupes.

Le groupe tacrolimus monothérapie reste toujours à 12 mois l'option apportant une meilleure protection vis-à-vis des facteurs de risques cardiovasculaires.

Chapitre 2 : le tacrolimus

1. Molécule

Le tacrolimus (prograf®), également appelé FK 506 ou Fujimycine, appartient à la famille des macrolides. Il a été isolé à partir de cultures de *Streptomyces tsukubaensis* en 1984.

Il possède une structure cyclique. Sa formule chimique est $C_{44}H_{69}NO_{12}$, H_2O et sa masse molaire moléculaire est de 804 daltons. C'est une molécule lipophile, très soluble dans le méthanol, le chloroforme, et l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane.

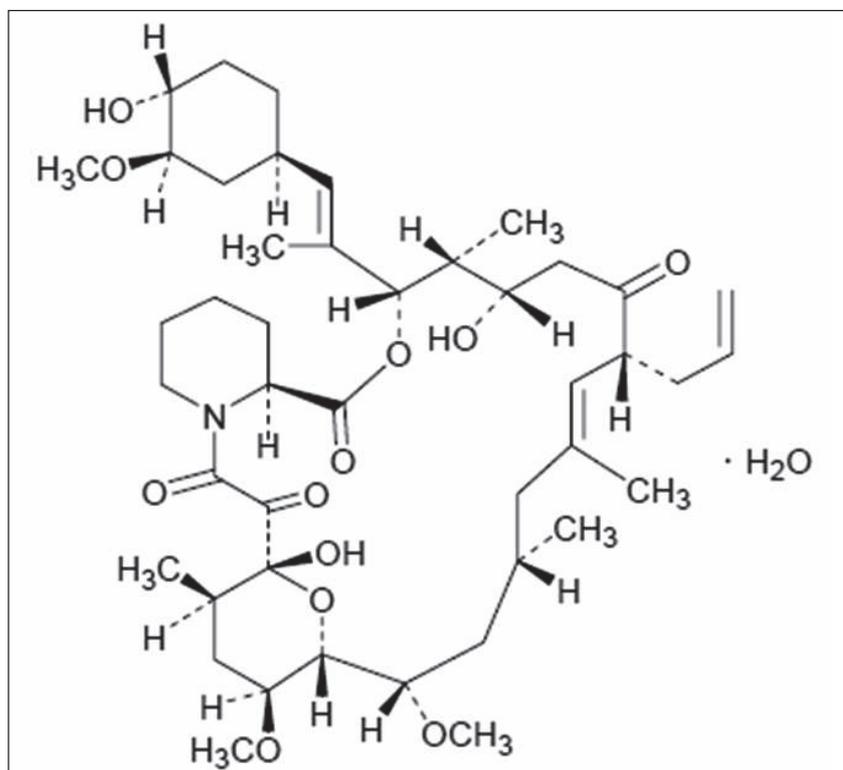


Figure 2 : le tacrolimus (d'après <http://fr.wikipedia.org/wiki/Tacrolimus>)

2. Mécanisme d'action

Le tacrolimus est un anti-calcineurine dont l'activité est 100 fois plus importante que celle de la ciclosporine.

Il se lie à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires appelés immunophilines, et plus particulièrement à la protéine FK-binding protein 12 (FKBP 12). La formation de ce complexe aboutit à l'inhibition de la calcineurine-phosphatase, tout comme l'action de la ciclosporine. Ceci interfère avec la production des cytokines IL-2, IL-3, IL-4 et interféron gamma, provoquant l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T.

3. Données pharmacocinétiques

3.1. Absorption

La biodisponibilité du tacrolimus est relativement faible et est comprise en moyenne entre 20 et 25%. Certaines études mettent en évidence une forte variabilité de cette biodisponibilité allant de 6 à 43% selon les patients [27].

Son absorption se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. Elle est rapide mais incomplète et très variable [28]. Sa vitesse et son taux d'absorption peuvent considérablement être diminués par la présence d'aliments, notamment par la présence d'un repas riche en graisse [29]. Un effet de premier passage hépatique est observé mais et encore mal connu aujourd'hui.

Après absorption, les concentrations sanguines maximales du tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environs.

3.2. Distribution

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98,8%), principalement à l'alpha-glycoprotéine acide et à l'albumine. Sa fixation aux érythrocytes est également très importante. Il en résulte une concentration intra-érythrocytaire environ 20 fois supérieure aux concentrations plasmatiques.

Le tacrolimus se caractérise également par un volume de distribution élevé d'environ 1300 litres à l'état d'équilibre. Il est ainsi largement distribué dans tout l'organisme. Généralement, l'état d'équilibre est atteint 2 à 3 jours après une dose de 0,15 mg/kg administré 2 fois par jour [30].

3.3. Métabolisation

Le tacrolimus est principalement métabolisé par le foie par l'intermédiaire du CYP P450 3A4. Un métabolisme gastro-intestinal est également observé ; le CYP P450 3A4 étant présent dans la paroi intestinale.

Son métabolite principal est le 13-déméthyl-tacrolimus. Globalement, ses métabolites semblent avoir une activité immunosuppressive très faible voire nulle [31].

3.4. Elimination

Le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire : seulement 1% du tacrolimus est retrouvée sous forme inchangée dans les urines et les fèces. 2% de son élimination se fait par voie rénale, par conséquent aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale [32].

3.5. Interactions médicamenteuses

Du fait de ces caractéristiques pharmacocinétiques, le tacrolimus présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Seuls les principaux mécanismes de ce type d'interaction seront développés ici.

Ainsi, l'utilisation concomitante du tacrolimus et de médicaments ou de produits à base de plantes possédant des propriétés inhibitrices du CYP P450 3A4 peut provoquer une augmentation de la concentration sanguine de tacrolimus exposant le patient à sa toxicité. A l'inverse, l'utilisation de substances ayant des propriétés inductrices enzymatiques entraînerait une augmentation de son métabolisme et exposerait le patient à une sous immunosuppression donc à un risque de rejet de greffe.

Notons que l'effet inhibiteur enzymatique est immédiat alors que l'effet inducteur enzymatique, qui nécessite une synthèse protéique, peut mettre jusqu'à 2 à 3 semaines pour s'installer totalement et peut prendre un laps de temps du même ordre pour disparaître après l'arrêt du traitement.

(Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP P450 3A4 sont listés dans l'annexe 1).

Le tacrolimus est également le substrat de la glycoprotéine P (P-gp) [33], protéine localisée au niveau des entérocytes et responsable de l'efflux de nombreux xénobiotiques. Les médicaments interagissant avec cette protéine peuvent également influencer sa pharmacocinétique en modifiant sa biodisponibilité.

Le tacrolimus ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques, les médicaments ayant une forte affinité pour celles-ci peuvent également perturber sa pharmacocinétique. Cette situation concerne notamment les anti-coagulants, les anti-diabétiques oraux et les sulfamides.

4. Pharmacogénétique

La pharmacogénétique est une division de la pharmacologie qui étudie l'influence d'un génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux.

En ce qui concerne le tacrolimus, il est maintenant admis que le polymorphisme du gène du cytochrome P450 3A5 (CYP 3A5) joue un rôle important dans la variabilité pharmacocinétique interindividuelle du tacrolimus. En effet, plusieurs études [34-36] montrent que seuls les individus avec au moins un allèle CYP 3A5*1 exprime la protéine CYP3A5 qui représente alors 50% du contenu total en CYP3A [37]. Les porteurs de l'allèle

CYP 3A5*3 ont une variabilité de séquences qui crée un codon stop prématuré donnant une protéine tronquée, inactive. Ainsi, les patients homozygotes exprimant le génotype CYP 3A5*1/*1 et les patients hétérozygotes ayant le génotype 3A5*1/*3 nécessitent des doses de tacrolimus plus élevées (0,30 mg/kg/jour) que les patients non expresseurs CYP 3A5*3/*3 (0,15 mg/kg/jour) [38].

Ces données permettent une individualisation prédictive des posologies initiales à utiliser après la transplantation, mais leurs intérêts en clinique restent encore à démontrer [39].

5. Monitoring

Le monitoring (surveillance) thérapeutique d'un médicament consiste en l'individualisation de la posologie sur la base de sa concentration sanguine. Plusieurs éléments font du tacrolimus un bon candidat au suivi thérapeutique pharmacologique (STP) :

- son statut de médicament à marge thérapeutique étroite.
- la forte variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique qui s'explique notamment par les fluctuations importantes de sa biodisponibilité et par sa métabolisation par le CYP P450 3A4 qui en fait la cible de nombreuses interactions.

Le dosage du tacrolimus est fondé sur la concentration résiduelle (C_0) (avant la prise du matin). Même si certaines études ont montré que le STP fondé sur la mesure de l'aire sous la courbe permettait un meilleur contrôle de l'exposition

au tacrolimus, les nombreux prélèvements nécessaires à la réalisation de ce dosage compromettent son utilisation dans la pratique courante [40]. Cela dit, plusieurs études montrent l'existence d'une bonne corrélation entre la C_0 et la survenue d'effets indésirables pour des concentrations élevées de tacrolimus [41].

Alors que le dosage de la plupart des médicaments se réalise à partir du plasma, le dosage du tacrolimus se réalise sur sang total du fait de sa forte concentration intra érythrocytaire. La technique de dosage la plus utilisée est la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse. [42]

D'un point de vue général, les taux cibles de tacrolimus se situent entre 10 à 15 ng/mL au cours des 3 mois post-greffe, au-delà de ces 3 mois ils se situent entre 5 et 15 ng/mL. Des signes de toxicité sévère sont observés pour des taux sanguins $> 15\text{ng/mL}$ [43].

Cependant, la valeur des taux cibles est à adapter en fonction des caractéristiques des patients.

6. Effets indésirables

Comme pour tous les immunosuppresseurs, la prise de tacrolimus expose les patients à un risque plus élevé de maladies d'origines infectieuses. Nous nous intéresserons ici aux effets indésirables spécifiques au tacrolimus.

La néphrotoxicité représente l'effet indésirable majeur (par sa gravité) du tacrolimus. Elle se caractérise par des altérations fonctionnelles réversibles

liées à une vasoconstriction des artéioles afférentes des glomérules. Cependant, des lésions chroniques, irréversibles du parenchyme rénal, peuvent être observées. Ces lésions sont histologiquement caractérisées par une hyalinose artériolaire et une fibrose interstitielle. Notons que la survenue d'une néphrotoxicité est un facteur de mauvais pronostic pour la survie du greffon [44].

La survenue d'une neurotoxicité représente l'effet indésirable le plus fréquent. Elle se manifeste principalement par des maux de têtes (31 à 64%), des tremblements (44 à 56%), des paresthésies (15 à 40%) et des insomnies (29 à 69%) [45].

Le risque diabétogène du tacrolimus est plus élevé que celui de la ciclosporine. La survenue d'un diabète de novo se définit comme la nécessité d'administrer de l'insuline et/ou de suivre un traitement par antidiabétiques oraux pendant au moins 1 mois. Notons qu'environ 50% des patients présentant un diabète de novo requièrent toujours un traitement à 1 an, ce qui laisse présumer du caractère irréversible de cette complication [46].

La prise de tacrolimus peut également provoquer l'apparition d'une HTA ou encore d'une hyperlipidémie, mais ces événements sont plus fréquents chez les patients sous ciclosporine. Notons que la conversion au tacrolimus des patients ayant présenté une hypercholestérolémie sous ciclosporine permet très souvent de corriger ce trouble [47].

Des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une hépatotoxicité sont également rapportés [48,49].

Au niveau des inconvénients cosmétiques, des problèmes d'alopecie peuvent survenir.

Notons que tous ces effets indésirables sont dose-dépendants.

PARTIE 2 : SUIVI THERAPEUTIQUE DU TACROLIMUS DURANT LES TROIS MOIS POST- GREFFE. ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA COHORTE DES ALLOGREFFES RENALES 2010 et 2011 AU CHU DE GRENOBLE.

Chapitre 1 : Matériels et méthodes

1. Patients

Cette étude rétrospective a été menée sur 100 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale au CHU de Grenoble entre janvier 2010 et avril 2011.

Les patients ayant pour traitement d'entretien l'association tacrolimus / MMF /corticoïdes, et dont le traitement d'induction était réalisé soit par injection de thymoglobulines de lapin (ATG), soit par injection d'anticorps anti-CD25 (simulect®), ont été inclus dans l'étude. Ces patients étaient suivis durant les trois mois qui suivaient la date de la transplantation. Ceux ayant perdu leurs greffons au cours des trois mois post-greffe, ainsi que ceux dont le suivi était inférieur à trois mois au moment du recueil des données, ont été exclus.

2. Méthodes

Les données sociodémographiques, morphométriques, cliniques et biologiques ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients. Les informations contenues dans le dossier pré-greffe et concernant les antécédents hépatiques, les facteurs de risques cardiovasculaires

(diabète, dyslipidémie, HTA), ainsi que le profil immunologique et génotypique du patient ont été colligées.

Ainsi, sur le plan immunologique, on distinguait les patients présentant un faible risque de rejet de greffe, des patients à hauts risques. Ces derniers étaient caractérisés par la présence d'anticorps anti-HLA acquis avant la greffe soit après une transfusion, soit après une grossesse, soit après une greffe antérieure.

Au niveau génétique, l'intérêt se portait sur le polymorphisme du gène du cytochrome P450 3A5, enzyme impliquée dans le métabolisme du tacrolimus. Les patients expresseurs de ce gène sont porteurs de l'allèle *1 et sont notés CYP 3A5 *1/*1 pour les homozygotes et CYP 3A5 *1/*3 pour les hétérozygotes. Ils se distinguent des patients non-expresssurs (CYP 3A5 *3/*3) par une plus forte métabolisation du tacrolimus.

Sur le plan biologique, les valeurs de créatinémie ont été relevées à la sortie d'hospitalisation du patient (Js) soit environ au 7^{ème} jour (J7), à J15, M1, M2 et à M3. Les taux d'hématocrite ont également été relevés à ces dates.

Notons que lorsque la durée d'hospitalisation du patient était prolongée, généralement suite à des complications, la valeur de créatinémie relevée était celle correspondant à J7.

Les données concernant la survenue d'un retard de reprise de fonction du greffon ont également été recueillies. Celui-ci se traduit par la nécessité de réaliser une ou plusieurs séances d'hémodialyse au cours de la première semaine suivant la transplantation.

La survenue d'effets indésirables a été listée de façon ouverte en croisant les informations contenues dans l'observation médicale avec celles contenues dans les courriers des médecins extérieurs au service de néphrologie.

Un intérêt particulier se portait sur la survenue d'un événement de rejet aigu et/ou de néphrotoxicité. La néphrotoxicité était définie par une augmentation de plus de 25% de la créatinémie après mise en évidence d'un taux sanguin toxique de tacrolimus (taux \geq 15 ng/mL). La survenue d'un épisode de rejet aigu était histologiquement prouvée par biopsie. Une biopsie était réalisée de façon systématique à M3 chez tous les patients.

- Concernant les traitements associés au tacrolimus

Les informations relatives aux traitements associés au tacrolimus ont été obtenues à partir de l'analyse de l'historique médicamenteux des patients contenu dans le dossier électronique (Cristalnet). Ces informations ont également été croisées avec les données contenues dans les courriers des autres intervenants. Au cours des trois mois de suivi, toutes les modifications de traitements connus pour interagir avec le tacrolimus ont été comptabilisées. Ces modifications de traitements correspondaient à l'introduction, l'arrêt et /ou le changement de posologie des médicaments.

De la même manière, toutes modifications de médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 ont été comptabilisées.

Les médicaments connus pour interagir avec le tacrolimus ont été identifiés en se référant aux indications présentes dans sa monographie [50]. De plus, les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 ainsi que les médicaments métabolisés par ce cytochrome ont été identifiés à l'aide de la table présentée en annexe 1.

- Concernant le tacrolimus et sa surveillance

La date d'introduction du tacrolimus différait selon le traitement d'induction utilisé. Ainsi, chez les patients traités par ATG, le traitement par tacrolimus était initié à J4, chez ceux traités par des anticorps anti-CD25, il était introduit dès J1. Les taux sanguins de tacrolimus, la posologie ayant permis de les atteindre, ainsi que les dates de rendu biologique ont été colligées.

Lorsque les patients étaient hospitalisés, les dosages de tacrolimus étaient réalisés au laboratoire de pharmacologie du CHU de Grenoble par la méthode de chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse. En dehors des hospitalisations, ils étaient réalisés dans un laboratoire privé.

Estimation du délai d'atteinte des taux cibles au cours du 1^{er} mois

Le délai d'atteinte des taux cibles a été déterminé à partir de la date d'introduction du tacrolimus jusqu'à la date qui correspondait au premier taux

sanguin compris dans la fourchette des taux cibles. Il est exprimé en jours. Le nombre de changement de dose ayant permis l'atteinte des taux cibles a également été dénombré. Ces critères ont permis de séparer les patients en deux groupes. On considère ainsi, que les patients ayant un délai d'atteinte des taux cibles inférieur ou égal à 4 jours sont des patients faciles à équilibrer, et que ceux ayant un délai d'atteinte supérieur à 4 jours sont difficiles à équilibrer. De plus, si le nombre de changement de dose ayant permis l'atteinte des taux cibles était $>$ à 1, le patient était considéré comme difficile à équilibrer. Dans cette étude, tous les patients chez qui le délai d'atteinte des taux cibles était supérieur à 4 jours avait également un nombre de changement de dose $>$ à 1.

Estimation du maintien d'équilibre

Le maintien d'équilibre des taux sanguins dans la fourchette thérapeutique a été défini selon la variabilité des valeurs en dehors des taux cibles. Seules les variations ayant eu lieu après la date qui correspondait à l'atteinte des taux cibles ont été prises en compte. Ainsi, on considère que les patients chez qui l'on observe une forte variabilité des taux sanguins, en dehors des taux cibles, sont des patients chez qui le maintien d'équilibre n'est pas obtenu. A l'inverse, les patients présentant peu ou pas de variation des taux sanguins étaient considérés comme ayant atteint un maintien d'équilibre. Une

estimation du maintien d'équilibre a donc été réalisée pour chaque patient et cela pour chaque mois.

Etaient considérés comme des patients ayant une forte variabilité des taux sanguins :

- les patients chez qui une adaptation de la posologie avait dû être réalisée suite à la présence d'une valeur n'appartenant pas à la fourchette thérapeutique ; Les changements de doses réalisés pour permettre l'atteinte des taux cibles n'étaient pas pris en compte.
- les patients ayant au moins 2 taux successifs en dehors de la fourchette thérapeutique

Notons que les valeurs des taux cibles diffèrent selon les caractéristiques des patients. Ainsi, la valeur des taux cibles utilisée pour l'ensemble des estimations, était celle spécifiée par le médecin dans les dossiers des patients. Si aucune fourchette n'était clairement indiquée par le médecin, la valeur des taux cibles prise en compte était celle indiquée dans le protocole utilisé dans le service de néphrologie. C'est-à-dire entre 10 et 15 ng/mL pour les patients à hauts risques et entre 8 et 12 ng/mL pour ceux à faible risque pour le 1^{er} mois. Pour le 2^{ème} et le 3^{ème} mois entre 5 et 10 ng/mL pour ces 2 catégories de patients.

L'ensemble des informations concernant le tacrolimus et sa surveillance pharmacologique provient du croisement de trois sources de données : l'historique médicamenteux des patients (dossier électronique), les

informations contenues dans l'observation médicale et celles contenues dans le courrier des intervenants.

3. Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel SAS.

3.1. Statistiques descriptives

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, accompagnée des extrêmes. La médiane est donnée si la distribution de la variable ne suit pas une loi de Gauss, c'est-à-dire si sa valeur est trop éloignée de la valeur de la moyenne.

La description des variables qualitatives est résumée en nombre de patients et/ou pourcentage.

3.2. Statistiques analytiques

Pour comparer les variables catégorielles, des tests du Khi deux ont été utilisés. Un test exact de Fisher a également été réalisé lorsque la valeur d'au moins un effectif théorique était inférieure à 5.

Pour la comparaison de deux variables quantitatives, des tests non paramétriques de Wilcoxon ont été réalisés car la distribution des variables ne suivait pas une loi normale. Un test paramétrique de Student a été utilisé pour

l'analyse de la variable « poids » car sa distribution suivait bien une loi de Gauss.

3.3. Seuil statistique

Il existe une différence significative entre deux variables pour toute p value inférieure ou égale à 0,05.

Chapitre 2 : Résultats

1. Description de la population

Les dossiers de 100 patients transplantés au CHU de Grenoble entre janvier 2010 et avril 2011 ont été étudiés.

1.1. Caractéristiques socio-démographiques et morphométriques

- Age

La moyenne d'âge au moment de la greffe est de $53,3 \pm 3$ ans avec des extrêmes variant de 15 à 79 ans.

- Sexe

La population se répartit en 58 hommes et 42 femmes. Le sex-ratio (1,38) est donc en faveur des hommes.

- Poids et Indice de Masse Corporel (IMC)

Le poids moyen des patients inclus dans cette étude est de $69,9 \pm 2,9$ kg avec des extrêmes variant de 42,9 à 110 kg.

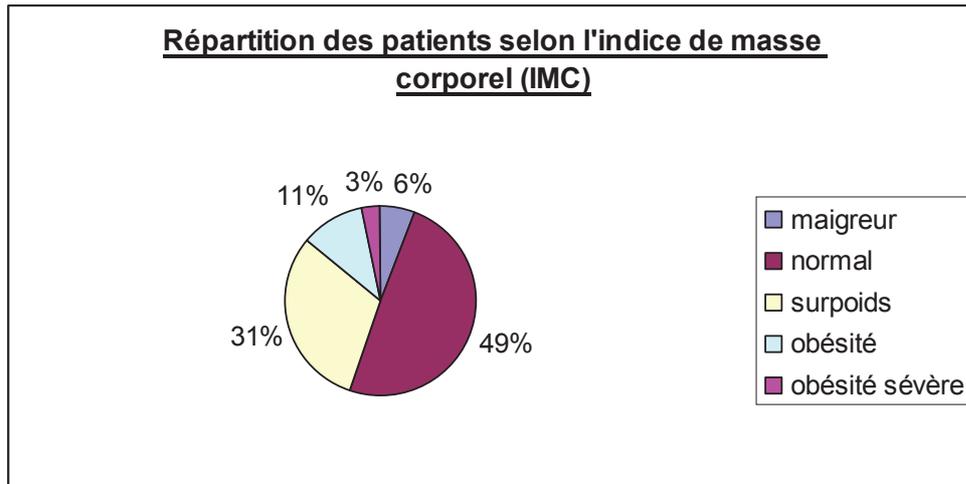


Figure 3 : Répartition des patients selon l'IMC

- Origine

91 patients sont d'origine caucasienne, 8 d'origine africaine et 1 d'origine asiatique.

- Catégorie socioprofessionnelle

Tableau 1 : Répartition des patients selon la catégorie socio- professionnelle

	CATEGORIE SOCIO- PROFESSIONNELLE
Retraités	19
Artisans	16
Professions intermédiaires	16
Employés	16
Ouvriers	14
Inactifs	8
Autres	3
Cadres	3
Etudiants	2
Agriculteur	1
Non renseigné	2

1.2. Caractéristiques cliniques et biologiques

1.2.1. Avant la greffe

- Antécédents hépatiques

10 patients (10%) présentent des antécédents hépatiques, parmi eux on dénombre :

- 2 patients atteints par le virus de l'hépatite B (VHB) dont 1 avec une activité minimale
- 5 patients ayant une hépatite C (VHC) traitée et non active
- 1 patient souffrant d'hépatosidérose
- 1 patient ayant subi une transplantation hépatique dans un contexte d'oxalose primitive de type I
- 1 patient ayant des antécédents d'hépatites aiguës

- Facteurs de risques cardiovasculaires

- 16 patients (16%) sont atteints de diabète.
- 64 patients (64 %) sont traités pour une hypertension artérielle.
- 35 patients (35%) présentent des antécédents de dyslipidémies

- Profil immunologique

Les patients ayant une immunisation préalable à la greffe ont un risque plus élevé de rejet. La recherche d'anticorps anti-HLA réalisée en pré greffe permet d'identifier ces patients. Dans cette étude, les anticorps anti-HLA ont été

déTECTÉS chez 27 patients. Les 72 patients non immunisés sont donc à faible risque immunologique. Cette donnée n'a pas été retrouvée chez un patient.

- Pharmacogénétique

Le tacrolimus est principalement métabolisé par le CYP P450 3A4/A5 au niveau hépatique. La réalisation du génotypage du CYP P450 3A5 permet de classer les patients selon le niveau de métabolisme : les individus exprimant au moins un allèle CYP P450 3A5 *1 ont un niveau d'activité plus élevé que ceux ne l'exprimant pas (CYP P3A5 *3/*3).

Voici la répartition des patients selon leur génotype dans cette étude :

- Patients homozygotes CYP P3A5 *1/*1 : 2 patients (2%)
- Patients hétérozygotes CYP P3A5 *1/*3 : 19 patients (19%)
- Patients non expresseurs CYP P3A5 *3/*3 : 78 patients (78%)

Cette donnée est manquante chez un patient.

Notons que les patients porteurs de l'allèle *1 représente 75% de la population d'origine africaine et 14,3% des patients d'origine caucasienne.

1.2.2. Après la greffe

- Retard de reprise de fonction de greffon

Il a été nécessaire de réaliser au moins une séance d'hémodialyse au cours de la première semaine suivant la date de la transplantation chez 17 patients (17%).

- Créatinémie

Les valeurs de créatinémies ont été recueillies à différentes dates. Le tableau ci-dessous résume la moyenne de ces valeurs pour l'ensemble des patients suivis dans cette étude.

Tableau 2 : Valeurs de la moyenne de créatinémie au cours des 3 mois de suivis

	Moyenne ($\mu\text{mol/L}$)	Médiane ($\mu\text{mol/L}$)	Minimum ($\mu\text{mol/L}$)	Maximum ($\mu\text{mol/L}$)	Données manquantes
Créatinémie à Js	239,4 \pm 41,5	161	55	1053	5
Créatinémie à J15	197,1 \pm 25,5	152,5	49	698	2
Créatinémie à M1	159,8 \pm 16,6	139	53	504	1
Créatinémie à M2	131,3 \pm 12	119	53	491	3
Créatinémie à M3	133,4 \pm 10,5	126	60	419	1

- Bilan hépatique

Au cours du 1^{er} mois, 10 patients étaient concernés par des troubles hépatiques :

- 4 cas de cholestases dont 1 cas très sévère en post-greffe immédiat et 1 cas dont l'origine iatrogène (bactrim®) a été fortement suspectée.
- 2 cas de cytolyses hépatiques : 1 cas expliqué par une légère réactivation du VHC et 1 cas d'origine iatrogène (normalisation du bilan après arrêt de l'inhibiteur de pompe à protons IPP).
- 3 cas d'hépatites mixtes (cytolyse et cholestase) dont 1 cas de cytolyse minime et de cholestase anictérique dont l'origine suspectée était soit

iatrogène (statine) soit expliquée par le contexte de décompensation cardiaque post-opératoire du patient.

- 1 cas ayant présenté une légère perturbation des enzymes transaminases et dont le bilan s'est rapidement normalisé.

Au cours du second mois aucun patient n'a présenté de troubles hépatiques.

Au cours du 3^{ème} mois, 1 patient a eu une hépatite mixte (cytolyse + cholestase) probablement d'origine lithiasique.

- Troubles digestifs

Au cours des 3 mois post-greffe, plusieurs troubles digestifs ont été constatés chez les patients. Une liste ouverte des complications a été réalisée. Seules les données concernant la survenue de diarrhées et/ou de vomissements ont été prises en compte dans l'analyse des facteurs susceptibles d'influencer la pharmacocinétique du tacrolimus. Voici le détail des événements digestifs observés.

Au cours du 1^{er} mois on compte :

- 13 cas de diarrhées dont 1 cas de diarrhées très sévères et 1 cas de diarrhées accompagnées de vomissements
- 8 cas de constipation
- 2 cas d'alternance d'épisode de diarrhées et de constipations
- 3 cas d'occlusion intestinal dont 1 cas post-opératoire
- 6 cas de nausée/vomissement
- 7 cas de reflux gastro-oesophagien

Au cours du 2^{ème} mois :

- 14 cas de diarrhées dont 1 cas sévère
- 4 cas de constipation
- 1 cas d'alternance d'épisodes de diarrhées et de constipations
- 2 cas de diarrhée/vomissement
- 2 cas de nausée/vomissement
- 2 cas de reflux gastro-oesophagien
- 1 cas de gastrite

Au cours du 3^{ème} mois :

- 9 cas de diarrhées
- 3 cas de constipations
- 3 cas de nausée/vomissement

- Taux d'hématocrite

Cette variable n'a pas pu être analysée du fait d'un nombre trop important de données manquantes.

1.2.3. Traitement

- Traitement d'induction

Les ATG ont été utilisées en traitement d'induction chez 76 patients (76%), et le basiliximab (anticorps anti-CD25) a été utilisé chez 24 patients (24%).

Notons que 12 patients (15,8 %) ont présentés des effets indésirables suite à l'administration d'ATG. Un arrêt précoce (avant J5) a du être réalisé chez 2 patients (2,6%). Chez l'un, suite à l'apparition d'une leucopénie sévère, chez l'autre, suite à la survenue d'une hyperthermie. Une baisse de la dose d'ATG a été effectuée chez 6 patients (7,9%) comprenant 2 cas de thrombopénie et 4 cas de leucopénie. Pour les 4 autres patients (5,3%) ayant présenté des complications aucune modification du traitement par ATG n'a été réalisée, voici le détail de ces cas :

- 1 cas d'intolérance aux ATG se traduisant par une asthénie, de la fièvre et des paresthésies
- 1 cas subfébrile
- 1 cas de légère leucopénie à J3
- Et 1 cas de leucopénie/thrombopénie sévère survenue à J5 (notons que le protocole prévoit l'arrêt des ATG à J5)

- Traitement d'entretien

Tous les patients inclus dans l'étude étaient traités par l'association tacrolimus/mycophénolate mofétil/corticoïdes au cours des 3 mois de suivi.

Cela dit, la corticothérapie était interrompue (comme spécifié dans le protocole) après la dose administrée à J3 si le patient était diabétique ou s'il présentait un risque de le devenir, c'est-à-dire 2 des critères suivant :

- hyperglycémie à jeun
- Age > 60 ans

- IMC > 25
- VHC
- Antécédents personnels ou familiaux de diabète

L'arrêt des corticoïdes concernait 17 patients (17 %) dans cette étude. Il a été réalisé à J9 chez 2 patients ayant présenté des hyperglycémies et n'ayant aucun antécédent. Ces hyperglycémies étaient cortico-induites : l'évolution fut favorable après l'arrêt des corticoïdes.

En ce qui concerne le MMF, une interruption du traitement a été constatée chez 16 patients (16%). Pour 2 patients cet arrêt a été définitif et le MMF (cellcept®) fut remplacé :

- par une forme à libération prolongée (Myfortic®), chez une patiente présentant des diarrhées sévères ayant entraîné une déshydratation importante.
- par un autre agent anti-prolifératif, l'imurel® (azathioprine), chez une patiente présentant des diarrhées fréquentes et sévères ainsi que des nausées, des vomissements et des RGO.

Pour les autres patients on constatait :

- 6 arrêts pour troubles digestifs ; pour 2 patients ces troubles étaient en réalité dus à une primo-infection par CMV
- 5 arrêts pour des troubles hématologiques, majoritairement pour des leucopénies isolées ; pour un patient cet arrêt a été réalisé dans un contexte de leucopénie/thrombopénie sévère suite à un sepsis.

- 3 arrêts chez des patients ayant à la fois des troubles digestifs et hématologiques.

- Type d'IPP utilisé

Les patients transplantés bénéficiaient également d'un traitement protecteur gastrique : soit de l'ésoméprazole, soit du pantoprazole. Tous deux sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4, tout comme le tacrolimus.

Pendant le 1^{er} mois : 75 patients (75%) étaient sous pantoprazole et 15 (15%) sous ésoméprazole, 2 (2%) n'avait pas d'IPP. Un changement entre les 2 molécules a été effectué chez 7 patients (7%).

Pendant le 2^{ème} mois : 71 patients (71%) étaient sous pantoprazole et 21 (21%) sous ésoméprazole, 3 (3%) n'avait pas d'IPP. Le traitement a été arrêté chez 4 patients (4%) au cours de ce 2^{ème} mois.

Pendant le 3^{ème} mois : 71 patients (71%) étaient sous pantoprazole et 21 (21%) sous ésoméprazole, 7 (7%) n'avait pas d'IPP.

Ces données étaient manquantes pour un patient.

2. Etude sur le suivi thérapeutique du tacrolimus

2.1. Délai d'atteinte des taux cibles

Au cours du 1^{er} mois, l'atteinte des taux cibles de tacrolimus a été obtenue facilement chez 38 patients (38%) avec une moyenne de délai d'atteinte de $2,9 \pm 0,3$ jours et des extrêmes variant de 1 à 4 jours. Chez les 62 patients (62%)

difficiles à équilibrer, cette moyenne était de $9,6 \pm 1,4$ jours avec des extrêmes variant de 5 à 30 jours.

- **Nombre de changement de dose nécessaire à l'atteinte des taux cibles**

Le nombre de changement de dose variait de 0 à 6 dans le groupe de patients difficiles à équilibrer. Ce nombre était ≤ 1 chez les patients faciles à équilibrer (critère de classement dans ce groupe).

- **Dose de tacrolimus ayant permis l'atteinte des taux cibles**

Chez les patients faciles à équilibrer, la dose moyenne nécessaire à l'atteinte des taux cibles était de $6,6 \pm 0,6$ mg par 24 heures avec un minimum de 4 mg et un maximum de 11 mg.

Chez les patients difficiles à équilibrer, la dose moyenne était de $8,5 \pm 1,0$ mg par 24 heures avec un minimum de 1 mg et un maximum de 20 mg.

La dose nécessaire à l'atteinte des taux cibles est significativement plus élevée dans le groupe de patients difficile à équilibrer ($p = 0,007$).

- Dose de tacrolimus ayant permis l'atteinte des taux cibles selon le génotype du CYP P450 3A5 des patients

- CYP P3A5 *1/*1 (n= 2) : 17,0 mg avec un minimum de 14mg et un maximum de 20mg.

- CYP P3A5 *1/*3 (n=19) : $10,8 \pm 2,1$ mg et extrêmes variant de 4 à 20 mg.

- CYP P3A5 *3/*3 (n=78) : $6,8 \pm 0,5$ mg et extrêmes variant de 1 à 14 mg.

Il existe une différence significative entre les moyennes des doses permettant l'atteinte des taux cibles selon le génotype des patients ($p < 0,0001$).

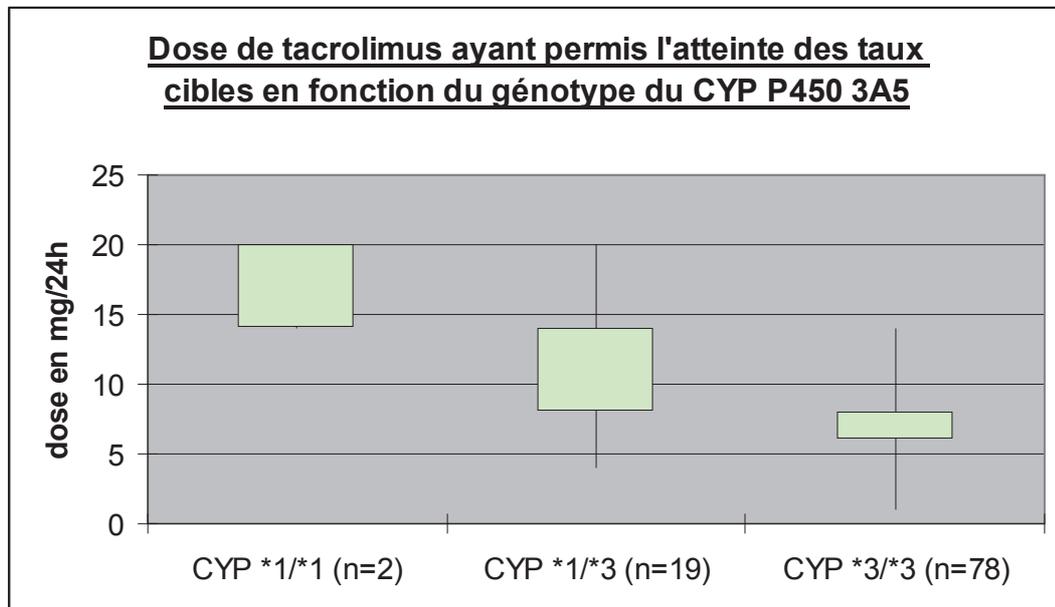


Figure 4 : Dose de tacrolimus ayant permis l'atteinte des taux cibles en fonction du CYP P450 3A5 des patients

- Analyse des paramètres susceptibles d'influencer l'atteinte des taux cibles

On réalise une analyse univariée pour comparer le groupe « facile à équilibrer » chez qui l'atteinte des taux cibles a été rapide, au groupe « difficile à équilibrer » chez qui le délai d'atteinte des taux cibles a été plus long.

a désigne les variables quantitatives analysées par le test non paramétrique de Wilcoxon.

b désigne les variables catégorielles analysées par le test du Khi deux.

Tableau 3 : Analyse des variables sociodémographiques et morphométriques susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles

Variabes analysées	Patient facile à équilibrer (moyenne ou %)	Patient difficile à équilibrer (moyenne ou %)	P value
Age (années) ^a	55,5	51,9	0,23
Sexe ^b			0,10
Homme	26	32	
Femme	12	30	
IMC ^b			0,83
Maigre < 18,5	1	5	
Normal 18,5– 25	19	30	
Surpoids 26 – 30	12	19	
Obésité 31– 35	5	6	
Obésité sévère > 35	1	2	
Origine ^b			0,44
Caucasien	34	57	
Africain	3	5	
Asiatique	1	0	
Catégorie socio-professionnelle ^b			0,24
Retraités	10	9	
Artisans	6	10	
Professions intermédiaires	7	9	
Employés	3	13	
Ouvriers	4	10	
Inactifs	3	5	
Autres	0	3	
Cadres	1	2	
Etudiants	2	0	
Agriculteur	1	0	
Non renseigné	1	1	

Aucun de ces paramètres ne semblent distinguer les patients « faciles » des patients « difficiles » à équilibrer.

Tableau 14 : Analyse des variables liées aux caractéristiques cliniques et biologiques en période pré-greffe susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles

Variabes analysées	Patient facile à équilibrer (%)	Patient difficile à équilibrer (%)	P value
Diabète ^b Oui Non	4 34	12 50	0,24
Dyslipidémie ^b Oui Non	13 25	22 40	0,90
HTA ^b Oui Non	21 17	43 19	0,15
Antécédents hépatiques ^b Oui Non	4 34	6 56	0,89
Profil immunologique ^b Haut risque Faible risque	12 25	15 47	0,37
Cytochrome P450 3A5 ^b *1/*1 *1/*3 *3/*3	0 6 32	2 13 46	0,40

L'analyse des variables biologiques et cliniques n'a pas mis en évidence de facteurs susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles

Tableau 5 : Analyse des variables liées aux traitements susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles

Variables analysées	Patient facile à équilibrer (moyenne ou %)	Patient difficile à équilibrer (moyenne ou %)	P value
Traitement induction ^b ATG Basiliximab	32 6	44 18	0,13
Corticoïdes ^b Présent Absent	31 7	52 10	0,77
IPP ^b Aucun Pantoprazole Esomeprazole Switch	2 26 4 4	0 49 11 3	0,12
Modifications de médicaments connus pour interagir avec le tacrolimus ^a	0,53	0,31	0,23
Modifications de médicaments métabolisés par le CYP P450 3A4 ^a	2,74	2,13	0,19
Délai d'adaptation de posologie par rapport au rendu biologique ^a (en jours)	0,86	0,91	0,82
Nombre de ligne de traitement ^a	9,16	8,95	0,93

L'étude des paramètres liés aux traitements des patients n'a pas permis de distinguer les patients faciles à équilibrer des patients difficiles.

Tableau 6 : Analyse des variables liées aux paramètres cliniques post-greffe susceptibles d'influencer le délai d'atteinte des taux cibles

Variables analysées	Patient facile à équilibrer (%)	Patient difficile à équilibrer (%)	P value
Troubles hépatiques ^b Oui Non	4 34	6 56	1,00
Troubles digestifs ^b Oui Non	12 22	7 46	0,015*
EER ^b Oui Non	6 32	11 51	0,80

Il existe une différence significative entre les 2 groupes en cas de survenue de troubles digestifs. La proportion de patient ayant eu des troubles digestifs au cours du 1^{er} mois est significativement plus élevée dans le groupe de patient facile à équilibrer.

2.2. Maintien de l'équilibre

Le maintien de l'équilibre semble progressivement s'améliorer au cours du temps. Pendant le 1^{er} mois post-greffe, 30 patients (30 %) avaient obtenu un maintien des taux sanguins de tacrolimus dans la fourchette thérapeutique. Pour le 2^{ème} mois, 43 patients (43%) étaient équilibrés et au 3^{ème} mois, 70 patients (70%) avaient obtenu un maintien de l'équilibre.

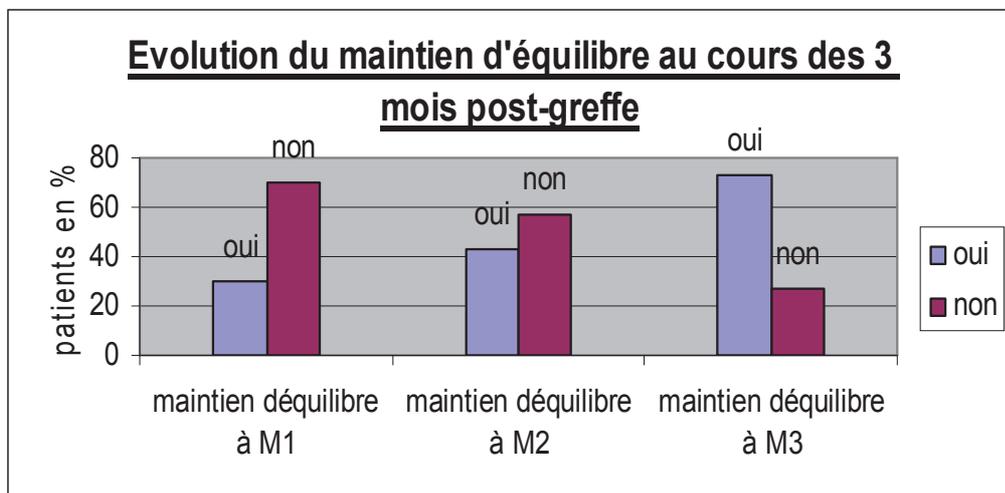


Figure 5 : Evolution du maintien d'équilibre au cours des 3 mois post-greffe

- Analyses des paramètres susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre

On réalise une analyse univariée pour comparer les groupes de patients chez qui un maintien de l'équilibre des taux sanguins a été obtenu, aux groupes de patients chez qui un maintien de l'équilibre n'a pas été obtenu.

a désigne les variables quantitatives analysées par le test non paramétrique de Wilcoxon.

b désigne les variables catégorielles analysées par le test du Khi deux.

Seuls les effectifs des catégories notées entre parenthèse ont été retranscrits dans le tableau.

Tableau 7: Analyse des variables sociodémographiques et morphométriques susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre

Variables analysées	1 ^{er} MOIS		2 ^{ème} MOIS		3 ^{ème} MOIS	
	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value
Age (années) ^a						
Maintien d'équilibre	51,5		52,6		51,43	
Pas maintien d'équilibre	54,1	0,53	53,8	0,99	58,3	0,03*
Sexe (homme) ^b						
Maintien d'équilibre	13		23		42	
Pas maintien d'équilibre	45	0,052	35	0,43	16	0,86
IMC ^b						
(normal)						
Maintien d'équilibre	18		25		40	
Pas maintien d'équilibre	31	0,68	24	0,35	9	0,059
(obésité)						
Maintien d'équilibre	3		3		5	
Pas maintien d'équilibre	8		8		6	
Origine (caucasien) ^b						
Maintien d'équilibre	26		40		67	
Pas maintien d'équilibre	65	0,47	51	1,00	24	0,77
Catégorie socio-professionnelle ^b						
(retraités)						
Maintien d'équilibre	3		10		13	
Pas maintien d'équilibre	16	0,11	9	0,65	6	0,20

Le maintien d'équilibre au cours du 3^{ème} mois semble statistiquement lié à l'âge du patient. Les patients chez qui l'équilibre des taux sanguins est difficile à obtenir semblent être plus âgés que les patients équilibrés.

Même si l'on constate qu'à partir d'un IMC > 30 la proportion de patient est systématiquement plus élevée (pour les 3 mois) dans les groupes où le maintien de l'équilibre est difficile à obtenir, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence au seuil $\alpha=5\%$.

Des résultats également non significatifs ont été obtenus en étudiant la variable quantitative « poids » qui montrent cette même tendance : le poids était en moyenne plus élevé dans le groupe où le maintien de l'équilibre n'était pas obtenu. Ceci est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Comparaison de la moyenne du poids entre le groupe de patients équilibrés et le groupe de patients non équilibrés

POIDS MOYEN (en kg)	MAINTIEN D'EQUILIBRE		P value
	OUI	NON	
1^{ER} MOIS	67,5 ± 4,5	71,0 ± 3,7	0,23
2^{ème} MOIS	66,9 ± 4,1	72,4 ± 4,1	0,06
3^{ème} MOIS	65,0 ± 3,3	74,5 ± 6,1	0,07

Tableau 9 : Analyse des variables liées aux caractéristiques cliniques et biologiques en période pré-greffe susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre

Variables analysées	1 ^{er} MOIS		2 ^{ème} MOIS		3 ^{ème} MOIS	
	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value
Diabète (non) ^b						
Maintien d'équilibre	24		37		61	
Pas maintien d'équilibre	60	0,55	47	0,63	23	1,00
Dyslipidémie (non) ^b						
Maintien d'équilibre	21		27		48	
Pas maintien d'équilibre	44	0,49	38	0,69	17	0,79
HTA (non) ^b						
Maintien d'équilibre	12		15		29	
Pas maintien d'équilibre	24	0,59	21	0,84	7	0,20
Antécédents hépatiques (non) ^b						
Maintien d'équilibre	28		38		66	
Pas maintien d'équilibre	62	0,72	52	0,74	24	1,0
Cytochrome P450 3A5 (*3/*3) ^b						
Maintien d'équilibre	21		34		55	
Pas maintien d'équilibre	57	0,32	44	0,59	23	0,78
Profil immunologique (patient à faible risque) ^b						
Maintien d'équilibre	20		31		54	
Pas maintien d'équilibre	49	0,56	41	0,84	18	0,64

Aucun de ces paramètres ne semblent différencier les patients équilibrés des patients non équilibrés.

Tableau 10 : Analyse des variables liées aux paramètres cliniques post-greffe susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre

Variables analysées	1 ^{er} MOIS		2 ^{ème} MOIS		3 ^{ème} MOIS	
	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value
Troubles hépatiques^b (oui)			Aucun patient n'a eu de trouble hépatique			
Maintien d'équilibre	6				1	
Pas maintien d'équilibre	4	0,06			0	1,0
Troubles digestifs (oui)^b						
Maintien d'équilibre	6		3		5	
Pas maintien d'équilibre	13	0,76	15	0,01*	4	0,45
EER (oui)^b						
Maintien d'équilibre	3		9		11	
Pas maintien d'équilibre	14	0,22	8	0,36	6	0,39

La survenue de diarrhées et/ou de vomissements semble statistiquement liée au maintien de l'équilibre. Une proportion plus importante de patients présentant ces troubles est retrouvée dans le groupe de patient difficile à équilibrer au cours du 2nd mois.

Une différence significative existe également chez les patients présentant des troubles hépatiques avec une plus forte proportion de patient ayant une atteinte du foie au cours du 1^{er} mois dans le groupe ayant obtenu un maintien de l'équilibre.

Tableau 11 : Analyse des variables liés aux traitements susceptibles d'influencer le maintien d'équilibre

Variables analysées	1 ^{er} MOIS		2 ^{ème} MOIS		3 ^{ème} MOIS	
	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value	Moyenne ou %	P value
Traitement induction (ATG) Maintien d'équilibre Pas maintien d'équilibre	24 52	0,54	32 44	0,75	53 23	0,19
Corticoïdes (présent) Maintien d'équilibre Pas maintien d'équilibre	25 58	0,95	38 45	0,21	60 23	1,00
IPP (pantoprazole) Maintien d'équilibre Pas maintien d'équilibre	22 53	0,58	32 39	0,41	56 15	0,057
Modifications de médicaments connus pour interagir avec le tacrolimus) Maintien d'équilibre Pas maintien d'équilibre	0,27 0,44	0,32	0,33 0,47	0,32	0,18 0,15	0,68
Modifications de médicaments métabolisés par le CYP P450 3A4 Maintien d'équilibre Pas maintien d'équilibre	2,40 2,27	0,78	1,07 0,77	0,21	0,12 0,11	0,87
Délai d'adaptation de posologie par rapport au rendu biologique (en jours) Maintien d'équilibre Pas maintien d'équilibre	0,77 0,95	0,23	2,82 2,50	0,29	2,00 3,06	0,88
Nombre de ligne de traitement Maintien d'équilibre Pas maintien d'équilibre	8,77 9,14	0,59	9,09 8,75	0,40	8,75 9,33	0,31

L'étude des paramètres liés aux traitements des patients n'a pas permis de distinguer les patients ayant obtenu un maintien d'équilibre de ceux ne l'ayant pas obtenu.

- Taux sanguins toxiques de tacrolimus (> 15 ng/ml)

Au total, 45 patients (45%) ont eu un taux sanguin toxique de tacrolimus au cours des 3 mois post-greffe. Parmi eux, 16 patients en ont eu au moins 2. Plus précisément, 45 patients ont présenté des valeurs toxiques au cours du 1^{er} mois, 7 patients au cours du second et 4 au cours du 3^{ème} mois.

- Néphrotoxicité

Sur les 45 patients ayant eu au moins un taux toxique de tacrolimus, 24 (53,3%) ont présenté un événement de néphrotoxicité : 22 patients (48,8 %) ont présenté un événement et 2 patients (4,4%) en ont présenté deux. D'après la chronologie des événements, l'atteinte de concentrations toxiques semblait être directement liée à une interaction pharmacocinétique entre le tacrolimus et le fluconazole (inhibiteur du CYP P450 3A4) pour 3 des 24 patients chez qui une néphrotoxicité a été constatée. De la même façon, une interaction pharmacodynamique (majoration du risque de néphrotoxicité) semble pouvoir en partie expliquer la survenue de cet événement chez 1 patient. En effet, on remarque chez ce patient l'utilisation concomitante du tacrolimus avec un autre médicament potentiellement néphrotoxique : l'amikacine, un antibiotique de la famille des aminosides).

La survenue d'une néphrotoxicité a été constatée dans les deux premières semaines post-greffe chez 8 patients. Elle se caractérisait par une lente décroissance de la créatinémie voire même par la présence d'un plateau à des valeurs élevées de créatinémie ayant entraînant chez 3 d'entre eux l'indication d'une séance d'hémodialyse. Celle-ci fut réalisée au cours de la 1^{ère} semaine chez 2 patients et à J8 chez le 3^{ème} patient.

Une légère augmentation de la créatinémie (inférieure à 25%) suite à un taux toxique de tacrolimus a également été observée chez 4 patients (8,9%).

- Impact du maintien d'équilibre sur la fonction rénale

Une comparaison de la moyenne de créatinémie entre le groupe de patients équilibrés et le groupe de patients non équilibrés au cours des 3 mois de suivi a été réalisée par un test de Wilcoxon.

Tableau 12 : Comparaison de la moyenne de la créatinémie entre le groupe de patients équilibrés et le groupe non équilibrés

Créatinémie (en $\mu\text{mol/L}$)	MAINTIEN D'EQUILIBRE		P value
	OUI	NON	
1^{ER} MOIS	151,6 \pm 32,9	163,2 \pm 19,6	0,33
2^{ème} MOIS	128,1 \pm 15,8	133,7 \pm 17,8	0,86
3^{ème} MOIS	131,4 \pm 28,05	138,8 \pm 10,5	0,97

Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes.

Voici la représentation graphique de l'évolution de la créatinémie en fonction du groupe de patient équilibrés et du groupe non équilibrés :

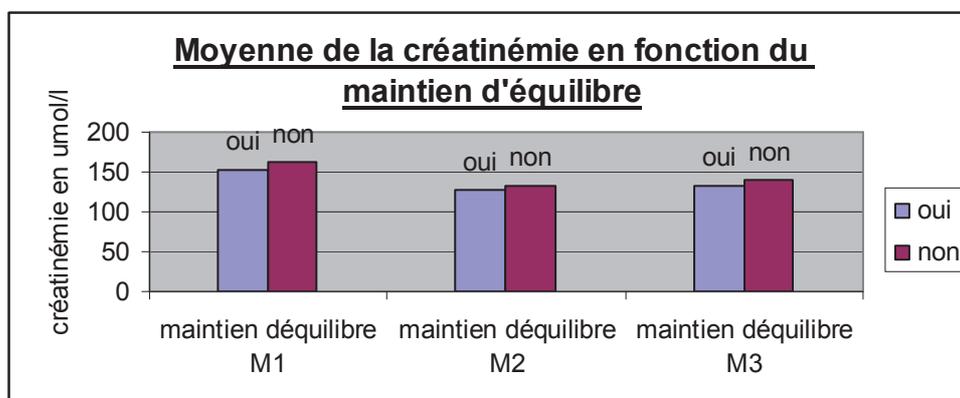


Figure 6 : Moyenne de la créatinémie en fonction du maintien d'équilibre

- Neurotoxicité

Des effets indésirables neurotoxiques de type tremblement ont été constatés chez 36 patients (36%). Ils sont généralement localisés au niveau des extrémités. La survenue ou une augmentation de l'intensité de ces tremblements a été observée suite à la présence de taux sanguins toxiques de tacrolimus chez 13 patients (36%).

Parmi les patients ayant eu un événement de néphrotoxicité, 5 présentés également des tremblements et 1 patient présenté, en plus de ces troubles, des céphalées accompagnées d'une photophobie.

5 patients, chez qui aucun taux toxiques n'a été détecté, se plaignaient de migraine et 1 patient avait des paresthésies.

- Survenue de rejet aigu

4 rejets infra-cliniques avec présence de lésions bordeline et 1 rejet aigu de grade III (selon la classification de Banff) ont été diagnostiqués à partir des

résultats de la biopsie pratiquée à M3. Un épisode de rejet aigu prouvé par biopsie a également été identifié chez un patient ayant présenté une augmentation brutale de sa créatinémie à J15.

La description du suivi thérapeutique du tacrolimus, des patients ayant eu un épisode de rejet aigu, a été résumée dans le tableau ci-dessous. Lorsque le patient n'avait pas obtenu de maintien d'équilibre, la tendance de la valeur des taux a été précisée. Ainsi, si la majorité des taux non compris dans la fourchette thérapeutique était supérieure aux taux cibles, il sera noté « supérieure », si la majorité des taux était inférieures il sera noté « inférieure ». Si le patient avait obtenu un maintien d'équilibre il sera indiqué « oui ».

Tableau 13: Description du délai d'atteinte des taux cibles et du maintien d'équilibre chez des patients ayant présenté un épisode de rejet aigu

Période de rejet aigu	Délai d'atteinte des taux cibles	Maintient d'équilibre/tendance des taux		
		1^{er} MOIS	2^{ème} MOIS	3^{ème} MOIS
M3	Difficile	oui	oui	oui
M3	Difficile	inférieure	inférieure	oui
M3	Facile	Supérieure	oui	oui
M3	facile	inférieure	supérieure	supérieure
M3 grade III	Facile	supérieure	inférieure	oui
M1	facile	inférieure	oui	oui

Tous les patients ayant eu un épisode de rejet aigu ont été traités par un bolus de corticoïdes. Pour le patient atteint à M1 l'évolution fut favorable après l'administration de 3 bolus de corticoïdes.

- Survenue d'autres effets indésirables

L'immunosuppression induite par l'association tacrolimus/mycophénolate mofétil/corticoïdes expose les patients à un risque plus élevé de pathologies infectieuses ainsi qu'à la survenue de nombreux effets indésirables dus au traitement. Voici le bilan des principales affections diagnostiquées chez les patients de cette étude.

- Troubles infectieux

Au cours du 1^{er} mois :

16 patients ont eu une infection d'origine bactérienne :

- 1 cas de pancolite à clostridium difficile
- 12 cas d'infections urinaires dont 2 compliquées d'une septicémie
- 3 infections pulmonaires : 1 infection à Streptocoques, 2 surinfections bronchiques dont une sur BPCO.

4 patients ont été affectés par une infection fongique :

- 1 cas de mycose des plis inguinaux et du scrotum
- 3 cas de candidoses : 2 cas de candidoses digestives et 1 cas dû à une contamination du greffon par candida albicans antérieurement à la greffe.

Sur le plan virologique, 1 patient a présenté un virage de Epstein Barr Virus (EBV) (donneur + et receveur -).

Au cours du 2nd mois :

On dénombre :

- 14 cas d'infections urinaires, parmi eux 2 patients ont eu 2 infections urinaires au cours du mois et 2 cas ont évolué vers une pyélonéphrite
- 2 cas de pneumopathie dont une bi-basale

Les infections virales ont touché 6 patients :

- 1 cas de sinusite
- 1 cas d'herpès génital
- 1 cas de BK virus
- 3 cas de CMV : 2 cas de primo-infection chez des patients présentant un mis-match D+/R- et un cas de réactivation chez un patient D-/R+. Les 2 cas de primo-infection se sont manifestés par l'apparition de diarrhées sévères et d'une forte fièvre.

2 patients ont eu une affection fongique :

- 1 cas de candidose oro-pharyngée
- 1 cas de mycose cutané

Au cours du 3^{ème} mois :

8 patients ont été traités pour la survenue d'infections bactériennes urinaires, un de ces patients a présenté 3 épisodes au cours du mois et l'infection s'est généralisée (sepsis) chez un patient.

Des infections virales ont été diagnostiquées chez 13 patients :

- 5 cas d'affections ORL
 - 1 cas d'herpès labial
 - 3 cas de réactivation du CMV (2 chez des patients D-/R+ et 1 D+/R+)
 - 4 cas de BK virus
-
- Troubles métaboliques

Diabète

Au cours des 3 mois de suivi, 15 patients (15%) ont été concernés par la survenue d'hyperglycémie. Un diabète de novo, caractérisé par la nécessité d'administration d'insuline et/ou d'anti-diabétique oraux pendant au moins un mois, a été diagnostiqué chez 12 de ces patients (12%). Pour les autres patients ayant présentés une hyperglycémie : 2 ont eu une évolution favorable après un arrêt précoce des corticoïdes à J9 et 1 patient a eu une évolution favorable après un traitement par insuline inférieur à 1 mois. Une perturbation de l'équilibre glycémique a également été constatée chez 13 patients (81%) qui avaient des antécédents diabétiques.

Dyslipidémie

Le bilan lipidique réalisé à 3 mois a montré l'apparition d'une dyslipidémie chez 10 patients (10%). Une augmentation du taux de LDL cholestérol a été identifiée

chez 4 patients, une augmentation isolée des triglycérides a été constatée chez 5 patients et 1 patient présenté une augmentation de ces deux paramètres. Notons que un patient avait des valeurs de LDL cholestérol à la limite supérieure à M3. Parmi les patients ayant des antécédents de dyslipidémie, 6 (17%) ont eu une augmentation des taux de triglycérides et /ou de LDL cholestérol.

HTA

17 patients ont présenté au moins un événement d'hypertension artérielle (HTA) au cours des 3 mois post-greffe. Parmi les patients ayant des antécédents d'HTA, 25 (soit 71%) ont présenté des troubles tensionnels.

- Troubles hématologiques

Au cours du 1^{er} mois ont été observés :

- 41 cas d'anémie dont 11 post-opératoires
- 3 cas de leucopénie
- 1 cas de leucopénie/thrombopénie chez un patient atteint de sepsis
- 2 cas d'anémie/leucopénie
- 1 cas d'hyperleucocytose (polynucléaire neutrophile)
- 1 cas de thrombocytose

Au cours du 2^{ème} mois, on dénombre :

- 14 cas d'anémie, parmi eux 8 patients avaient déjà présenté une anémie au cours du 1^{er} mois
- 6 cas de leucopénie dont 1 patient ayant déjà présenté ce trouble au cours du 1^{er} mois.
- 5 cas d'anémie/thrombopénie

Au cours du 3^{ème} mois :

- 7 cas d'anémie dont 4 patients déjà atteints au cours du mois précédent
- 10 cas de leucopénie dont 3 cas de récives
- 1 cas d'anémie/leucopénie
- 1 cas de thrombopénie
- 2 cas de leucopénie/thrombopénie dont 1 cas de récive

Le tacrolimus étant utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments potentiellement hématotoxiques à savoir le MMF (pour tous les patients de cette étude) mais également le valgancyclovir (rovalcyte®, prophylaxie CMV) pour certains, la survenue de ces effets indésirables ne peut lui être totalement imputable.

Chapitre 3 : Discussion

1. Population

Dans cette étude, la moyenne d'âge des patients transplantés est de $53,3 \pm 3$ ans et le sex-ratio estimé à 1,38 est en faveur des hommes. Ces chiffres sont en accord avec ceux publiés dans le rapport de l'agence de biomédecine pour l'année 2010[51]. Ils montrent que la population de cette étude est représentative de la population des patients transplantés rénaux en France durant cette période.

- Facteurs de risques cardiovasculaires

Bien qu'elle soit inférieure à celle des patients insuffisants rénaux dialysés, la mortalité des patients transplantés rénaux reste bien supérieure à celle de la population générale [52]. Dans 40% des cas, une origine cardiovasculaire est retrouvée chez les patients décédés avec un greffon fonctionnel. Les maladies cardiovasculaires représentent ainsi la principale cause de mortalité chez les patients greffés rénaux [53]. Les facteurs de risques cardiovasculaires que sont le diabète, l'HTA et la dyslipidémie sont d'ailleurs en proportion plus élevés dans cette population par rapport à la population générale. Il est estimé que la prévalence d'HTA chez les patients transplantés rénaux est d'environ 80%. L'incidence d'un diabète de novo post-transplantation rénale est d'environ 8%

sous tacrolimus (versus 2% sous ciclosporine) et environ 60% des patients greffés du rein présentent des dyslipidémies [54,55].

Les anticalcineurines ont une part de responsabilité importante dans la survenue de ces facteurs de risques. Ainsi, la ciclosporine induirait plus d'hypercholestérolémie et d'hypertension artérielle que le tacrolimus qui induirait plus de diabète de novo [56]. On retrouve globalement les mêmes résultats dans notre étude avec cela dit une prévalence des dyslipidémies un peu moins élevée. Ainsi, avant la greffe, 16 patients (16%) étaient atteints de diabètes, 64 patients (64 %) étaient traités pour une hypertension artérielle et 35 patients (35%) présentaient des antécédents de dyslipidémies. Après la greffe, on observait l'apparition d'hyperglycémie chez 15 patients (15%) dont 12 (12%) correspondaient à la définition du diabète de novo. A M3, le bilan lipidique était perturbé chez 10 patients (10%) sans antécédent de dyslipidémie et chez 6 patients (17%) avec des antécédents ce qui donne une prévalence de dyslipidémie en post-greffe de 45%. 17 patients (17%) sans antécédent ont présenté au moins un événement d'hypertension artérielle (HTA) au cours des 3 mois post-greffe. Parmi les patients ayant des antécédents d'HTA, 25 (soit 71%) ont présenté des troubles tensionnels ce qui revient à une prévalence de 81% d'HTA chez la population greffée conformément aux données de la littérature.

- Traitements immunosuppresseurs et autres effets indésirables

En ce qui concerne le traitement d'induction, on remarque la survenue d'effets indésirables classiquement retrouvés lors de l'utilisation d'ATG chez 15,8 % des patients [5].

Les effets indésirables habituellement observés lors de l'association tacrolimus/MMF sont également conformes aux données de la littérature avec une forte fréquence d'infections urinaires, de troubles hématologiques et de diarrhées [16]. Notons que la survenue fréquente de troubles digestifs a nécessité l'arrêt momentané ou définitif du MMF chez 16% des patients. Toujours en accord avec la littérature, l'effet neurotoxique du tacrolimus le plus fréquemment constaté était la survenue de tremblements des extrémités.

2. Suivi thérapeutique

- Délai d'atteinte des taux cibles

Le suivi thérapeutique (STP) du tacrolimus se justifie par son statut de médicament à marge thérapeutique étroite et par la forte variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique. Les résultats de cette étude confirment la nécessité de ce STP. On constate en effet que le nombre de patients faciles à équilibrer (38%) est beaucoup plus faible que celui des patients difficiles à équilibrer (62%). De plus, la dose nécessaire à l'atteinte des taux cibles était significativement plus élevée dans le groupe de patient difficile à équilibrer

($p=0,007$). L'influence du polymorphisme du gène du CYP P450 3A5 sur la pharmacocinétique du tacrolimus a été mise en évidence dans de nombreuses études [34-36]. Dans ces études, il a été démontré que la dose de tacrolimus nécessaire à l'atteinte des taux cibles est beaucoup plus élevée chez les patients porteurs de l'allèle *1 de ce gène (CYP 3A5 *1/*1 et CYP P3A5 *1/*3), par rapport aux patients qui ne l'expriment pas (CYP P3A5 *1/*3). Dans notre étude, cette information est bien retrouvée. La différence entre les moyennes des doses nécessaires à l'atteinte des taux cibles selon le génotype du CYP P3A5 est nettement significative ($p < 0,0001$). On retrouve également, conformément aux données de la littérature, un faible effectif de patients porteurs de l'allèle *1 au sein de la population ainsi qu'une forte expression de ce gène dans la population africaine (75% des patients d'origine africaine étaient porteurs de ce gène).

Le résultat de l'analyse de l'effet du CYP P3A5 sur le délai d'atteinte était non significatif. Ce résultat est normal car la connaissance du génotype du patient par le médecin, lui a permis d'adapter la dose de tacrolimus dès son introduction. Cependant la persistance d'une différence significative entre la moyenne des doses ayant permis l'atteinte des taux cibles chez les patients faciles à équilibrer et chez les patients difficiles à équilibrer, montre bien que le rôle du CYP P3A5 n'explique qu'une partie de la variabilité des taux sanguins de tacrolimus. La recherche d'autres facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique du tacrolimus est donc nécessaire à l'optimisation de l'adaptation de sa posologie durant cette période post-greffe critique.

Malheureusement, la recherche de ces facteurs ne s'est pas avérée très concluante dans cette étude, peut être du fait d'un manque de puissance statistique. En effet, le calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure dans l'étude s'est fait par rapport à une estimation de la proportion de patient difficile à équilibrer nettement plus faible que celle finalement retrouvée dans l'étude. En effet, on estimait qu'environ un tiers des patients seraient difficiles à équilibrer or nos résultats atteignent plutôt les deux tiers.

Un résultat significatif a été retrouvé pour le paramètre « troubles digestifs » cependant il traduit un effet favorisant de la survenue de ces troubles pour l'atteinte des taux cibles. Ce résultat n'est donc pas très cohérent. Un biais d'information sur la survenue de ces troubles digestifs pourrait l'expliquer. En effet, on peut penser que les patients souffrant de diarrhées vont plutôt consulter leur médecin généraliste ou avoir recours à l'automédication, ce qui constitue une perte de données entraînant une sous estimation de la survenue des troubles digestifs chez les patients.

On retrouve dans la littérature des résultats établissant une corrélation entre la variabilité des doses nécessaires à l'atteinte des taux cibles et certaines variables testées dans cette étude.

Ainsi, l'étude de Staatz [57] montre notamment que la dose de tacrolimus nécessaire pour l'obtention d'un même taux sanguins de tacrolimus est plus faible chez les patients ayant des taux de transaminases sept fois supérieurs à la normale par rapport aux patients ayant un taux de transaminases normal.

L'étude de Manzanares [58] montre également que les patients VHC positifs ont besoin de doses plus faibles de tacrolimus par rapport aux patients VHC négatifs.

- Maintien de l'équilibre

L'étude de Lenneart CP Borra [59] révèle que les patients présentant une forte variabilité des taux sanguins de tacrolimus au cours de la première année post-greffe obtiennent de moins bons résultats en terme de survie du greffon que les patients soumis à de faibles variations. Dans notre étude, on remarque que l'atteinte du maintien d'équilibre semble s'améliorer au fil du temps, mais le pourcentage de patients dont les taux sanguins ne sont pas stabilisés dans la fourchette des taux cibles est assez élevé aux 1^{er} et au 2^{ème} mois (70 et 57% respectivement).

Notons également que parallèlement à l'évolution du maintien d'équilibre, la proportion de patients ayant présentés des taux sanguins toxiques de tacrolimus s'est progressivement abaissée (45% au cours du 1^{er} mois post-greffe, puis 7% au 2^{ème} et 4% au 3^{ème} mois). Cependant ces taux toxiques ont entraîné une souffrance rénale avec une augmentation de plus de 25% de la créatinémie chez 24 patients (53,3%) et une augmentation moins importante de la créatinémie a été observée chez 8,9 % des patients. Notons également que pour 36% des patients ces taux toxiques se sont traduits par la manifestation de signes neurotoxiques.

L'effet néfaste de la survenue d'une néphrotoxicité, aussi bien à court terme qu'à long terme, a été démontré dans plusieurs études lors de l'utilisation des anticalcineurines[44,60].

Ici, la comparaison de la moyenne de créatinémie entre le groupe de patient équilibré et le groupe de patient non équilibré n'a pas montré de répercussion de la variabilité des concentrations sanguines de tacrolimus sur la fonction rénale. Cependant, on remarque que l'intervalle de confiance de ces moyennes est plutôt large ce qui traduit un manque de précision. Celui-ci aurait pu être moindre si le nombre de patients inclus dans l'étude avait été plus élevé.

Ces résultats montrent l'importance de maîtriser les paramètres susceptibles de modifier la pharmacocinétique du tacrolimus afin de minimiser la variabilité des taux cibles et ses conséquences.

Si l'analyse de ces paramètres s'est montrée décevante pour le délai d'atteinte, certains résultats obtenus pour l'analyse du maintien d'équilibre requièrent une attention particulière.

En effet, même si les tests sont statistiquement non significatifs au seuil 5%, une certaine tendance est observée. On constate qu'au cours de ces 3 mois de suivi, la proportion de patient ayant un IMC >30 est toujours plus élevée dans le groupe où le maintien de l'équilibre n'est pas atteint. Le même constat se fait en observant la variable quantitative « poids » : la moyenne du poids est systématiquement plus élevée chez les patients n'ayant pas obtenu le maintien d'équilibre que celle observée chez les patients l'ayant atteint. Ce point

nécessiterait d'être étudié d'une façon plus approfondie sachant que le tacrolimus est une molécule lipophile, se caractérisant par une forte affinité tissulaire qui s'explique par un volume de distribution élevé environ égal à 1300 litres.

L'analyse des variables morfo-démographiques montre également que la moyenne d'âge des patients non équilibrés est plus élevée que celle des patients équilibrés. Cela dit ce résultat est seulement significatif pour le 3^{ème} mois.

Pour ce qui est des troubles digestifs, leurs influences a été démontrées dans l'étude de Leroy et al [61]. Dans notre étude, la proportion de patients ayant eu des troubles digestifs est plus élevée dans le groupe de patient chez qui le maintien d'équilibre n'est pas obtenu. Même si cette tendance est observée au cours du 1^{er} mois, on observe une différence statistiquement significative seulement pour le 2^{ème} mois ($p = 0,01$). De la même façon que pour le délai d'atteinte, ce résultat peut être affecté par un biais d'information.

Pour le paramètre « trouble hépatique », on retrouve un test significatif avec une p value = 0,06. Cependant il traduit un effet favorisant de la survenue de ces troubles sur le maintien d'équilibre avec une proportion plus importante de patient ayant des complications hépatiques dans le groupe de patient équilibré. Etant donné que la majorité des patients présente un bilan hépatique stable en

post-greffe, le faible effectif de patients chez qui une perturbation de la fonction hépatique a été observée n'a pas permis de tester convenablement ce paramètre. Notons que son influence sur la variabilité des taux sanguins de tacrolimus a déjà été mise en évidence dans plusieurs études [62].

L'analyse des variables liées aux traitements associés au tacrolimus n'a pas permis de distinguer les patients ayant obtenu un maintien d'équilibre de ceux ne l'ayant pas obtenu. Pourtant, une analyse chronologique des événements met directement en cause une interaction pharmacocinétique entre le tacrolimus et le fluconazole (inhibiteur du CYP P450 3A4) chez 3 patients ayant présenté un événement de néphrotoxicité suite à la présence d'un taux toxique sanguin de tacrolimus. Notons qu'une interaction pharmacodynamique entre le tacrolimus et l'amikacine a également été constatée chez un patient ayant présenté ce même événement. Il est clair que dans de telles situations, une analyse statistique est insuffisante à elle seule pour pouvoir établir un lien de cause à effet entre la survenue d'un événement précis et la prise d'un médicament. Comme on peut le constater ici, seule une analyse de la chronologie des événements au cas par cas a permis d'émettre ce jugement d'imputabilité.

Une étude japonaise [63] comparant l'utilisation de différents IPP chez les patients transplantés rénaux traités par tacrolimus a permis de mettre en évidence un effet différent sur la concentration sanguine de tacrolimus selon la

molécule utilisée. Notons que les IPP sont métabolisés par le CYP P450 3A4. Dans cette étude, les variations des taux de tacrolimus ont surtout été observées lors de l'introduction de l'oméprazole qui provoquait systématiquement une augmentation brutale de la concentration sanguine de tacrolimus. Cette étude a conclu que l'utilisation du rabéprazole était plus sûre que celle de l'oméprazole et du lanzoprazole chez les patients traités par tacrolimus. Cependant, ces observations mettaient en cause un gène mutant du CYP P2C19 largement plus exprimé dans la population asiatique que dans la population caucasienne. Dans notre étude, les patients sous gastroprotection étaient soit traités par ésoméprazole soit par pantoprazole, deux molécules également métabolisées par le CYP P450 3A4. Aucune différence entre l'utilisation de l'une ou l'autre de ces molécules n'a été mise en évidence par l'analyse statistique.

- Survenue de rejet aigu

Sur les 5 épisodes de rejets étant survenue dans cette étude, 4 étaient infra-cliniques et un a pu être prouvé par biopsie à J15 suite à une brusque augmentation de créatinémie observée chez le patient. Aucun élément figurant dans le dossier du patient n'a permis d'en expliquer la cause. De même, le caractère non expressif des rejets infra-cliniques, qui ne peuvent être diagnostiqués que par la biopsie réalisée à M3, ne permet pas de dater précisément la survenue de l'incident. Par conséquent, il semble impossible

d'établir un lien éventuel avec une sous-immunosuppression. Notons que la survenue de ces rejets « silencieux » contribue à une baisse de la survie du greffon [64] tout comme la survenue de rejet aigu au cours de la 1^{ère} année post-greffe expose les patients à un risque plus élevé de rejet chronique [65].

3. Limites de l'étude

Cette étude est une étude rétrospective qui comporte par conséquent des biais d'informations. En effet, le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients. On peut donc penser que certaines données notamment sur la survenue de certains effets indésirables ou encore sur la prescription médicamenteuse réalisée en ambulatoire, peuvent être manquantes ou incomplètes. Ce biais d'information a été minimisé par le croisement de plusieurs sources de données lors du recueil ; par exemple par la consultation des courriers des intervenants extérieurs au service de néphrologie.

Le caractère rétrospectif de cette étude constitue également une limite dans le fait que certains paramètres importants susceptibles d'influencer la pharmacocinétique du tacrolimus n'ont pas pu être explorés. Par exemple, l'utilisation du sévéramer (renagel®) prescrit pour le traitement de l'hyperphosphorémie n'a pas pu être pris en compte dans l'analyse des médicaments connus pour interagir avec le tacrolimus. En effet, cette interaction va dépendre du moment où la prise du sévéramer est effectuée. En effet, la chélation du tacrolimus par le sévéramer, qui se produit au niveau

intestinal lors de l'utilisation concomitante de ces deux médicaments, se produit seulement si le délai d'espacement de 2 heures entre la prise de ces médicaments n'est pas respecté. Or il est évident que ce type d'information n'est pas accessible par la simple consultation des dossiers des patients. Notons tout de même que ce cas concerné seulement 2 patients dans cette étude et que le sévélamer n'est généralement pas prescrit au cours des 3 mois post-greffe mais plutôt lorsque le greffon est en fin de course.

De la même façon, l'observance au traitement qui représente également un paramètre susceptible d'expliquer en partie la variabilité des concentrations sanguines de tacrolimus n'a pu être qu'en partie évalué par l'analyse de la catégorie socio-professionnelle. Or les études sur l'observance au traitement immunosuppresseurs des patients transplantés, notamment l'étude PrATIS réalisée à Grenoble [66], montre bien que ce paramètre ne peut à lui seule être représentatif de l'observance du patient.

L'influence de l'hématocrite n'a également pas pu être évaluée du fait d'un nombre de données manquantes trop élevées. En effet, son dosage biologique ne fait pas partie des examens pratiqués de manière régulière dans le suivi du patient greffé rénal. L'hématocrite est un paramètre intéressant à étudier car dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes. Une étude prospective aurait pu permettre l'étude de ce paramètre.

4. Perspectives

Parmi toutes les études réalisées sur la recherche de facteurs susceptibles d'influencer la variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus, seule la mise en évidence du rôle du CYP 3A5 a réellement contribué à une optimisation de l'adaptation de la posologie du tacrolimus lors de son initiation. Notre étude n'a également pas permis de mettre en lumière d'autres paramètres. Cependant, on a pu constater qu'une bonne maîtrise des paramètres déjà connus pour interagir avec le tacrolimus pourrait contribuer à cette optimisation [67]. Ceci passe par une bonne connaissance par les praticiens des médicaments interagissant avec le tacrolimus mais aussi par l'éducation thérapeutique du patient. Des entretiens pharmaceutiques permettraient dans un premier temps d'évaluer les connaissances du patient sur son traitement. A partir de là, des séances d'éducation individualisées seraient mises en place. Celles-ci pourraient s'axer sur différents points notamment les problèmes d'interaction due :

- A l'automédication par exemple avec la prise d'anti-acide,
- A la phytothérapie avec le rôle du millepertuis (*hypericum perforatum*) et de son effet inducteur enzymatique.
- Ou encore à la prise de certains aliments comme le jus de pamplemousse.

Un plan de prise pourrait également être mis en place pour optimiser, par exemple, l'absorption du tacrolimus qui peut être fortement diminuée si le traitement est pris lors d'un repas riche en graisse. Notons que des entretiens pharmaceutiques réguliers, le patient se sentirait d'avantage impliqué dans son

traitement ce qui pourrait contribuer alors à une meilleure observance au traitement.

TITRE : Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois post-greffe. Etude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales 2010 et 2011 au CHU de Grenoble

CONCLUSION

Actuellement l'association anticalcineurines / mycophénolate mofétil/ corticoïdes représente le pivot immunosuppresseur pour le traitement anti-rejet d'entretien du patient transplanté rénal. Les inhibiteurs de calcineurines, dont le tacrolimus, occupent une place centrale dans cette association. Cependant, le tacrolimus est un médicament à marge thérapeutique étroite, dont l'inconvénient majeur est sa néphrotoxicité. Son utilisation nécessite par conséquent une surveillance thérapeutique pharmacologique étroite. Une surveillance d'autant plus justifiée que sa pharmacocinétique est soumise à une forte variabilité inter et intra- individuelle, et que sa métabolisation par le cytochrome P450 3A4 expose le patient à un risque élevé d'interactions médicamenteuses et alimentaires. Ces dernières pourraient entraîner des conséquences cliniques potentiellement graves. En effet, une sur-immunosuppression exposerait le patient à un risque de néphrotoxicité, et une sous-immunosuppression à un risque de rejet aigu pouvant aboutir à la perte du greffon. Notons que ce risque est plus élevé au cours des trois mois post-greffe. Cela confirme la nécessité d'une prise en charge individualisée du patient ; d'abord pour minimiser le temps d'ajustement des doses nécessaires à l'atteinte des taux cibles, puis, pour maintenir ces taux dans la fourchette thérapeutique. Une connaissance plus précise des nombreux paramètres susceptibles d'influencer la pharmacocinétique du tacrolimus permettrait d'atteindre plus aisément cet objectif.

Le but de cette étude est d'évaluer l'exposition au tacrolimus dans les trois mois post-greffe en s'intéressant aux délais d'atteinte des taux cibles et à leurs maintient dans la fourchette thérapeutique et de tenter de mettre en évidence les facteurs susceptibles d'influencer cette exposition.

Cette étude rétrospective a été menée chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale pendant l'année 2010 et 2011 au CHU de Grenoble. Tous les patients inclus dans l'étude étaient traités par l'association tacrolimus/mycophénolate mofétil/corticoïdes. Le suivi des patients a été réalisé au cours du premier trimestre post-greffe. Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux des patients. Ainsi, les caractéristiques socio-démographiques, morphométriques, biologiques, cliniques et thérapeutiques ont été colligées et analysées. Un recueil ouvert des effets indésirables a également été réalisé.

Au total, cent patients dont 58 hommes et 42 femmes ont été inclus dans cette étude. La moyenne d'âge au moment de la greffe était de 53,3 ans. On considère qu'un patient difficile à équilibrer, est un patient chez qui l'atteinte des taux cibles est supérieure à 4 jours. On identifie ainsi 62 patients difficiles à équilibrer au cours du premier mois, avec en moyenne un délai d'atteinte des taux cibles de 9,6 jours (extrême : 5 et 30). La moyenne de délai d'atteinte est de 2,9 jours (extrême : 1 et 4) chez les 38 patients faciles à équilibrer. Pour ce qui est du maintien d'équilibre, on constate qu'il semble s'améliorer au cours du temps. Le nombre de patients présentant une forte variabilité des taux sanguins passe de 70 au cours du premier mois, à 57 au cours du second pour atteindre 27 au cours du troisième mois.

La biopsie systématiquement réalisée à M3 a permis de diagnostiquer 4 rejets infra cliniques avec présence de lésions bordeline et 1 rejet aigu de grade III. Un épisode de rejet aigu prouvé par biopsie a également été identifié chez un patient ayant présenté une augmentation brutale de sa créatinémie à J15.

Au cours de ces trois mois de suivi, 22 patients ont présenté un événement de néphrotoxicité et 2 patients en ont présenté deux. La néphrotoxicité était définie par une augmentation de plus de 25% de la créatinémie suite à un taux sanguin toxique de tacrolimus. L'analyse statistique des variables susceptibles d'influencer la pharmacocinétique du tacrolimus n'a pas mis en évidence le rôle d'un paramètre en particulier. Cependant, d'après la chronologie des événements, l'atteinte de concentrations toxiques semble être directement liée à une interaction médicamenteuse entre le tacrolimus et le fluconazole (inhibiteur du CYT P450 3A4) pour 3 des 24 patients ayant présenté cet événement.

La forte variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus rend son utilisation difficile. Ainsi, la connaissance par les praticiens des facteurs pouvant l'influencer, ainsi qu'une bonne compréhension et une bonne observance du traitement par les patients sont nécessaires pour optimiser l'utilisation du tacrolimus. Une collaboration pharmaceutique permettrait d'apporter un bénéfice non négligeable dans la prise en charge des patients en transplantation rénale, tant au niveau de la gestion des interactions médicamenteuses que de l'éducation thérapeutique du patient.

VUS ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 12 novembre 2011

LE DOYEN
Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE
Professeur Benoît ALLENET

Benoît ALLENET
MCU PH
Département de Pharmacie
Centre Hospitalier Universitaire
de Grenoble
N° 90767 - H
ballenet@chu-grenoble.fr

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Edwards EB, Bennett LE, Cecka JM. Effect of HLA matching on the relative risk of mortality for kidney recipients : a comparison of the mortality risk after transplant to the mortality risk of remaining on the waiting list. *Clin Transplant* 1997 ; 64(9) : 1274-1277.
2. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2).
3. Thervet E, Zuber J, Sberro R, et al. Immunosuppressive treatments: Mechanisms of action and clinical use. *Nephrol ther* 2011 Dec,7(7) : 566-81.
4. Mayes JT, Thistlethwaite JR, Stuart JK, Buckingham MR, Stuart FP : Reexposure to OKT3 in renal allograft recipients. *Transplantation* 1988 ; 45 : 349-53.
5. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995 ; 59 : 1194-1200.
6. Budde K, Glander P, Krämer BK, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus : clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes. *Transplantation* 2007, 83 : 417-424.
7. Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1317-23.
8. Kahan BD, Wong RL, Carter C. A phase I study of a 4 week-course of SDZ-RAD (RAD) quiescent ciclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1999 ; 68 : 1100-1106.
9. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus(prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000 Mar 15 ; 69(5) : 834-41.
10. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation : results at 2 years. *Transplantation* 2001 Jul 27 ; 72(2) : 245-50.
11. Grinyó JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sánchez-Plumed J, Gentil MA et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul; 24(7):2269-76.
12. Serge Cremers, Rik Schoemaker, Eduard Scholten Jan den Hartigh, Jacqueline König-Quartel Eric van Kan et al. Characterizing the role of enterohepatic recycling in the interactions between mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitors in renal transplant patients by pharmacokinetic modelling. *British Journal of Clinical Pharmacology*.2005 Jan; 60(3):249-256.
13. Silva HT, Jr., Yang HC, Abouljoud M, et al. One-year results with extended-release Tacrolimus/MMF, Tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007 Mar ; 7(3) : 595-608.
14. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007 Dec 20 ; 357(25) : 2562-75.
15. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study : observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009 Aug ; 9(8) : 1876-85.

16. Squifflet JP, Backman L, Claesson K, Dietl KH, Ekberg H, Forsythe JL, et al. Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2001 Jul 15; 72(1): 63-69.
17. Kocak H, Yacupoglu U, Karatas GU, et al. Tacrolimus plus low dose mycophenolate mofetil in renal transplant recipients : better 2 year graft and patient survival than with a higher mycophenolate mofetil dose. *Transplant Proc* 2005 ; 37(7) 3009-3011.
18. Kiberd BA, Puthenparumpil JJ, Fraser A, Tett SE, Lawen J. Impact of Mycophenolate Mofetil Loading on Drug Exposure in the Early Posttransplant Period. *Transplantation Proceedings* 2005 ; 37 : 2320-2323.
19. Gozdowska J, Urbanowicz A, Baczowska T, Pazik J, Matlosz B, et al. Safety and tolerance of sodium mycophenolate in patients after renal transplantation- an observational study. *Transplantation Proceedings* 2009;41:3016-18.
20. Rath T, Küpper M. Comparison of inosine-monophosphate-dehydrogenase activity in patients with enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Transplant* 2009 Jul-Aug ; 41(6) : 2524-8.
21. Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F, et al. Steroid withdrawal at 3 months after kidney transplantation: a comparison of two tacrolimus based regimens. *Transplant Int.* 2005 Feb ; 18(2) : 157-162.
22. Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y. The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003 Jun; 17(3) : 234-241.
23. Vanrenterghem Y, Van Hoof JP, Squifflet JP, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation : results of randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005 Jan; 5(1) : 87-95.
24. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005 Apr 15 ; 79(7) : 807-14.
25. Vitko S, Klinger M, Salmela K, et al. Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/ mycophenolate mofetil-in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation : results of the Atlas study. *Transplantation.* 2005 Dec 27 ; 80(12) : 1734-41.
26. Kramer BK, Klinger M, Wlodarczyk Z, et al. Tacrolimus combined with two different corticosteroid-free regimens compared with a standard triple regimen in renal transplantation : one year observational results. *Clin Transplant* 2010 Jan-Feb; 24(1) : E 1-9.
27. Undre NA, Stevenson P, Schäfer A. Pharmacokinetics of Tacrolimus : Clinical Relevant Aspects. *Transplantation Proceeding* 1999 ; 31 (Suppl 7A): 21S-24S.
28. Jain AB, Abu-Elmagd K, Abdallah H et al. Pharmacokinetics of FK 506 in Liver Recipients after Continuous Intravenous Infusion. *J Clin Pharmacol* 1993 ; 33 (7) : 606-11.
29. Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles, and blood level monitoring of FK 506. *Transplant Proc* 1994 ; 26 (6) : 3267-9.
30. Peters DH, Fitton A, Plosker GL and Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993 ; 46 : 746-794.
31. Christians U et al. Measurement of FK 506 by HPLC and Isolation and Characterization of Its Metabolites. *Transplantation Proceedings* 1991c ; 23(1) : 940-1.
32. Trull AK. Therapeutic monitoring of tacrolimus. *Ann Clin Biochem* 1998 ; 35 : 167-180.
33. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R and Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK 506. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 6077-6080.

34. Press RR, Ploeger BA, den Hartgh J et al. Explaining variability in tacrolimus pharmacokinetics to optimize early exposure in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2009 Apr ; 31(2) : 187-97.
35. Barry A, Levine M. A systematic review of the effect of CYP3A5 genotype on the apparent oral clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2010 Dec ; 32(6) : 718-14.
36. Robert AM, Maarteen HL, ML Stolk Leo et al. Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics : influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2007 ; 21 : 427-435.
37. Kuehl P, Zhang J, Lin Y et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat genet* 2001 ; 27 : 383-91.
38. Haufroid V, Wallemacq P, Vankerckhove V. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates : guidelines from an experimental study. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 2706-13.
39. Gelder T, Hesselink DA. Dosing tacrolimus based on CYP3A5 genotype : will it improve clinical outcome ? *Clinical pharmacol ther* 2010 ; 87(6) : 640-641.
40. Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, et al. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney int* 2005 ; 67 : 2440-7.
41. Böttiger Y, Brattström C, Tyden G, Säwe J, and Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side effects in renal transplant recipients. *J Clin pharmacol* 1999 ; 48 : 445-448.
42. Salm P, Taylor PJ, Clark A et al. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference for analysis of tacrolimus to assess two immunoassays in patients with live and renal transplants. *Ther Drug Monit* 1997 Dec ; 19(6) : 694-700.
43. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 374-384.
44. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine : a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998 ; Dec 27 ; 66(12) : 1736-40.
45. Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1994 ; 58 (2) : 155-69.
46. Weir MR, Fink JC. Risk for postransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999 jul ; 34 (1) : 1-13.
47. Mc Cune TR, Thacker LR II, Peters TG. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 1998 Jan 15 ; 65(1) : 87-92.
48. Ochiai T, Fukao K, Takahashi K et al. Phase III study of FK 506 in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995 ; 27 (1) : 829-33.
49. Fisher A, Mor E, Hytioglou P et al. FK 506 hepatotoxicity in liver allograft recipients. *Transplantation* 1995 ; 59 (11) : 1631-2.
50. <http://www.vidalpro.net/medicaments/front/recherchemedic.asp>
51. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
52. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1725-30.
53. Kasiske BL, Gujjarro C, Massy ZA, Wiederkerhr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 158-65.

54. Seigneux S, Hadaya K. Prise en charge médicale des patients greffés rénaux au-delà de la première année post-transplantation. *Revue Médicale Suisse* N°147 publiée le 05/03/2008.
55. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and ciclosporine in the prevention of renal allograft rejection, a report of the European tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997 ; 64 : 436-443.
56. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ et al. Tacrolimus versus ciclosporine : a favorable vascular risk profile in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 736A (abstract).
57. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2002 Dec ; 72(6) : 660-9.
58. Manzanares C. Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus : une notion qui change. *Thérapie* 2002 ; 57(2) : 133-136.
59. Lennart CP Borra, Joke I. Roodnat, Kal J, Mathot R, Weimar W and Van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2757-2763.
60. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy : the Achilles'heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1089-100.
61. Leroy S, Isapof A, Fargues M et al. Tacrolimus nephrotoxicity : beware of the association of diarrhea, drug interaction and pharmacogenetics. *Pediatr Nephrol*. 2010 May ; 25(5) : 965-9.
62. Fu SJ, Wang YB, Yu LX, Li Q, Wang YB and Xiao LL. Factors responsible for inter-individual variations in dosage/concentration of tacrolimus in renal transplant recipients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2008 Dec ; 28(12) : 2161-4.
63. Takahashi K, Yano I, Fukuhara Y et al. Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug Metab.Pharmacokinet* 2007 ; 22(6) : 441-444.
64. Shishido S, Asanuma H, Nakai H et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1046-52.
65. Basadonna GP, MatasAJ, Gillingham KJ et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993 May ; 55(5) : 993-5.
66. http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/62/66/19/PDF/2011GRE17032_hugon_amelie_1_D_.pdf
67. Vicari-Christensen M, Repper S, Basile S, Young Danella. Tacrolimus : review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate prationners' understanding and offer strategies foe educating patients and promoting adherence. *Prog Transplant* 2009 Sept ; 19(3) : 277-84.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	
acénocoumarol	■								felbamate									paclitaxel									
acide méfénamique									félodipine									pantoprazole									
acide valproïque				■					fentanyl									paracétamol									
alfentanil									finastéride									paroxétine									
alprazolam									flécaïnide									pazopanib									
amiodarone									fluoxétine									phénobarbital									
amitriptyline									flurbiprofène									phenprocoumone									
amlodipine									flutamide									phénytoïne									
apixaban									fluvastatine									pioglitazone									
aripiprazole									fluvoxamine									piroxicam									
artémèther									fosampnévir									prasugrel									
atazanavir									galantamine									prednisolone									
atorvastatine									géfítinib									proguanil									
axtinib									gestodène									prométhazine									
bisoprolol									glibenclamide									propafénone									
bortézomib									gliclazide									propofol									
bosentan									glimépiride									propranolol									
bromocriptine									glipizide									quétiapine									
bupivacaïne									granisétron									quinidine									
buprénorphine									halopéridol									quinine									
bupropion									hydrocodone									rabéprazole									
caféine									ibuprofène									réboxétine									
carbamazépine									ifosfamide									répaglinide									
carvédilol									imatinib									rifabutine									
célécoxib									imipramine									rispéridone									
chlorphéniramine									indinavir									ritonavir									
ciclosporine									irbésartan									rivaroxaban									
citalopram									isradipine									saquinavir									
clarithromycine									itraconazole									sertraline									
clobazam									kétoconazole									sildénafil									
clomipramine									lansoprazole									simvastatine									
clonazépam									lapatinib									sirolimus									
clopidogrel									lévomépromazine									sorafénib									
clozapine									lidocaine									sufentanil									
codéine									lopinavir									sulfaméthoxazole									
colchicine									loratadine									sunitinib									
cortisol									losartan									tacrolimus									
cyclophosphamide									luméfántrine									tadalafil									
dapsone									maprotiline									tamoxifène									
darunavir									médroxyprogestérone									tamsulosine									
dasatinib									méfloquine									ténoxicam									
désogestrel									méloxicam									terbinafine									
dexaméthasone									méthadone									testostérone									
dextrométhorphan									méthylprednisolone									THC									
diazépam									métoprolol									théophylline									
diclofénac									miansérine									ticagrelor									
dihydrocodéine									midazolam									timolol									
dihydroergotamine									mifépristone (RU486)									tizanidine									
diltiazem									mirtazapine									tolbutamide									
diphénhydramine									moclobémide									toltérodine									
docétaxel									modafinil									torasémide									
dolasétron									montélukast									tramadol									
donépézil									naproxène									trazodone									
dronédarone									natéglinide									triazolam									
duloxétine									nébivolol									trimipramine									
dutastéride									nelfinavir									tropisétro									
ecstasy (MDMA)									névirapine									vardénafil									
efavirenz									nifédipine									vatalanib									
éplérénone									nilotinib									venlafaxine									
ergotamine									nimodipine									vérapamil									
erlotinib									nitrendipine									vinblastine									
érythromycine									noréthistérone									vincristine									
ésoméprazole									nortriptyline									voriconazole									
éthanol									olanzapine									warfarine									
éthinyloestradiol									oméprazole									zafirukast									
éthosuximide									ondansétron									zaléplone									
étoposide									oxybutynine									zolmitriptan									
étravirine									oxycodone									zolpidem									
																		zopiclone									

! voie conduisant à un métabolite actif voie métabolique majeure voie métabolique mineure

Tableau 1: Substrats des cytochromes P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	
acide valproïque									étravirine									montelukast									
amiodarone									felbamate									natéglinide									
ananas									flécaïnide									néfazodone									
atazanavir									fluconazole									nelfinavir									
bortézomib									fluoxétine									nifédipine									
bupropion									fluvastatine									nilotinib									
célécoxib									fluvoxamine									nitrendipine									
chardon marie (silibinine)									fosampnénavir									norfloxacine									
chloroquine									gémfirozil									oméprazole									
chlorpromazine									gestodène									pantoprazole									
ciclosporine									grapefruit, orange de Séville									paroxétine									
cimétidine									halopéridol									pazopanib									
ciprofloxacine									imatinib									prasugrel									
citapram									indinavir									prométhazine									
clarithromycine									irbésartan									propafénone									
clomipramine									isoniazide									quétiapine									
clopidogrel									itraconazole									quinidine									
darunavir									kétoconazole									réboxétine									
dasatinib									lansoprazole									régilisse									
déogestrel									lapatinib									rispéridone									
dihydralazine									lévomépromazine									ritonavir									
diltiazem									lopinavir									roxithromycine									
diphénhydramine									losartan									saquinavir									
diulfirame									luméfantrine									sertraline									
doxycycline									méthadone									simvastatine									
dronédarone									méthylprednisolone									sorafénib									
duloxétine									métoclopramide									terbinafine									
efavirenz									métronidazole									topiramate									
erlotinib									miconazole									venlafaxine									
érythromycine									moclobémide									vérapamil									
ésoméprazole									modafinil									voriconazole									
éthinyloestradiol																		zafirlukast									

inhibiteur puissant ■ inhibiteur modéré ■

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	
bosentan									lansoprazole									phénobarbital									
carbamazépine									légumes (chou, brocoli)									phénytoïne									
cyclophosphamide									méprobamate									primidone									
dexaméthasone									métamizole									rifabutine									
efavirenz									millepertuis									rifampicine									
éthanol									modafinil									ritonavir									
felbamate									névirapine									tabac (goudrons)									
ifosfamide									oméprazole									topiramate									
isoniazide									oxcarbazépine																		

inducteur puissant ■ inducteur modéré ■

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450

Inhibition	Induction
<p>L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale, b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9. Associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, l'amiodarone en ralentira l'élimination, exposant à un risque d'hémorragie qui justifie l'adaptation posologique de l'acénocoumarol et le suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6. Associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, en l'occurrence la morphine).</p>	<p>L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale, b) la présence ou non de métabolites actifs et c) des concentrations d'inducteur. Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (> 2 semaines après la disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. L'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, sera fortement accélérée en présence du millepertuis. Par conséquent, l'effet contraceptif ne sera plus assuré et il faudra prévoir un autre mode de contraception.</p>

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoolin.ch rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP



Serment

des

Apothécaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

NOM : Nassima YAHIAOUI

TITRE : Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois post-greffe. Etude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales 2010 et 2011 au CHU de Grenoble

RESUME

Cette thèse porte sur le tacrolimus, un médicament immunosuppresseur appartenant à la famille des inhibiteurs de la calcineurine, utilisé en transplantation rénale. Un suivi thérapeutique de ce médicament a été réalisé chez les patients transplantés rénaux par le biais d'une étude rétrospective menée au CHU de Grenoble entre janvier 2010 et avril 2011.

Le tacrolimus est un médicament à marge thérapeutique étroite dont l'effet indésirable majeur est sa néphrotoxicité. Il présente également une forte variabilité pharmacocinétique inter et intra individuelle. Tous ces critères imposent un suivi thérapeutique pharmacologique régulier lors de son utilisation et complexifient son utilisation en pratique clinique. Seule une connaissance et une maîtrise des paramètres influençant sa pharmacocinétique permettrait d'individualiser l'adaptation de sa posologie et d'atteindre plus précocement les concentrations cibles. Cela permettrait également de limiter les fluctuations des taux sanguins de tacrolimus hors des taux cibles dont les conséquences cliniques sont potentiellement graves. En effet, une sur-immunosuppression exposerait le patient à un risque de néphrotoxicité, et une sous-immunosuppression à un risque de rejet aigu pouvant aboutir à la perte du greffon.

Ce travail expose les résultats d'une étude rétrospective dont l'objectif était d'évaluer l'exposition au tacrolimus dans les trois mois post-greffe, et d'identifier les facteurs susceptibles de modifier sa pharmacocinétique.

Mots clés : tacrolimus, immunosuppresseur, taux cibles, transplantation rénale, variabilité, pharmacocinétique, suivi.