



HAL
open science

Exposition au tacrolimus chez le patient obèse : une étude cas-témoins en transplantation rénale

Vincent Robert

► **To cite this version:**

Vincent Robert. Exposition au tacrolimus chez le patient obèse : une étude cas-témoins en transplantation rénale. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02982104

HAL Id: dumas-02982104

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982104>

Submitted on 28 Oct 2020

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.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE

Soutenu le 22 octobre 2020

Par M. Vincent ROBERT

Né le 08 mars 1993

À Le Port (île de la Réunion)

*Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de*

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

---oOo---

THESE ARTICLE

**EXPOSITION AU TACROLIMUS CHEZ LE PATIENT OBESE
UNE ETUDE CAS TEMOINS EN TRANSPLANTATION RENALE**

---oOo---

JURY :

Président Monsieur le Professeur Stéphane HONORE
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Tristan LEGRIS
Membres : Madame le Docteur Emmanuelle MANOS-SAMPOL
Madame le Docteur Hélène PEYRIERE
Madame le Docteur Marie-Bénédicte VINCENELLI

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Stéphane HONORE,

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Tristan LEGRIS,

Le chemin a été long, un peu moins de quatre ans. Je commencerai donc par te remercier pour ta patience mais aussi pour ta confiance et ton implication au cours de ce travail. Merci pour l'ensemble de tes conseils.

A Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

Vous me faites un privilège en acceptant de juger ce travail. Veuillez agréer l'expression de ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur Emmanuelle MANOS-SAMPOL,

Merci pour votre contribution tout au long de ce travail, merci pour vos conseils. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de mon estime.

A Madame le Docteur Marie-Bénédicte VINCENTELLI,

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, pour ces belles valeurs que vous véhiculez chaque jour. Merci pour cette bienveillance et tous ces conseils au cours de ces deux semestres. Je n'ai jamais autant appris ce métier qu'à vos côtés.

A ma famille

A mes parents,

Vous m'avez accompagné, encouragé et soutenu toutes ces années à chacune des grandes étapes, vous avez su rester présents malgré la distance. Merci pour tout.

A Gladys,

Admiratif de ton parcours, je m'en suis forcément un peu inspiré. Tu m'as aidé à faire mes premiers pas vers cet avenir, tu m'as surtout toujours accompagné. De grandes choses se sont passées, aujourd'hui te voilà épouse et maman, je suis si fier de toi et de cette petite famille que vous formez avec Clément et Ambroise.

A ma belle-famille,

C'est une vraie chance de vous avoir. Merci pour toutes ces aventures, ces bons p'tits plats, ces descentes de ski ... mais avant tout, merci pour ces moments de famille.

A vous, familles des deux hémisphères,

Merci pour votre soutien et votre amour.

A Camille,

Les mots sont peu de choses pour te dire « merci ». Merci d'être chaque jour à mes côtés, merci de rendre tous ces instants toujours plus beaux, merci de rendre ma vie plus belle.

A mes amis

La Réunion,

Anneuh, Béné, Chouchou, Dany, David, Yannick, ces années collège et lycée ont été magnifiques à vos côtés. Le temps a filé, certaines choses ont changées, mais les moments passés ensemble sont toujours parfaits.

Valmy, qui a dit qu'une partie de Monopoly durait 30 ans ? Merci à toi mon ami d'avoir toujours été là.

Grenoble

Antho, on en a passé des moments à l'appart à jouer à la play au lieu de réviser nos partiels, faut croire que ça n'a pas eu que du mauvais sur nous... Jean Jacques et Patricia doivent être très fier de toi.

Benoit, on savait les gérer les soirées à moindre coût. Quand on y pense il n'était pas si mauvais ce Papagayo une fois les premiers verres passés.

Ramzy, quand il te reste 3h pour découvrir une matière c'est tellement mieux de ne pas être tout seul, et surtout d'avoir un pote qui te sert le café au bol, ça c'est de l'accueil !

Agathe, Anne Laure, Caro, Marie, Marion, Nassim Victo, Younes, merci pour ces belles années de fac, ces soirées Pékin express, ces 31... c'est réellement une chance pour moi de vous avoir.

Marseille

Matthieu, tout premier co-interne et surtout tout premier ami de cette aventure marseillaise. Tu es mauvais à Fifa, pas de doute là-dessus, mais ça ne change rien pour moi. Tu as par ailleurs été parfait en tant que relecteur de thèse, et je t'en remercie profondément. Et Noémie, future épouse du Dr Guiotte, quel prestige. Merci à tous les deux pour tous ces bons moments partagés ensemble.

Vivi, j'espère que Quentin t'a prévenu qu'il passera tous ses weekends à Marseille ? Bon vent à tous les deux

Marie, Mahé que de bons moments avec vous, il me tarde de découvrir votre nouveau chez-vous et surtout de recevoir des leçons de ski de la part du meilleur moniteur de l'ESF.

Xavier, pour ton futur cadeau de thèse, la cagnotte pour un réveil est déjà faite.

Florent, bientôt plus de publis que Didier à ton actif...je t'attendrai chaque semaine pour améliorer notre niveau à Arkose, et y'a du boulot ...

A la team oncopharma, Floflo, quel magnifique gang des surchausses que nous formions. Célia, même si tes pronos foot n'étaient pas les meilleurs je garderai en tête ces bons moments partagés à la libération de poche (en même temps on était les deux seuls à y être tout le temps) et Tessa, pour ta douceur quand tu dois prononcer ces mots « c'est la pharmacie !!!! » Genkuya à toutes les trois.

A l'équipe de la Réunion. Anne So, Naeziah, Marie, Magalie, Nico, Jeremy, Fanny, Julie et tous les autres. Merci pour ce semestre juste parfait.

A l'équipe du CGD, j'ai signé pour deux semestres avec vous et ça a été l'une des meilleures décisions qu'il m'ait été donnée de prendre. C'est un plaisir de venir travailler chaque jour à vos côtés. C'est aussi un plaisir de manger ce que chacune d'entre vous ramène. C'est moins un plaisir quand il s'agit de se peser à la fin du semestre.

A, Léo, Manon, Florette, Romain, Marie, Ben, Emma, Beber, Margaux, Melissa, Rebecca, et tous les autres qui ont rendu cet internat génial.

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Almé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS
AUTEURS.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	7

CHAPITRE 1 : LA TRANSPLANTATION RENALE ET LE TACROLIMUS

GENERALITES SUR LA TRANSPLANTATION RENALE	10
RISQUE DE REJET ET TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	13
1. LE REJET HYPERAIGU	13
2. LE REJET AIGU	14
3. LE REJET CHRONIQUE : LA DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON	14
LE TACROLIMUS	15
1. DECOUVERTE	15
2. MECANISME D'ACTION ET EFFETS PHARMACODYNAMIQUES	16
3. INDICATIONS.....	18
3.1. <i>Formes topiques</i> :.....	18
3.2. <i>Formes orales</i> :.....	18
3.3. <i>Forme injectable</i> :.....	18
4. PHARMACOCINETIQUE.....	19
4.1. <i>Absorption</i> :.....	19
4.2. <i>Distribution</i> :.....	19
4.3. <i>Métabolisme et biotransformation</i> :.....	22
4.4. <i>Élimination</i>	22
5. INTERACTIONS.....	22
5.1. <i>Inhibiteurs du métabolisme du tacrolimus</i>	23
5.2. <i>Inducteurs du métabolisme du tacrolimus</i>	24
5.3. <i>Interactions, différence entre CYP3A4 et CYP3A5</i>	26
5.4. <i>Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques</i>	27
6. PHARMACOGENETIQUE.....	27
6.1. <i>CYP3A5</i>	27
6.2. <i>CYP3A4</i>	29
6.3. <i>ABCB1</i>	29
6.4. <i>POR</i>	30
6.5. <i>PPAR-α</i>	30
7. AUTRES SOURCES DE VARIABILITE DE LA PHARMACOCINETIQUE DU TACROLIMUS	30
7.1. <i>Age</i>	31

7.2.	Sexe	31
7.3.	Ethnie	31
7.4.	Ac anti HCV.....	32
7.5.	Microbiote intestinal.....	32
8.	VARIABILITE INTRA-PATIENT (IPV)	33
9.	EFFETS INDESIRABLES.....	34
9.1.	La néphrotoxicité.....	35
9.2.	Troubles hydro-électrolytiques.....	35
9.3.	Toxicité cardiovasculaire et métabolique.....	36
9.4.	Neurotoxicité.....	37
9.5.	Alopécie et hypertrichose.....	37
9.6.	Infections, cancers et syndromes lymphoprolifératifs.....	38
10.	MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE ET SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE	38
10.1.	Concentrations résiduelles cibles de tacrolimus.....	39
10.2.	Méthodes analytiques.....	39

CHAPITRE 2 : PHARMACOCINETIQUE DU MEDICAMENT CHEZ LE PATIENT OBESE QUID DU TACROLIMUS ?

OBESITE : DEFINITION ET COMORBIDITES ASSOCIEES	41
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE	42
IMPACT DE L'OBESITE SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS.....	44
1. ABSORPTION	44
2. DISTRIBUTION	44
3. METABOLISATION	46
4. ÉLIMINATION	46
POSOLOGIE DES PRINCIPES ACTIFS ET INDICATEURS ANTHROPOMETRIQUES.....	48
1. IMC.....	48
2. POIDS CORPOREL TOTAL (TBW)	48
3. SURFACE CORPORELLE (SC)	49
4. POIDS IDEAL (IBW)	49
5. POIDS MAIGRE (LBW).....	50
6. POIDS AJUSTE (ABW)	50
7. POIDS NORMAL PREVU (PNWT).....	50
8. INDICATEURS ANTHROPOMETRIQUE ET POSOLOGIE DES ANTICALCINEURINES	51
QUID DU TACROLIMUS CHEZ LE PATIENT OBESE TRANSPLANTE RENAL ?.....	52
1. OBESITE CHEZ LE DIALYSE.....	52
2. ACCES A LA GREFFE RENALE CHEZ LE PATIENT OBESE	52
3. COMPLICATIONS DE LA TRANSPLANTATION CHEZ LE SUJET OBESE	53
4. MORTALITE ET SURVIE DU GREFFON CHEZ LE PATIENT OBESE TRANSPLANTE RENAL.....	53
5. PHARMACOCINETIQUE DU TACROLIMUS CHEZ LE PATIENT OBESE.	54

ARTICLE :
TACROLIMUS EXPOSURE IN OBESE PATIENT
A CASE-CONTROL STUDY IN KIDNEY TRANSPLANTATION

ABSTRACT	61
INTRODUCTION.....	62
MATERIALS AND METHODS.....	64
POPULATION	64
IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENTS	64
OTHER TREATMENTS	65
CLINICAL DATA.....	65
DETERMINATION OF TACROLIMUS TROUGH LEVELS (C₀) AND DOSE ADJUSTMENT	65
CYP3A4 AND 3A5 GENOTYPING	66
PHARMACOLOGICAL DATA	66
STATISTICAL ANALYSIS	67
RESULTS	68
PATIENTS	68
POOLED PHARMACOLOGICAL DATA	68
LONGITUDINAL PHARMACOLOGICAL DATA	69
FACTORS ASSOCIATED WITH TACROLIMUS EXPOSURE	69
SIMULATED TACROLIMUS DOSES BASED ON ADJUSTED BODY WEIGHT (ABW), IDEAL BODY WEIGHT (IBW), LEAN BODY WEIGHT (LBW), AND ANDREWS' FORMULA	69
DISCUSSION	71
CONCLUSIONS.....	74
FIGURES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE LEGENDS.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 1: LONGITUDINAL MONITORING OF MEDIAN TACROLIMUS (TAC) C₀ (A), TAC DAILY DOSES (B) AND C₀/D RATIO (C)	75
FIGURE 2: DISTRIBUTION OF ΔTAC^{OBS} AND ΔTAC^{SIM} CALCULATED WITH IDEAL BODY WEIGHT (IBW), LEAN BODY WEIGHT (LBW) AND ANDREWS' FORMULA IN NON-OBESE (A) AND OBESE PATIENTS (B)	76
TABLES	77
TABLE 1: DESCRIPTION OF OBESE PATIENT (Ob) AND NON-OBESE PATIENT (NOB) GROUPS	77
TABLE 2: PATIENT CHARACTERISTICS AT 3 MONTHS	78
TABLE 3: LINEAR REGRESSION MODEL ANALYZING THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICO-BIOLOGICAL PARAMETERS AND THE MEAN C₀/D RATIO DURING THE FIRST 3 MONTHS OF RENAL TRANSPLANTATION ...	79
SUPPLEMENTARY TABLE 1: FORMULAS FOR CALCULATING INITIAL DOSES BASED ON IDEAL BODY WEIGHT, LEAN BODY WEIGHT AND ANDREWS' FORMULA.	80
SUPPLEMENTARY FIGURE 1: DISTRIBUTION OF ΔTAC^{OBS} OF THE NOB AND Ob GROUPS.	81
REFERENCES.....	82
DISCUSSION ET CONCLUSIONS.....	86
PERSPECTIVES.....	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Chiffres clés de la maladie rénale en France en 2017	11
Figure 2 : Évolution des Taux de mortalité entre 2010 et 2017	12
Figure 3 : Survie globale du greffon rénal en 2017	12
Figure 4 : Structure chimique du tacrolimus	15
Figure 5 : Activités immunorégulatrices de l'interleukine-2	17
Figure 6 : Signaux d'activation lymphocytaire : Action des anticalcineurines	17
Figure 7 : Toxicité des inhibiteurs de la calcineurine.	34

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Distribution du tacrolimus chez le rat après administration IV	20
Tableau 2 : Distribution du tacrolimus chez le rat après administration orale	21
Tableau 3 : Molécules inhibitrices du CYP 3A4/5 et rapport d'inhibition selon DDI predictor®	24
Tableau 4 : Molécules inductrices du CYP 3A4/5 et rapport d'induction selon DDI predictor®	25
Tableau 5 : Inducteurs et inhibiteurs de la glycoprotéine p (P-gp)	26
Tableau 6 : Attribution de phénotypes de métabolisme probables sur la base des diplotypes CYP3A5	28
Tableau 7 : Recommandations posologiques pour le tacrolimus basées sur le phénotype CYP3A5	28
Tableau 8 : Fréquence des allèles par groupe ethnique des enzymes et transporteurs métabolisant le Tac32	
Tableau 9 : Comorbidités associées à l'obésité	41
Tableau 10 : Identification des profils phénotypiques selon la valeur de C/D	55
Tableau 11 : Facteur de risque d'être métaboliseur lent	55
Tableau 12 : Recommandations sur la posologie de la dose initiale de tacrolimus selon le genotype	57

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

ABCB1 : Glycoprotéine-p (Permeability-glycoprotein)

ABW : Poids ajusté (Adjusted body weight)

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AUC : Aire sous la courbe (Area under curve)

BSA : Surface corporelle (Body surface area)

C₀ : Concentration résiduelle

C₀/D_P : Concentration résiduelle pondérée par la dose-poids

C_{max} : Concentration maximale

CMV : Cytomégalovirus

CYP : Cytochrome P450

DDI : Interaction drogue-drogue (Drug drug interaction)

DSA : Ac anti-HLA spécifique du donneur (Donnor specific antibody)

EER : Épuration extra-rénale

FC : Facteur de correction

FDA : Food and drug administration

FI/AT : Fibrose interstitielle / Atrophie tubulaire

FK-506 : Tacrolimus

FKBP12 : Protéine de fixation du FK-506 (FK506-binding protein)

HLA : Antigène du leucocyte humain (Human leucocyte antigen)

HUG : Hôpitaux universitaires de Genève

IBW : Poids idéal (Ideal body weight)

IATDMCT : Association internationale de surveillance thérapeutique des médicaments et de toxicologie clinique

IC : Intervalle de confiance

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Proton

IMC : Indice de masse corporelle

IMSM : Modèle statique mécaniste *in vivo* (*In vivo* mechanistic static model)

IPV : Variabilité intra-patient (Intra patient variability)

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

LBW : Masse maigre (Lean body weight)

LC-MS/MS : Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem

LDL : Lipoprotéine de faible densité (Low density lipoproteine)

NFAT : Facteur nucléaire des cellules T activées (Nuclear factor of activated T-cells)

NODAT : Diabète induit après transplantation (New onset diabetes after transplantation)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

P-GP : Glycoprotéine-p (Permeability-glycoprotein)

PNWT : Poids normal prédit (Predicted normal weight)

POR : Cytochrome P450 oxidoreductase

PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

REIN : Réseau épidémiologique et information en néphrologie

SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil

SC : Surface corporelle

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Tac : Tacrolimus

TBW : Poids total (Total body weight)

Tmax : Temps pour atteindre la concentration maximale

TNF : Facteur de nécrose tumorale (Tumor necrosis factor)

TRPM6 : Membre 6 de la sous-famille M du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (Transient receptor potential cation channel subfamily M member 6)

TRPV5 : Membre 5 de la sous-famille V du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5)

UGD : Uridine glucuronosyltransférases diphosphate

V_D : Volume de distribution

VHC : Virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

En 2017, sur le territoire français, près d'un quart des patients dialysés sont obèses contre 17 % dans la population générale.¹ L'obésité a longtemps été un frein pour l'accès à la transplantation rénale, bien que ce soit la meilleure alternative thérapeutique pour les patients en insuffisance rénale avancée. Cela peut s'expliquer notamment par l'incidence plus élevée de complications chirurgicales postopératoires dans la population obèse lors de la transplantation rénale.^{2,3} Dans la littérature, les résultats de la transplantation rénale chez les patients obèses sont acceptables. Une méta-analyse des études publiées après 2003 a montré que ni la mortalité des patients à 5 ans ni la perte de greffe après 1 an n'étaient significativement affectées par l'obésité.⁴ Les études ont également montré que la transplantation pouvait réduire la mortalité chez les patients obèses jusqu'à 77 % par rapport aux candidats à la transplantation qui restent en dialyse.^{5,6}

Le tacrolimus, immunosuppresseur de la famille des anticalcineurines, apparu sur le marché en 1994, est devenu un acteur majeur dans la prophylaxie du rejet d'allogreffe rénale.⁷ En diminuant la production d'interleukine (IL) II, il freine l'activation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques ainsi que l'activation des cellules B. Sa faible marge thérapeutique et sa grande variabilité pharmacocinétique aussi bien inter-individuelle qu'intra-individuelle, rendent indispensable la mise en place d'une étroite surveillance de sa concentration sanguine. Ce suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est pratiqué en routine en mesurant son taux résiduel sanguin, connu pour être corrélé à l'efficacité et à la survenue d'événements indésirables. Chez le patient transplanté rénal, la sous-exposition au tacrolimus favorise les rejets à médiation cellulaire et/ou humorale et réduit la durée de vie du greffon. La surexposition quant à elle conduit à l'apparition de nombreux effets indésirables tels que le diabète post-transplantation⁸, la néphrotoxicité⁹, la neurotoxicité¹⁰ etc.

En pratique clinique, la première dose de tacrolimus est calculée en fonction du poids corporel, puis ajustée selon les résultats du STP. Il arrive fréquemment de devoir modifier cette dose initiale compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique de la molécule.¹¹ Les variabilités inter et intra-individuelle sont en partie expliquées par le fait que le tacrolimus soit un substrat des cytochromes P450 3A4 et 3A5 mais aussi un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), une pompe d'efflux pour de nombreux xénobiotiques. De ce fait, l'utilisation concomitante de molécules inhibitrices ou inductrices enzymatiques peut affecter le STP.¹² De même,

l'important polymorphisme des gènes codant pour la P-gp et pour les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5 a un impact significatif sur l'exposition au tacrolimus.¹³ D'autres facteurs peuvent également influencer l'exposition au tacrolimus.

Alors que l'impact de l'obésité sur la pharmacologie de nombreuses molécules est largement étudié, les données sont plus limitées pour le tacrolimus. Une étude japonaise a montré que la dose moyenne de tacrolimus rapportée au poids en traitement d'entretien serait significativement plus faible chez les patients obèses que chez les patients ayant un indice de masse corporel (IMC) inférieur à 25 kg/m².¹⁴ De même, un plus grand nombre de patients obèses ou en surpoids seraient surexposés après une première dose de tacrolimus lorsqu'elle est calculée en fonction du poids corporel total.^{15,16}

Ces données préliminaires suggèrent que l'obésité aurait un impact indépendant sur le risque de surexposition au tacrolimus après une transplantation rénale. L'objectif de ce travail était d'évaluer cette hypothèse en analysant l'impact de l'obésité sur la surveillance du tacrolimus pendant les 3 mois qui suivent son initiation à une dose standard calculée grâce au poids réel, puis de tester différentes stratégies alternatives de calcul de dose initiale chez les patients obèses.

CHAPITRE 1

LA TRANSPLANTATION RENALE ET LE TACROLIMUS

GENERALITES SUR LA TRANSPLANTATION

RENALE

Le « rapport REIN 2017 » (Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie) produit par l'Agence de Biomédecine, évalue l'incidence globale de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en France à 172 personnes par millions d'habitants. Les comorbidités les plus fréquemment associées à l'IRCT étaient le diabète, retrouvé dans 47 % des cas chez les patients incidents en dialyse, ainsi que les comorbidités cardiovasculaires retrouvées dans 57 % des cas incidents et dont la fréquence augmentait avec l'âge.¹ Depuis les années 60, l'hémodialyse est le traitement historique de l'IRCT, bien qu'accessible réellement à un grand nombre de patients qu'à partir des années 70 avec l'ouverture des centres de dialyses dans plusieurs villes françaises.

C'est en 1982, avec l'arrivée sur le marché de la ciclosporine, qu'un tournant dans l'histoire de l'immunosuppression est engagé. Cette molécule permet une diminution drastique des taux de rejets aigus, des pertes de greffons et permet une forte croissance de l'activité de greffe. En 1994, voient le jour les lois de bioéthique encadrant la pratique de la transplantation. La greffe rénale est devenue aux côtés de la dialyse un traitement de choix dans la prise en charge de l'IRCT.

Le rein est aujourd'hui l'organe le plus fréquemment transplanté. On recense en France, presque 40 000 patients vivants avec un greffon rénal fonctionnel et environ 48 000 patients pris en charge par épuration extra-rénale (EER) (Figure 1). Il est possible de séparer en 4 catégories les types de donneur de rein : la grande majorité des dons provient de donneurs en état de mort encéphalique (environ les $\frac{3}{4}$), une deuxième catégorie correspond aux donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (classe III de la classification de Maastricht, environ 5%), une troisième catégorie correspond aux donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné (classe II de la classification de Maastricht, environ 1,5%), enfin la catégorie des dons vivants représentant environ 15% des greffes.

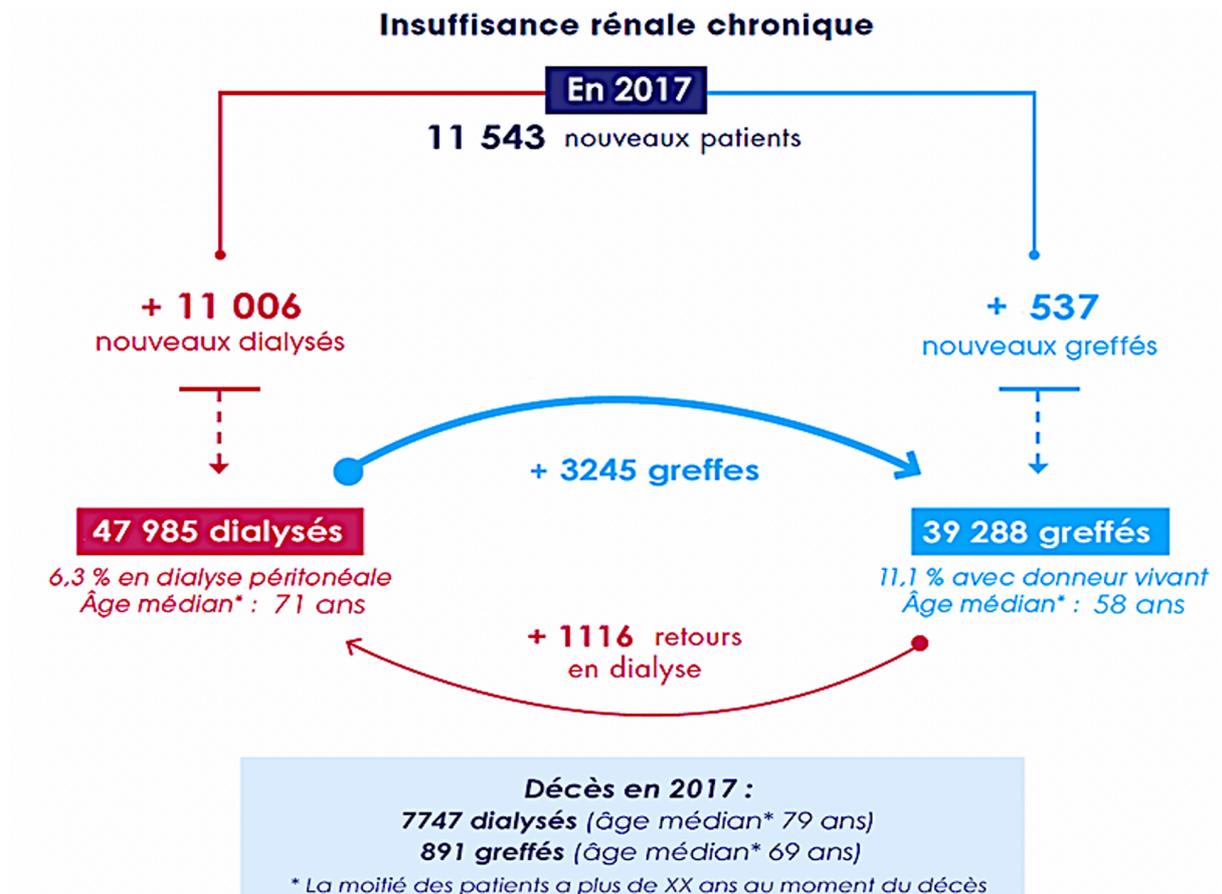


Figure 1 : Chiffres clés de la maladie rénale en France en 2017 (Agence de biomédecine ¹)

Les derniers chiffres rapportent un taux de mortalité bien inférieur pour les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale par rapport à ceux restés en dialyse (Figure 2). Cette donnée tient compte de l'efficacité de la transplantation rénale mais également du biais de sélection des patients pour la transplantation.

La transplantation est désormais le traitement de choix de l'IRCT. Les taux de survie du greffon à un an atteignent environ 90%, et 80% à 5 ans (Figure 3). Bien que les progrès soient considérables sur le plan des techniques chirurgicales ou dans la gestion et la compréhension des mécanismes de réponse immunitaire, le rejet aigu du transplant reste un obstacle important au maintien de la greffe, concernant environ 15% des patients lors de la 1^{ère} année de greffe.¹⁷

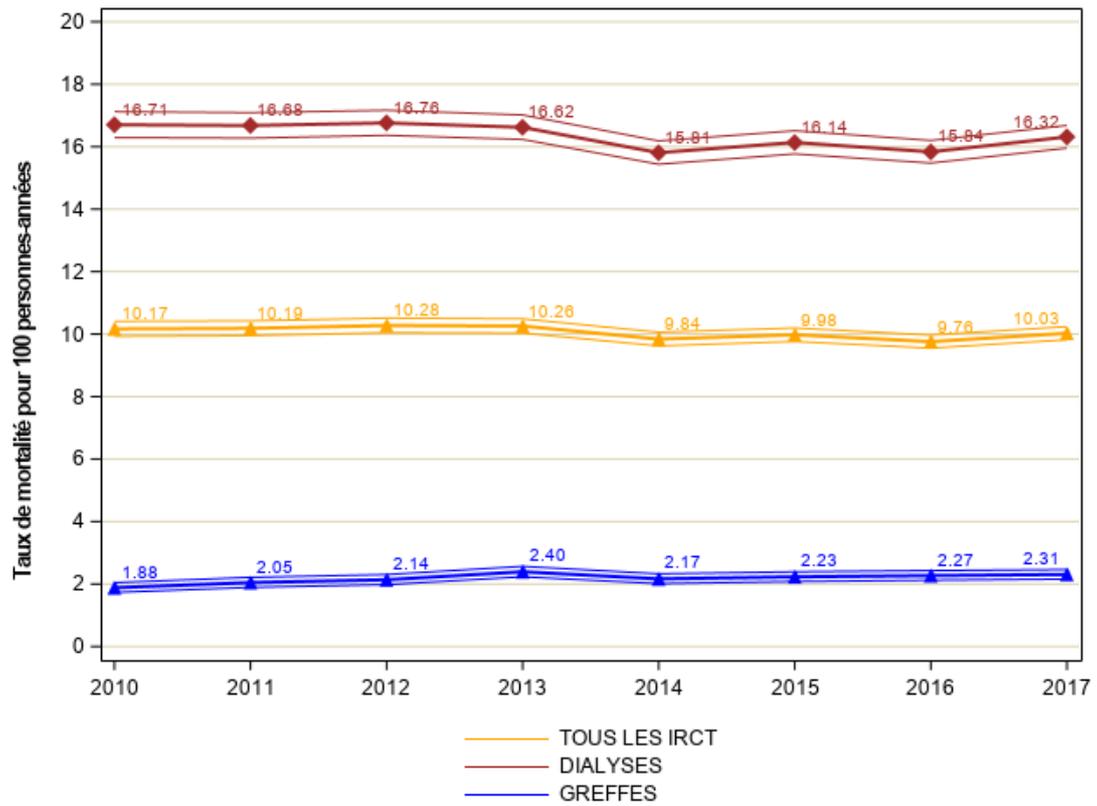


Figure 2 : Évolution des Taux de mortalité entre 2010 et 2017 (Agence de Biomédecine ¹)

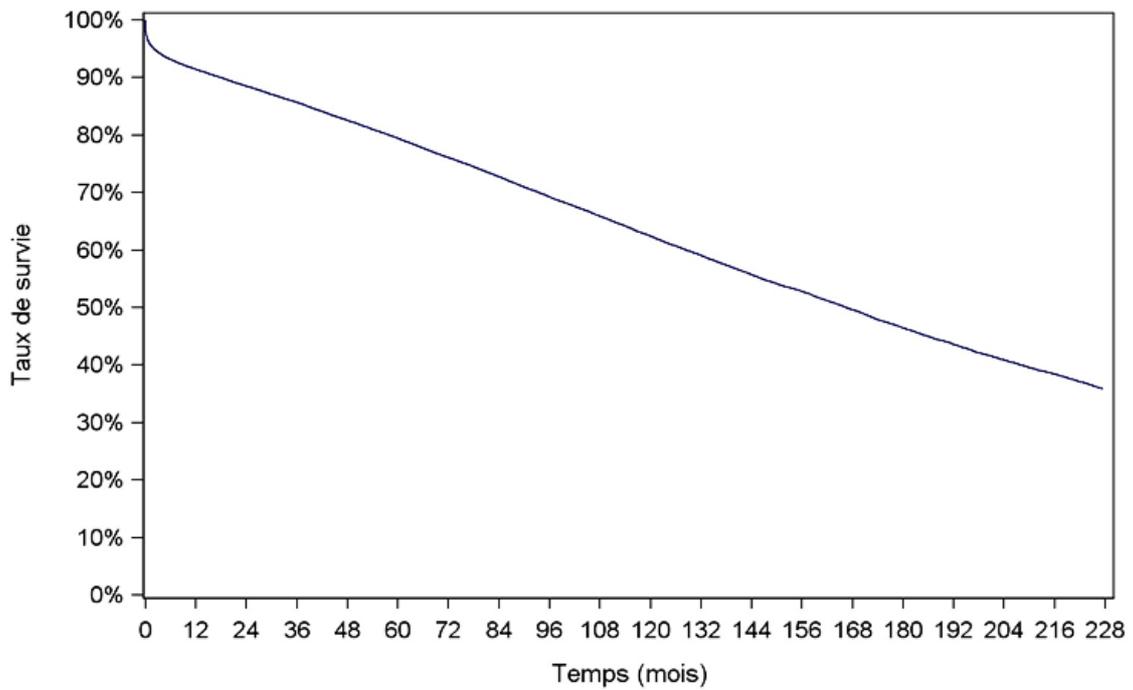


Figure 3 : Survie globale du greffon rénal en 2017 (Agence de la Biomédecine ¹)

RISQUE DE REJET ET TRAITEMENT

IMMUNOSUPPRESSEUR

Le rejet est médié par la réponse immunitaire contre l'organe transplanté. « L'attaque » du greffon résulte des deux types d'immunité, innée et adaptative,^{18,19} qui conduisent à induire des lésions au sein du tissu greffé se traduisant par une altération des fonctions du transplant à court ou moyen terme. On classe habituellement les rejets dans 3 catégories selon leur délai d'apparition²⁰ : le rejet hyperaigu, le rejet aigu et le rejet chronique.

1. Le rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu survient très précocement dans les minutes / heures qui suivent la transplantation. Ce type de rejet semble être plus fréquent en transplantation rénale par rapport aux autres types de transplantation. Il résulte de l'existence d'anticorps (Ac) anti-HLA préformés chez le receveur qui se fixent sur l'endothélium des artérioles du greffon au moment de la revascularisation.^{21,22} Ces Ac vont entraîner la fixation et l'activation des protéines du complément, conduisant à l'expression de molécules pro-adhérentes et pro-coagulantes sur l'endothélium du transplant. Le risque est la thrombose des artères qui vascularisent le transplant, nécessitant la transplantectomie urgente. Il est possible de prévenir ce type de rejet notamment à travers la recherche régulière d'Ac anti-HLA préformés chez les patients en attente d'une transplantation. Ces Ac apparaissent notamment après des événements immunisants tels que la grossesse, la transfusion ou une transplantation d'organe. Le second moyen de prévention ultime consiste à la réalisation avant la transplantation, d'un cross-match, qui est un test de lymphocytotoxicité entre les lymphocytes du donneur et le sérum du candidat à la greffe. Le cross-match réel en lymphocytotoxicité est de nos jours fréquemment remplacé par le cross-match virtuel qui permettra d'identifier les anticorps pour prédire les résultats du crossmatch réel et permettre ainsi de diminuer le temps d'ischémie froide. Il n'est possible d'effectuer la transplantation rénale que si le cross-match est négatif. Avec ces différents moyens mis en œuvre de façon systématique, la survenue du rejet hyperaigu est devenue anecdotique.

2. Le rejet aigu

La survenue du rejet aigu a lieu le plus souvent quelques jours à quelques mois après la greffe, bien que cela puisse survenir à tout moment, notamment en cas de mauvaise compliance au traitement immunosuppresseur. Les épisodes de rejet aigu ont, en plus du risque de perte rapide du greffon, un impact négatif sur la survie à long terme du greffon, constituant un facteur prédictif majeur de dysfonction chronique du transplant. En effet, les reins qui récupèrent après un épisode de rejet aigu vont avoir une diminution moyenne de 10% de la survie à 1 an par rapport aux reins sans rejet.

Le rejet aigu peut être le résultat de deux mécanismes immunologiques ²³ :

- Le rejet aigu à médiation cellulaire est lié à la reconnaissance des antigènes allogéniques du donneur par les lymphocytes T du receveur. Après avoir été activés par les cellules présentatrices d'antigènes du donneur, les lymphocytes T activés se multiplient et migrent vers les vaisseaux et l'interstitium du greffon pour le détruire.
- Le rejet aigu à médiation humorale dépend quant à lui des lymphocytes B et de la production d'Ac anti-HLA spécifiques du greffon (DSA).

Bien que certains signes biologiques tels qu'une élévation de la créatininémie puissent faire évoquer le rejet aigu, seule la biopsie du greffon suivi d'un examen histologique permettra le diagnostic de certitude et la description du rejet aigu. La classification histologique la plus communément utilisée est la classification internationale de Banff qui classe les lésions observées selon la gravité de l'atteinte.

On estime à 15-20% le risque de présenter un épisode de rejet aigu cellulaire à 1 an de greffe.¹ Ces épisodes de rejets, bien que délétères pour le greffon, sont de moins en moins fréquents grâce à l'amélioration des thérapeutiques immunosuppressives.

3. Le rejet chronique : la dysfonction chronique du greffon

Les mécanismes conduisant à un rejet chronique sont complexes et encore mal définis, ils sont responsables de la dégradation progressive de la fonction épurative du greffon. La dysfonction chronique constitue la cause principale d'échec de la transplantation, en dehors des décès avec greffons fonctionnels. L'immunité humorale *via* la détection de DSA *de novo* circulants est fortement corrélée à la survenue du rejet chronique et à la perte du transplant. Les mécanismes de néphrotoxicité des anticalcineurines sont également liés à la dysfonction chronique du greffon.

LE TACROLIMUS

1. Découverte

Au début des années 80, la découverte de la ciclosporine marque un tournant dans l'immunosuppression moderne permettant une incidence largement diminuée des rejets aigus et la réussite des transplantations d'organes solides. Ses puissantes capacités immunosuppressives et sa faible myélotoxicité font le succès de cette molécule dans la lutte contre le rejet de greffe.

En 1987, l'équipe japonaise de recherche dirigée par T. Goto, T. Kino et H. Hatanaka découvrent que la souche *Streptomyces tsukubaensis* n° 9993 (isolée dans la région de Tsukuba, au Japon) a la capacité de produire un agent immunosuppresseur à la structure macrolide désigné par le code FK-506 (Figure 4). Son activité *in vitro* a été mesurée à 100 fois supérieure par rapport à celle de la ciclosporine.^{24,25} La dénomination commune tacrolimus a par la suite été formée à partir des mots suivants → **T**sukuba **macrolide** **immuno**suppressant.

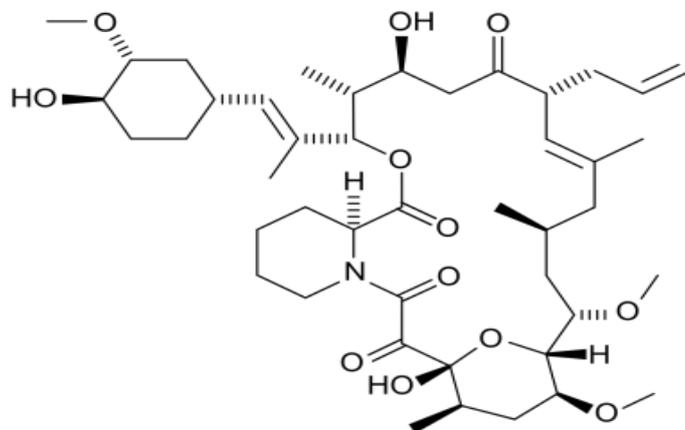


Figure 4 : Structure chimique du tacrolimus

Bien qu'ayant des structures moléculaires très différentes, l'action de la ciclosporine et celle du tacrolimus semblent assez similaires. De nombreux travaux de recherche entrepris à la suite de cette découverte, vont comparer les deux anticalcineurines.

Une méta-analyse montre que le tacrolimus est significativement supérieur à la ciclosporine pour réduire la perte de greffe, le rejet aigu et l'hypercholestérolémie. En revanche, la survenue de NODAT (New Onset Diabetes After Transplantation) qui correspond au « diabète post-transplantation » s'avère plus fréquente avec le tacrolimus.²⁶

Une deuxième méta-analyse comparant les deux molécules en transplantation cardiaque montre les mêmes résultats, avec une fréquence moindre d'hypertension artérielle, d'hyperplasie gingivale et d'hirsutisme par rapport à la ciclosporine.²⁷ Le tacrolimus est devenu l'anticalcineurine de 1^{ère} ligne bien que la ciclosporine demeure largement utilisée.

C'est en 1994 que la Food and drug administration (FDA) donne son accord pour la mise sur le marché du tacrolimus dans la prévention du rejet de greffe hépatique. Depuis, cette indication s'est étendue aux greffes de rein, de cœur, d'intestin grêle, de pancréas, de poumon, de trachée, de peau, de cornée et de membre.

2. Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le tacrolimus et la ciclosporine sont à l'heure actuelle les seuls représentants de la famille des anticalcineurines. Leur mécanisme d'action commun conduit à inhiber indirectement la calcineurine, molécule clef de la transduction du premier signal d'activation lymphocytaire. Cette activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à un récepteur cytoplasmique de manière spécifique et compétitive : la cyclophiline pour la ciclosporine ou la FKBP12 pour le tacrolimus. Le complexe ainsi formé se lie et inhibe la calcineurine induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T et empêchant la transcription des gènes des cytokines. La calcineurine est en temps normal activée grâce à une cascade de réactions immunologiques faisant suite à la reconnaissance antigénique et donnant lieu à une augmentation du calcium intracellulaire. La calcineurine activée déphosphoryle le NFAT (facteur nucléaire des cellules T activées) ce qui lui permet de pénétrer dans le noyau du lymphocyte T. Le NFAT est un facteur de transcription du gène de l'IL-2. L'interleukine-2 synthétisée va elle-même induire, après sa sortie de la cellule, par voie autocrine et paracrine, la prolifération de lymphocytes T et la production de cytokines (Figure 5).

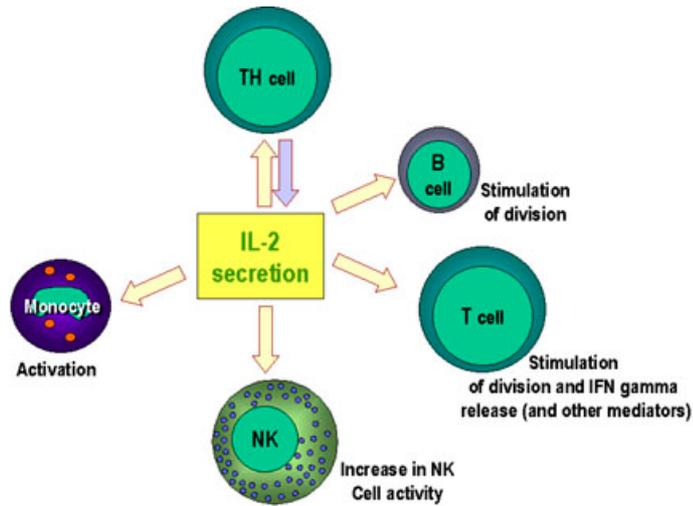


Figure 5 : Activités immunorégulatrices de l'interleukine-2 (d'après microbiologybook.org)

Ainsi, le tacrolimus et la ciclosporine inhibent la formation des lymphocytes cytotoxiques, principaux responsables du rejet du greffon. Ils suppriment l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les IL-2 et -3 et l'interféron- γ) et l'expression du récepteur de IL-2 (Figure 6).²⁸⁻³⁰

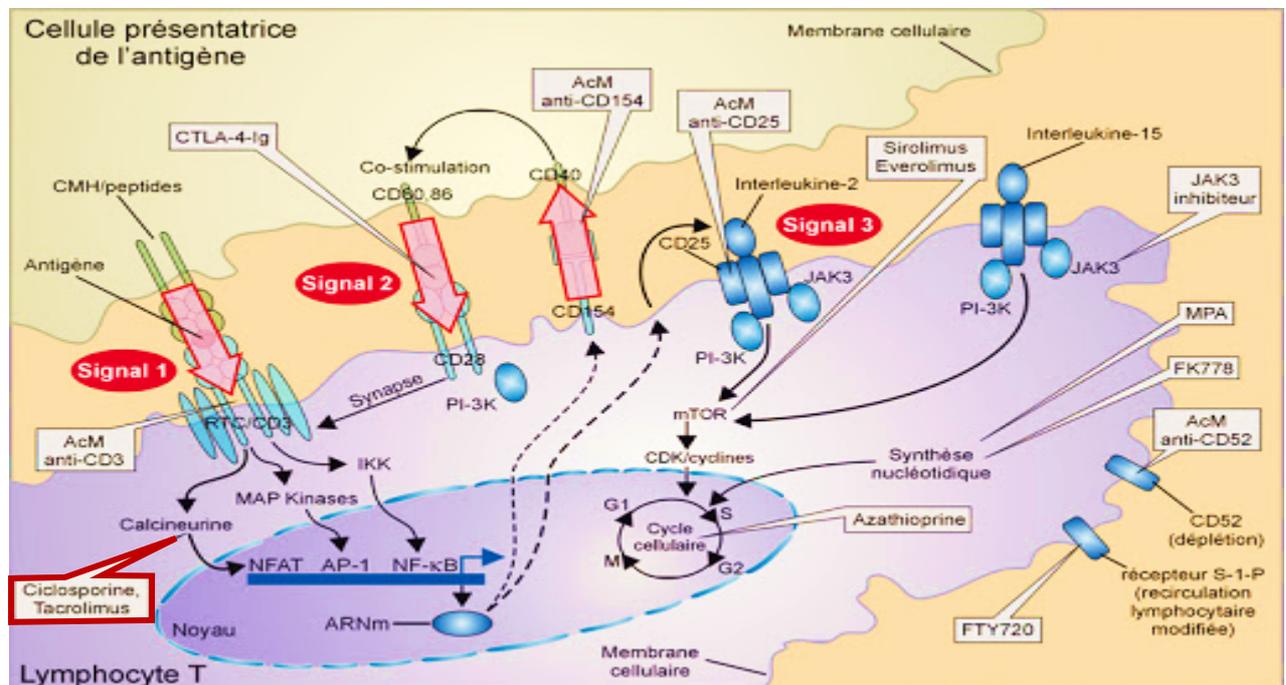


Figure 6 : Signaux d'activation lymphocytaire : Action des anticalcineurines (d'après Halloran et al.³¹)

3. Indications

Les indications approuvées pour le tacrolimus varient selon le pays et la formulation. Sur le marché français, les formulations et indications respectives sont les suivantes :

3.1. Formes topiques :

- Protopic® 0,1% ou 0,03%, Takrosem® 0,1% : sous forme de pommades elles sont utilisées pour le traitement des poussées et la prévention de la dermatite atopique modérée à sévère si la réponse est inadéquate ou s'il existe une intolérance aux dermocorticoïdes.

3.2. Formes orales :

- Tacrolimus EG® à 0,5 mg, 1mg ou 5mg, Prograf® à 0,5 mg, 1mg ou 5mg, Adoport® à 0,5 mg, 1mg, 2mg ou 5mg ; sous forme de gélules en administration biquotidienne sont utilisées pour :
 - o Prévention de rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques
 - o Traitement du rejet d'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.
- Modigraf® : sous forme de sachets granulés de 0,2mg et 1mg pour suspension buvable en administration biquotidienne répond aux mêmes indications précédentes, cette forme est adaptée aux patients pédiatriques ou aux adultes avec troubles de la déglutition.
- Advagraf® à 0,5 mg, 1mg, 3mg ou 5mg, Envarsus® à 0,75 mg, 1mg ou 4mg en administration quotidienne unique, ces formes sont utilisées dans les mêmes indications que celles listées précédemment en dehors de la prévention du rejet chez le patient transplanté cardiaque.

3.3. Forme injectable :

- Prograf® 5mg/mL solution à diluer pour perfusion intraveineuse répond aux mêmes indications que son homonyme par voie orale.

4. Pharmacocinétique

4.1. Absorption :

Le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tube digestif de façon rapide. La concentration sanguine atteint son maximum entre 30 minutes et 1 heure après administration orale. La biodisponibilité des formes orales existantes est estimée entre 20 et 25%.³²

Il est désormais bien décrit que le bol alimentaire influence l'absorption par le tractus gastro intestinal du tacrolimus lorsqu'il est pris par voie orale. En effet, un repas riche en graisse diminuera significativement l'absorption alors que la vitesse et le taux d'absorption seront augmentés à jeun.³³ L'effet sur l'absorption et donc la biodisponibilité seront impactés de façon variable selon la quantité et la composition du repas. Le résumé des caractéristiques du produit nous indique que par exemple, chez des transplantés hépatiques stables, la biodisponibilité orale est diminuée lorsque l'administration se fait après un repas à teneur modérée en graisses avec des diminutions de l'aire sous la courbe (AUC) de 27 % et de 50% de la concentration maximale (Cmax) ainsi qu'une augmentation du Temps pour atteindre la Cmax (tmax) de 173 %. Par conséquent, il est recommandé de prendre le tacrolimus à jeun ou à distance des repas, au moins 1 heure avant ou 2-3 heures après. La P-gp joue également un rôle dans la pharmacocinétique du tacrolimus. En effet, cette protéine d'efflux participe à la faible biodisponibilité du tacrolimus au niveau des entérocytes grâce à son expression apicale lui permettant d'expulser le tacrolimus dans la lumière intestinale.

4.2. Distribution :

La distribution du tacrolimus chez l'humain suit un modèle pharmacocinétique bi-compartimental. Sa liaison aux érythrocytes est très importante amenant à un ratio de distribution du tacrolimus entre le sang total et le plasma à 20 pour 1 respectivement. Ce rapport varie cependant en fonction de l'hématocrite et des protéines plasmatiques (albumine, α -1-glycoprotéine) car ces protéines ont la capacité de lier le tacrolimus. Dans le compartiment plasmatique, la proportion de tacrolimus liée aux protéines telles que l'albumine et l' α -1-glycoprotéine s'élève à plus de 98%. La distribution de cette molécule est donc importante dans tout l'organisme.³⁴ En 1998, les travaux sur le rat, proposés par Iwasaki *et al.* mettent en avant la distribution du tacrolimus radioactif dans les différents organes après administration intraveineuse (Tableau 1) et administration orale (Tableau 2). Après l'administration intraveineuse, la radioactivité a été distribuée dans tout l'organisme, les niveaux les plus élevés

étant enregistrés dans la glande surrénale, puis dans les poumons, le cœur et la glande thyroïde. De très faibles niveaux de radioactivité ont été détectés dans le cerveau et le cervelet. Après administration orale, les mesures de la distribution tissulaire étaient beaucoup moins élevées qu'après l'administration intraveineuse. Les niveaux de radioactivité les plus élevés ont été détectés dans l'estomac deux heures après l'administration et une forte radioactivité a été observée dans le tube digestif jusqu'à huit heures après l'administration.

Tableau 1 : Distribution du tacrolimus chez le rat après administration IV (d'après Iwasaki et al.³⁵)

Table II Tissue distribution of radioactivity after i.v. injection of ¹⁴ C-FK506 at a dose of 0.32 mg/kg					
Tissues	Tissue concentration (ng eq./g or ml)				
	Time after administration (h)				
	1/12	2	8	24	72
Whole blood	85±5	27±2	13±1	n.d.	n.d.
Plasma	88±8	16±2	3±3	n.d.	n.d.
Cerebrum	25±6	14±0	17±1	17±4	15±3
Cerebellum	32±10	19±2	18±2	14±2	7±1
Pituitary gland	416±73	442±40	450±38	203±26	26±26
Eyeball	93±13	64±5	45±2	26±1	8±0
Harderian gland	270±56	256±4	140±9	74±5	12±1
Parotid gland	454±106	336±36	172±8	71±4	10±2
Sublingual gland	533±41	387±35	197±7	81±4	5±5
Mandibular gland	726±168	446±11	221±8	99±2	17±2
Thyroid gland	1139±36	440±10	271±42	90±3	n.d.
Thymus	216±35	291±14	277±8	189±8	25±3
Heart	1823±316	523±23	250±8	112±3	22±2
Lung	1941±120	939±22	447±18	156±3	25±3
Liver	865±77	558±42	328±8	141±5	49±1
Kidney	956±67	420±12	219±11	84±2	26±2
Adrenal gland	2586±332	978±27	426±14	123±8	24±1
Spleen	427±78	601±13	329±10	116±5	19±2
Pancreas	711±24	523±28	284±2	139±8	23±2
Skeletal muscle	347±78	309±9	150±1	60±4	7±1
Fat	39±9	127±5	78±6	27±2	2±2
Brown fat	225±42	286±14	178±4	61±5	9±1
Bone marrow	246±38	240±11	126±6	38±1	n.d.
Skin	130±5	170±4	110±4	56±1	8±1
Testis	33±4	29±1	30±1	29±3	18±2
Prostate gland	269±37	252±19	168±13	51±3	6±0
Mesenteric lymph node	257±20	417±26	323±9	118±5	15±2
Stomach	619±71	346±20	220±11	143±7	43±2
Small intestine	382±26	393±38	238±5	116±7	29±2
Large intestine	263±20	241±13	172±9	150±11	58±1
Urinary bladder	167±16	212±19	222±15	216±9	112±8

Values represent mean ± S.E. of 3 animals.

Tableau 2 : Distribution du tacrolimus chez le rat après administration orale (d'après Iwasaki et al. 35)

Tissues	Tissue concentration (ng eq./g or ml)		
	Time after administration (h)		
	2	8	24
Whole blood	10±0	7±1	7±2
Plasma	n.d.	n.d.	n.d.
Cerebrum	n.d.	n.d.	n.d.
Cerebellum	n.d.	n.d.	n.d.
Pituitary gland	n.d.	n.d.	n.d.
Eyeball	n.d.	n.d.	n.d.
Harderian gland	n.d.	7±1	n.d.
Parotid gland	n.d.	10±1	n.d.
Sublingual gland	n.d.	n.d.	n.d.
Mandibular gland	7±1	12±0	6±1
Thyroid gland	n.d.	n.d.	n.d.
Thymus	n.d.	507±150	n.d.
Heart	23±2	27±7	n.d.
Lung	58±6	46±8	16±3
Liver	192±24	121±19	33±2
Kidney	84±15	93±3	76±9
Adrenal gland	n.d.	30±6	n.d.
Spleen	21±3	30±1	10±1
Pancreas	12±1	29±3	10±4
Skeletal muscle	n.d.	7±0	n.d.
Fat	n.d.	n.d.	n.d.
Brown fat	9±1	21±3	n.d.
Bone marrow	n.d.	n.d.	n.d.
Skin	n.d.	7±1	n.d.
Testis	n.d.	n.d.	n.d.
Prostate gland	n.d.	12±2	n.d.
Mesenteric lymph node	n.d.	n.d.	n.d.
Stomach	1120±364	621±210	32±3
Small intestine	425±37	347±58	23±1
Large intestine	n.d.	265±121	46±13
Urinary bladder	n.d.	14±3	n.d.

Values represent mean±S.E. of 3 rats.

4.3. Métabolisme et biotransformation :

La métabolisation est importante et se fait très majoritairement par les protéines de métabolisation hépatique, les cytochromes P450 3A. Le tacrolimus est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5 dans le foie et la paroi intestinale, avec une contribution minimale du CYP3A7.³⁶ Jusqu'à 15 métabolites sont formés par la combinaison de déméthylation et d'hydroxylation. Parmi les métabolites du tacrolimus, seul le 31-O-desméthyl tacrolimus présente une activité immunosuppressive semblable à celle de la drogue mère, mais les concentrations sont faibles et non détectables sur les analyses effectuées en routine.^{37,38}

4.4. Élimination

Le marquage radioactif de la molécule au carbone 14 a permis de prouver qu'environ 98% est éliminé dans les fèces et que seul 2% est éliminé dans les urines. Ce métabolisme quasi-total de la molécule est également démontré par le fait que moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces.³⁹ La clairance corporelle totale est faible ; chez le sujet sain, elle a été mesurée à 2,5 L/h et à 6,7 L/h chez le patient transplanté rénal. L'augmentation de la clairance chez le patient transplanté rénal a fait l'objet de plusieurs hypothèses : la diminution du taux d'hématocrite et de protéines plasmatiques qui entraînent une augmentation de la fraction libre, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes souvent associés au tacrolimus en transplantation rénale ont notamment été proposés. Les travaux de l'équipe de Venkataramanan ont établi une demi-vie très variable du tacrolimus entre 4 et 41h, avec une moyenne d'environ 12h.³²

5. Interactions

Les interactions médicamenteuses se produisent lorsque l'efficacité ou la toxicité d'un médicament est modifiée par la co-administration d'un autre médicament. Le tacrolimus étant un substrat pour les enzymes du cytochrome P450 (CYP) 3A, les médicaments qui inhibent ou induisent ces cytochromes peuvent augmenter ou diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus. Il est primordial d'avoir une connaissance détaillée des interactions médicamenteuses potentielles afin d'éviter des effets cliniques significatifs dans la prise en

charge des patients transplantés. Les interactions médicamenteuses portant sur le tacrolimus ont fait l'objet de nombreux travaux.⁴⁰⁻⁴²

5.1. Inhibiteurs du métabolisme du tacrolimus

L'inhibition du métabolisme par une autre drogue donne lieu à une augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus. L'administration concomitante d'une de ces substances doit conduire à une diminution des doses journalières de tacrolimus et à un suivi rapproché des concentrations résiduelles. Le Tableau 3 classe les molécules impliquées dans le métabolisme du tacrolimus selon leur pouvoir inhibiteur et met en regard de chaque molécule le résultat du ratio $\frac{AUC\ avec\ inhibiteur}{AUC\ sans\ inhibiteur}$. Ces ratios d'inhibition sont tous extraits d'une analyse de l'outil DDI predictor (www.ddi-predictor.org). Cet outil s'appuie sur un modèle mathématique appelé « *In vivo* Mechanistic Static Model » (IMSM), permettant de calculer les variations d'aire sous la courbe après une administration *per os* d'un substrat et d'un inducteur ou inhibiteur des cytochrome P450. Dans ce tableau, d'autres inhibiteurs évoqués dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du tacrolimus ou évoqués dans un document spécifique élaboré par les Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) mais n'apparaissant pas dans l'outil DDI predictor sont également cités avec en regard la mention « RCP » et « HUG ».

Tableau 3 : Molécules inhibitrices du CYP 3A4/5 et rapport d'inhibition selon DDI predictor®

Inhibiteurs puissants		Inhibiteurs moyens		Inhibiteurs faibles	
Molécule inhibitrice	Ratio d'inhibition du CYP3A4	Molécule inhibitrice	Ratio d'inhibition du CYP3A4	Molécule inhibitrice	Ratio d'inhibition du CYP3A4
Clarithromycine	5,02	Aprépitant	3,34	Amiodarone 1200mg/j	1,62
Cobicistat	10,09 *	Boceprevir	4,80	Casopitant	1,93-2,45
Darunavir	10,09	Ciclosporine	3,45	Diltiazem <120mg/j	2,20
Jus de pamplemousse	1,87 – 6,51	Clarithromycine	5,02*	Isavuconazole	2,04
Itraconazole	7,38	Crizotinib	3,68	Ivabradine	2,04
Josamycine	10,09	Diltiazem >120mg/j	3,68*	Letermovir	2,34
Ketoconazole	9,24	Erithromycine	3,94*	Miconazole	1,87
Lopinavir	10,09	Fluconazole	2,98 - 4,42	Omeprazole	1,34
Mibefradil	9,24*	Idelalisib	5,26	Pazopanib	1,29
Ritonavir>600mg	7,91	Imatinib	2,75	Bromocriptine	RCP
Telaprevir	8,53	Nefazodone	4,42	Cortisone	RCP
Telithromycine	5,82	Nicardipine	2,90*	Danazol	RCP
Troleandomycine	5,52*	Posaconazole	3,06-4,60	Dapsone	RCP
Voriconazole	9,24	Ribociclib	5,26	Ergotamine	RCP
		Ritonavir<400mg	3,56	Éthinylestradiol	RCP
		Saquinavir	5,02	Gestodène	RCP
		Verapamil	2,83	Lansoprazole	RCP
		Acide fusidique	HUG	Lidocaïne	RCP
		Atazanavir	HUG	Midazolam	RCP
		Cannabidiol	HUG	Nifédipine	RCP
		Cimétidine	HUG	Nilotinib	RCP
		Indinavir	HUG	Nilvadipine	RCP
		Réglisse	HUG	Noréthistérone	RCP
		Roxithromycine	HUG	Quinidine	RCP
		Siméprévir	HUG	Tamoxifène	RCP

* retour à la normale de l'activité des CYP3A4 en 8 j

Sources : RCP : Rôle inhibiteur enzymatique évoqué dans le Résumé des caractéristiques du produit

HUG : Rôle inhibiteur enzymatique évoqué par le Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance (HUG)

5.2. Inducteurs du métabolisme du tacrolimus

De la même façon que pour les inhibiteurs, plusieurs médicaments sont à l'origine d'une potentialisation du métabolisme du tacrolimus. La coadministration de ces substances avec le tacrolimus doit être évitée. Cependant, lorsque l'administration concomitante est justifiée, il est nécessaire d'augmenter les doses de tacrolimus et de suivre de façon rapprochée les concentrations résiduelles. Sur un modèle de présentation similaire au tableau 3, le Tableau 4 présente les molécules selon leur pouvoir inducteur sur le métabolisme du tacrolimus.

Tableau 4 : Molécules inductrices du CYP 3A4/5 et rapport d'induction selon DDI predictor®

Inducteurs puissants		Inducteurs faibles	
Molécule inductrice	Ratio d'induction du CYP3A4	Molécule inductrice	Ratio d'induction du CYP3A4
Carbamazépine	0,24	Bosentan	0,42 – 0,69
Dabrafénib	0,26	Efavirenz	0,44
Enzalutamide	0,14*	Eslicarbazépine	0,52
Lumacaftor	0,20	Etravirine	0,38
Mitotane	0,07*	Lesinurad	0,47
Phénobarbital	0,26	Modafinil	0,47
Phénytoïne	0,19	Pentobarbital	0,34
Rifampicine	0,06- 0,12	Rifabutine	0,34
		Milepertuis	0,48
Felbamate	HUG	Cyclophosphamide	HUG
Meprobamate	HUG	Dexaméthazone	HUG
Primidone	HUG	Elvitegravir	HUG
		Ethanol	HUG
		Isoniazide	RCP
		Ifosfamide	HUG
		Nevirapine	HUG
		Oxcarbazépine	HUG
		Vinblastine	HUG

* retour à la normale de l'activité des CYP3A4 en plusieurs semaines

Sources : RCP : Rôle inducteur enzymatique évoqué dans le Résumé des caractéristiques du produit

HUG : Rôle inducteur enzymatique évoqué par le Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance (HUG)

Notons également que plusieurs travaux évoquent aussi le rôle des corticoïdes notamment dans la diminution des concentrations sanguines du tacrolimus.⁴³⁻⁴⁵ Comme le relatent Anglicheau et son équipe,⁴⁶ plus la dose de corticoïdes est élevée, plus la dose de tacrolimus nécessaire pour atteindre la concentration cible est élevée. Le mécanisme le plus probable est l'induction enzymatique du CYP3A et/ou de la P-gp. L'interaction est présente, même lorsque la dose de corticoïdes est faible. Il est donc important de suivre l'évolution de la tacrolémie résiduelle lors de l'instauration, la réduction ou l'arrêt d'une corticothérapie, et d'en modifier si nécessaire la posologie afin d'éviter les effets indésirables propres à une surexposition ou sous-exposition.

5.3. Inducteurs et inhibiteurs de la P-gp

Les interactions sont également nombreuses avec la P-gp. Un grand nombre de molécules ont la capacité d'inhiber ou d'induire l'activité de cette pompe à efflux et ainsi de perturber l'étape d'absorption du Tacrolimus (Tableau 5).

Tableau 5 : Inducteurs et inhibiteurs de la glycoprotéine p (P-gp)

Inhibiteurs puissants P-gp		Inhibiteurs modéré P-gp
Acide fusidique	Ledipasvir	Atazanavir
Amiodarone	Lopinavir	Boceprevir
Ciclosporine	Méthadone	Desogestrel
Clarithromycine	Nelfinavir	Diltiazem
Cobicistat	Nilotinib	Dipyridamole
Daclatasvir	Paritaprevir	Dronédarone
Dasabuvir	Paroxetine	Efavirenz
Duloxétine	Propafenone	Everolimus
Erlotinib	Quetiapine	Fluvoxamine
Érythromycine	Quinidine	Posaconazole
Fluoxétine	Rilpivirine	Tipranavir
Halopéridol	Ritonavir	Velpatasvir
Irbesartan	Saquinavir	
Itraconazole	Simeprevir	
Ketoconazole	Verapamil	
Lansoprazole		

Inducteurs puissants P-gp	Inducteurs modéré P-gp
Carbamazépine	Dexaméthazone
Millepertuis	Phénobarbital
Névirapine	Phénytoïne
Rifabutine	Primidone
Rifampicine	Vinblastine

Sources : Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance (HUG)

5.4. Interactions, différence entre CYP3A4 et CYP3A5

La sous famille de cytochrome P450 3A est l'une des plus importantes notamment en matière de large spécificité de substrat. Les spécificités de substrat du CYP3A4 et du CYP3A5 se chevauchent généralement, mais peuvent parfois différer l'une de l'autre. Les travaux portant sur le sujet sont très restreints, l'impact des molécules inductrices et inhibitrices a été grandement étudié pour le CYP3A4, ce qui n'est en revanche pas le cas pour le CYP3A5. Il existe peu d'articles concernant les taux comparatifs d'oxydation des médicaments catalysés par le CYP3A4 et le CYP3A5 et le potentiel d'inhibition du substrat sur le CYP3A4 et le CYP3A5. Cette différence entre les deux enzymes a notamment été étudiée pour l'érythromycine, le diltiazem, et la nifédipine qui étaient des inhibiteurs plus faibles du CYP3A5 et inactivaient l'enzyme à un rythme plus lent que leurs effets respectifs sur le CYP3A4.^{47,48}

5.5. Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques

Comme évoqué précédemment dans le paragraphe « distribution », le tacrolimus, est fortement lié aux protéines plasmatiques telles que l'albumine et l' α -1-glycoprotéine. Des interactions sont aussi possibles et doivent être prises en compte avec des substances connues pour leur forte affinité avec les protéines plasmatiques telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anticoagulants oraux, certains antidiabétiques oraux...

En conclusion, les médicaments connus pour modifier l'activité des enzymes métabolisatrices doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous tacrolimus. L'usage de certains végétaux présentant ces propriétés comme le millepertuis ou le pamplemousse, doit aussi être proscrit. L'utilisation de certaines substances peut exposer le patient sous tacrolimus à un risque de toxicité ou alors de sous-dosage favorisant le rejet du transplant.

6. Pharmacogénétique

Les polymorphismes génétiques des gènes codant pour les enzymes métabolisant le tacrolimus expliquent en partie la variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Les deux principales enzymes impliquées dans sa métabolisation sont le CYP3A4 et le CYP3A5.⁴⁹

6.1. CYP3A5

On parle d'expressions du CYP3A5 lorsque les patients portent au moins un allèle CYP3A5*1, tandis que les individus homozygotes pour l'allèle CYP3A5*3 sont classés comme non-expresseurs du CYP3A5. En plus du CYP3A5*3, on retrouve moins fréquemment les allèles variants *2 *6 *7 *8 ou *9 ; qui peuvent également conduire à une protéine CYP3A5 non fonctionnelle.

Plusieurs études font état d'une distribution ethnique de ces variants alléliques. En effet, les variants du CYP3A5*1 sont assez rares dans la population caucasienne et concernent environ 10 % des individus. Une expression du CYP3A5 est plus fréquente dans les populations asiatiques et afro-américaines, respectivement de 33% et 55%.⁵⁰⁻⁵²

Le Tableau 6 issu des travaux de l'équipe de Birdwell résume dans ses 3 colonnes le phénotype, le génotype et l'exemple de diplotypes pour le cytochrome P450 3A5.⁵³

Tableau 6 : Attribution de phénotypes de métabolisme probables sur la base des diplotypes CYP3A5 (adapté de Birdwell et al.⁵³)

Phénotype probable	Génotypes	Exemples de diplotypes
Métaboliseur puissant (expresseur du CYP3A5)	Un individu portant deux allèles fonctionnels	*1 / *1
Métaboliseur intermédiaire (expresseur du CYP3A5)	Un individu portant un allèle fonctionnel et un allèle non fonctionnel	*1 / *3 , *1 / *6 , *1 / *7
Métaboliseur lent (non-expresseur du CYP3A5)	Un individu portant deux allèles non fonctionnels	*3 / *3 , *6 / *6 , *7 / *7 , *3 / *6 , *3 / *7 , *6 / *7

Compte tenu de la faible proportion de patients expresseurs du CYP3A5 dans la population caucasienne, les recommandations posologiques retrouvées dans le résumé des caractéristiques du produit sont établies pour les patients non-expresseurs du CYP3A5. En revanche chez les patients expresseurs du CYP3A5, des recommandations issues des travaux de Birdwell *et al.* soulignent la nécessité d'augmenter la dose journalière de tacrolimus de 1,5 à 2 fois par rapport aux non expresseurs pour atteindre une exposition équivalente (Tableau 7). A ce jour, le consortium de mise en œuvre de la pharmacogénétique clinique n'a émis aucune directive sur la pratique systématique des tests pharmacogénétiques avant le début du traitement par tacrolimus⁵³.

Tableau 7 : Recommandations posologiques pour le tacrolimus basées sur le phénotype CYP3A5 (adapté de Birdwell et al.⁵³)

Phénotype CYP3A5	Recommandations thérapeutiques
Métaboliseur puissant (expresseur CYP3A5)	Augmenter la dose initiale de 1,5 à 2 fois la dose initiale recommandée. La dose initiale totale ne doit pas dépasser 0,3 mg / kg / jour. Utiliser la surveillance thérapeutique des médicaments pour guider les ajustements posologiques.
Métaboliseur intermédiaire (expresseur CYP3A5)	
Métaboliseur lent (non-expresseur CYP3A5)	Initier le traitement avec la dose standard recommandée. Utiliser la surveillance thérapeutique des médicaments pour guider les ajustements posologiques.

La majorité des centres de transplantation ne pratiquent pas le génotypage systématique du CYP3A5 des patients avant la greffe. En effet, comme le relate Birdwell, les preuves actuelles sur l'utilité du génotypage du CYP3A5 pour orienter le dosage du tacrolimus se limitent à l'effet de ce cytochrome sur les paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus, sans preuve directe d'une amélioration des résultats cliniques de la transplantation sur des critères importants tels que la mortalité, la morbidité ou la survie du greffon.⁵³

6.2. *CYP3A4*

L'allèle *CYP3A4*1B* conduirait selon certaines études à des concentrations résiduelles inférieures de 35% par rapport aux individus avec *CYP3A4* sauvage.⁵⁴⁻⁵⁶

L'allèle *CYP3A4*22* conduit comme le démontre Wang et Sadee à réduire la production de l'ARNm du *CYP3A4* fonctionnel et à diminuer l'activité enzymatique.⁵⁷ L'impact d'un tel génotype conduirait chez le patient transplanté rénal à l'administration de doses de tacrolimus moins importantes que chez le patient porteur du génotype sauvage (*CYP3A4*1*1*).⁵⁸ Une étude menée dans le cadre de la transplantation cardiaque pédiatrique fait état d'une diminution de la dose de 30% par rapport aux receveurs *CYP3A4*1*1*.⁵⁹ Andrews et son équipe démontrent que les patients porteurs de l'allèle *CYP3A4*22* ont des besoins inférieurs de 20% par rapport aux porteurs du *CYP3A4*1*, indépendamment du génotype *CYP3A5*.⁶⁰

Des travaux récents évoquent aussi un variant du *CYP3A4* assez rare, *CYP3A4*26* qui se traduit par une protéine tronquée non fonctionnelle donnant lieu à l'administration de doses très faibles.⁶¹

6.3. *ABCB1*

Le gène *ABCB1* ou *MDR1* est le gène codant pour la P-gp qui est une protéine transmembranaire ATP dépendante, pompe d'efflux pour un grand nombre de médicaments retrouvée notamment sur les cellules intestinales, hépatiques et rénales. Le rôle de cette protéine dans la pharmacocinétique des anticalcineurines a été évoqué par l'équipe de Lown comme responsable de leur faible biodisponibilité après une prise *per os*, ainsi que pour son rôle dans la distribution et l'élimination.⁶² Il existe un grand polymorphisme nucléotidique sur le gène *ABCB1* conduisant à la grande variabilité interindividuelle de l'expression de ce gène.^{63,64} Ce gène est notamment exprimé dans les membranes des lymphocytes T et pourrait avoir un rôle dans les concentrations cytosoliques du tacrolimus. Ceci a été montré par l'équipe de Vafadari qui a mesuré une production d'IL-2 dans les lymphocytes T supérieure chez les patients avec un génotype *ABCB1 3435CC* par rapport aux patients avec le génotype *ABCB1 3435TT*,⁶⁵ laissant supposer un besoin supérieur en tacrolimus chez ces patients. Cependant, l'influence de ce polymorphisme nucléotidique sur la pharmacocinétique du tacrolimus fait encore débat et les résultats restent contradictoires.⁶⁶

6.4. POR

Le rôle de la protéine POR (P450 oxydoreductase) a également été évoqué dans la modification de pharmacocinétique du tacrolimus. Cette protéine fonctionne comme donneur d'électrons sur les cytochromes et est essentielle pour l'oxydation des médicaments par les CYP450.⁶⁷

Un grand polymorphisme est connu pour le gène codant la protéine POR et ceci peut influencer l'activité des cytochromes P450 (notamment le génotype POR*28).⁶⁸ Une étude montre que les patients expresseurs du CYP3A5 et porteurs de l'allèle POR*28 avaient une exposition au tacrolimus réduite de 40% par rapport aux expresseurs du CYP3A5 avec l'allèle sauvage POR.⁶⁹⁻⁷¹ Le génotype POR*28 conduirait à une augmentation du métabolisme du tacrolimus probablement par une interaction facilitée entre la protéine POR et le CYP3A5. Cette influence du variant allélique POR*28 sur le métabolisme du tacrolimus ne serait actif que chez les patients expresseurs du CYP3A5 et n'influencerait en rien l'activité du CYP3A4 selon Tang *et al.*⁷²

6.5. PPAR- α

Le récepteur nucléaire *PPAR- α* fait lui aussi partie des facteurs potentiels contribuant à la variabilité intra et inter-individuelle dans l'expression et l'activité des cytochromes P450 3A. Les travaux de Lunde et son équipe⁷⁰ montrent que l'existence de variants sur le gène *PPAR- α* était associée à une tacrolémie résiduelle plus élevée que chez les patients avec *PPAR- α* sauvage, expliquée *in vitro* par une diminution du niveau de production d'ARNm de CYP3A4.⁷³ À l'heure actuelle, *PPAR- α* c.208 + 3819A>G semble être le variant avec la plus forte influence sur la pharmacocinétique du tacrolimus, mais cette observation nécessite confirmation.⁷²

7. Autres sources de variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus

Les interactions médicamenteuses et les différences pharmacogénétiques sont bien décrites comme étant des sources de variabilité inter et intra-individuelles dans la pharmacocinétique du tacrolimus. D'autres sources de variabilité ont été abordées dans la littérature telles que le sexe, l'âge, le poids, l'ethnie, la présence d'anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC) ou encore la variabilité du microbiote intestinal.

7.1. Âge

L'âge avancé a été évoqué par plusieurs équipes comme étant un facteur de risque de surdosage en tacrolimus. Stattz *et al.* rapportent des changements physiologiques se produisant avec le vieillissement et qui sont susceptibles d'affecter la pharmacocinétique du tacrolimus. L'activité des cytochromes P450 3A et l'expression de la glycoprotéine P peuvent diminuer avec l'âge.¹¹ Chez les patients âgés, malgré la diminution de l'absorption des médicaments, le volume de distribution des médicaments lipophiles peut être affecté.⁷⁴ Les changements au niveau de la métabolisation peuvent s'expliquer par une diminution du volume hépatique et du débit sanguin hépatique,⁷⁵ ces deux phénomènes étant associés à une diminution de l'activité du CYP3A5.⁷⁶ Ces arguments convergent vers un risque plus important pour le patient âgé de développer des taux de tacrolémie supra-thérapeutiques.

7.2. Sexe

Les données issues de la littérature sont contradictoires quant à l'impact du sexe sur la pharmacocinétique du tacrolimus. Une étude de 1998 menée sur 55 patients transplantés hépatiques ne met en avant aucune différence significative entre les sexes dans la pharmacocinétique du tacrolimus.⁷⁷ Un peu plus tard les équipes de Kuypers apportent des résultats contradictoires. Dans cette étude, une dose quotidienne de tacrolimus plus importante était nécessaire pour les femmes afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans les cibles.⁷⁸ Les auteurs expliquent cette différence en expliquant que la clairance du médicament ainsi que le volume de distribution sont plus importants pour le sexe féminin notamment en raison des facteurs physiologiques différentiels entre les sexes, tels que la taille du corps et des organes, le débit sanguin, la composition corporelle (% de tissu adipeux), le débit de filtration glomérulaire, les taux de corticostéroïdes sexuels et la motilité gastrique.⁷⁹

7.3. Ethnie

L'origine ethnique peut jouer un rôle important dans la variabilité interindividuelle du métabolisme et de la réponse aux médicaments. Les variations génétiques des enzymes métabolisant les médicaments montrent des différences marquées entre les populations. Les fréquences alléliques des SNP les plus courants dans CYP3A5, CYP3A4, ABCB1 et POR*28 dans divers groupes ethniques sont présentées dans le Tableau 8 adapté de Tang *et al.*⁸⁰ La fréquence allélique du CYP3A5*3 est de loin la différence la plus marquée

entre les populations. Ce variant allélique est fréquent chez les patients caucasiens et plus rare chez les patients d'origine asiatique ou africaine.

Tableau 8 : Fréquence des allèles par groupe ethnique des enzymes et transporteurs métabolisant le Tac (adapté de Tang *et al.* ⁸⁰)

	Caucasiens (%)	Africains (%)	Indiens (%)	Asiatiques (%)	Références
<i>CYP3A5*3</i>	90–93	32	66, 68	60–73	81,82
<i>CYP3A5*6</i>	0–4.3	8.6–15	ND	0	81
<i>CYP3A5*7</i>	0	5–12	ND	0	81
<i>CYP3A4*1B</i>	2–9.6	35–67	3.5	0	83
<i>CYP3A4*22</i>	8.3	4.3	ND	4.3	84,85
<i>ABCB1 3435C</i>	48–62	68–83	38	51–62	86
<i>ABCB1 1236C</i>	55–59	85	ND	35–41	86
<i>POR*28</i>	26	19	30	37	68

7.4. *Ac anti HCV*

Manzanares et son équipe, ont étudié l'influence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sur les besoins en tacrolimus chez les patients transplantés rénaux, et ont observé que les patients VHC positifs avaient des besoins de doses de tacrolimus plus faibles pour maintenir le même niveau que les patients VHC négatifs.⁸⁷ La conclusion est similaire pour Trotter *et al.* qui démontrent que les transplantés hépatiques atteints du VHC nécessitent des doses de tacrolimus significativement plus faibles pour atteindre les mêmes taux sanguins que les patients non atteints du VHC. L'explication la plus probable de ces résultats serait selon les auteurs, liée à une diminution de la clairance du tacrolimus causée par de possibles lésions hépatiques induites par le VHC.⁸⁸

7.5. *Microbiote intestinal*

Le possible rôle de la dysbiose intestinale dans les variations des taux de tacrolimus a été évoqué par Lee *et al.*⁸⁹ En effet, les auteurs abordent l'impact de l'utilisation des antibiotiques (métronidazole, céphalosporines, quinolones) ainsi que celui des troubles digestifs tels que la diarrhée comme étant associés à une variation des taux sanguins de tacrolimus. Dans cette étude, le séquençage systématique du microbiote révèle que l'abondance de *Faecalibacterium prausnitzii* fécale en début de transplantation rénale est associée aux dosages dans les cibles thérapeutiques du tacrolimus. *Faecalibacterium prausnitzii* a un rôle dans le bon

fonctionnement de la muqueuse colique à travers la production de butyrate, une source d'énergie majeure pour les cellules intestinales. L'abondance de cette bactérie intestinale semble avoir un lien avec des besoins plus importants en tacrolimus. Les auteurs émettent également l'hypothèse qu'un microbiote intestinal sain peut avoir un impact sur le métabolisme du tacrolimus par le biais des CYP3A4 et de la P-gp dans les cellules épithéliales intestinales, sans en préciser les mécanismes.

8. Variabilité intra-patient (IPV)

En plus d'être très variable entre les individus, la pharmacocinétique du tacrolimus peut également fluctuer pour un même patient. Cette variabilité intra-patient (IPV) est définie comme la fluctuation des concentrations sanguines de tacrolimus chez un individu sur une certaine période pendant laquelle la dose de tacrolimus reste inchangée. Une IPV élevée est considérée comme un facteur de risque de mauvais résultats à long terme après une transplantation rénale, et des résultats similaires ont été rapportés après une transplantation hépatique⁹⁰ et pulmonaire.⁹¹

Borra et son équipe, ont constaté que la variabilité intra-patient de tacrolimus est un facteur de risque important de perte de greffe, de dysfonction chronique du greffon et également de doublement de la concentration plasmatique de créatinine dans les 12 mois suivants la transplantation.⁹² De la même façon, une IPV élevée dans le domaine de la transplantation pédiatrique a également été associée à un risque augmenté de rejet chronique ainsi qu'à la perte du greffon.¹¹ Vanhove *et al.* ont aussi voulu démontrer l'impact néfaste sur le greffon d'une variabilité trop importante des concentrations en tacrolimus au cours du traitement.⁹³ Leur analyse met en avant un surrisque de fibrose interstitielle modérée à sévère, d'atrophie tubulaire et d'augmentation significative du score de chronicité sur des biopsies à 2 ans de greffe. En revanche, il n'y a pas eu d'impact significatif sur la fonction rénale à 2 ans. L'hypothèse émise par les auteurs pour expliquer la relation entre une IPV élevée et une histologie dégradée serait qu'une sous exposition intermittente augmenterait l'activation allo-immune et donc la fibrose par augmentation des DSA. La surexposition aiguë engendrerait une néphrotoxicité par vasoconstriction de l'artériole afférente et une surexposition chronique aurait des propriétés pro-fibrotiques.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la pharmacocinétique du tacrolimus et contribuer à augmenter l'IPV, tels que la prise concomitante de nourriture, les troubles gastro-intestinaux, les interactions médicamenteuses et, surtout, la mauvaise observance.

Le calcul de l'IPV est simple et peut aider le clinicien à identifier les patients à haut risque.

$\text{IPV (\%)} = (\text{écart type} / \text{moyenne des tacrolémies résiduelles}) \times 100$

Les raisons amenant à une IPV élevée doivent être identifiées afin d'agir directement sur la cause sous-jacente. Une éducation sur l'impact de la nourriture et des médicaments sur l'exposition au tacrolimus doit être réalisée. En cas de suspicion de mauvaise compliance, des interventions visant à améliorer l'observance médicamenteuse doivent être envisagées.

9. Effets indésirables

Les anticalcineurines sont à la fois la pierre angulaire et le talon d'Achille de la transplantation rénale. En effet, 90% des schémas d'immunosuppression des transplantations rénales contiennent un anticalcineurine.⁹⁴ Bien qu'ils aient permis de réduire considérablement l'incidence des rejets aigus, leurs nombreuses toxicités peuvent à terme affecter la fonction du greffon mais également engendrer plusieurs comorbidités. Le panel d'effets indésirables provoqués par les inhibiteurs de la calcineurine est important. Ces effets indésirables sont résumés sur la [Figure 7](#) qui permet de comparer la fréquence de survenue des effets indésirables entre le tacrolimus et la ciclosporine.

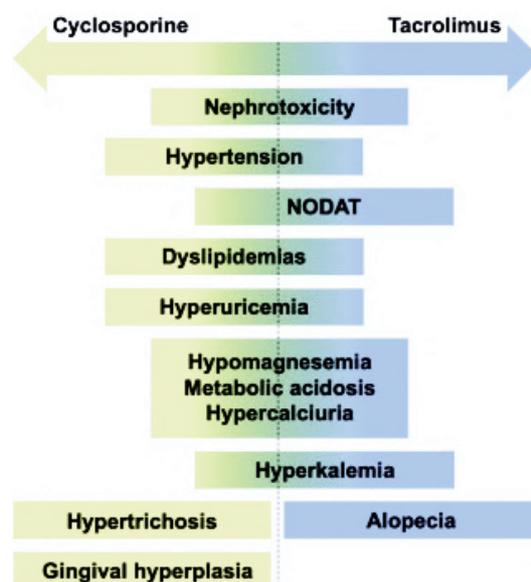


Figure 7 : Toxicité des inhibiteurs de la calcineurine. (D'après Farouk et al. ⁹⁵)

9.1. La néphrotoxicité

La néphrotoxicité aiguë du tacrolimus peut être observée en cas de concentrations supra-thérapeutiques. Le mécanisme de cette néphrotoxicité aiguë fonctionnelle passe par une vasoconstriction de l'artériole afférente conduisant à une baisse du débit sanguin glomérulaire et *in fine* à une augmentation de la créatinine sérique. Cette vasoconstriction s'expliquerait notamment par une altération de la fonction de production de prostaglandine (activité vasodilatatrice) et inversement une augmentation de la production de thromboxane A2 (activité vasoconstrictrice) par les cellules endothéliales. Cette réduction du débit sanguin rénal est cependant réversible après une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament.

La néphrotoxicité chronique est le résultat d'une agression permanente et progressive des anticalcineurines. Elle atteint une proportion importante de receveurs d'organe solide et peut conduire de façon irréversible à une insuffisance rénale chronique. Les lésions endothéliales vasculaires induites par le tacrolimus et la vasoconstriction artériolaire entraînent des épisodes répétés d'ischémie et d'hypoperfusion rénale. Les signes histologiques de toxicité des anticalcineurines sont peu spécifiques : fibrose interstitielle classiquement en bande, hyalinose artériolaire, dépôts hyalins profonds et vacuolisations tubulaires isovolumétriques.

Les options de traitement se limitent encore aujourd'hui à minimiser l'exposition à la molécule en abaissant le seuil de concentration cible. La conversion vers une autre classe médicamenteuse et plus particulièrement le belatacept, qui bloque le signal de co-stimulation CD80-CD28 nécessaire à l'activation des lymphocytes T, ⁹⁶ a pu avoir un impact positif sur la stabilité du débit de filtration glomérulaire lorsque les patients étaient atteints de néphrotoxicité aux anticalcineurines.⁹⁷

9.2. Troubles hydro-électrolytiques

De nombreux troubles électrolytiques tels que l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique, l'hypercalciurie, et l'hyperuricémie sont provoqués par les anticalcineurines.

Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie a été attribuée à un pseudo-hypoaldostérionisme.⁹⁸ Des travaux plus récents ont émis l'hypothèse d'une altération du mécanisme de contrôle du co-transporteur Na⁺/Cl⁻ du tube contourné distal en réponse aux changements de concentration en potassium extracellulaire.^{99,100}

Acidose métabolique

On évoque divers mécanismes pour expliquer la survenue d'une acidose métabolique après l'instauration d'un traitement par tacrolimus, notamment une altération de la sécrétion tubulaire des ions H⁺ provoquée indirectement par l'hyperkaliémie, ou encore une dysfonction de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase tubulaire.¹⁰¹

Hypercalciurie

L'observation d'une hypercalciurie est fréquente chez les patients traités par tacrolimus. Le mécanisme de cette hypercalciurie n'est pas décrit parfaitement. Cependant, des modèles animaux ont permis d'observer au niveau des reins de souris traitées par anticalcineurine, une altération de la réabsorption rénale du calcium suite à la réduction de l'expression du canal TRPV5.¹⁰²

Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie serait liée à une réabsorption tubulaire altérée *via* le canal TRPM6.¹⁰³

Hyperuricémie

Les anticalcineurines contribuent également à l'hyperuricémie et augmentent le risque de goutte suite à la réduction de la clairance de l'acide urique. Des concentrations trop importantes en acide urique peuvent également concourir à amplifier le phénomène de dysfonction chronique du greffon en conduisant au dysfonctionnement endothélial et à l'altération de la sécrétion de monoxyde d'azote, molécule vasodilatatrice.¹⁰⁴

9.3. Toxicité cardiovasculaire et métabolique

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de décès chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale.¹⁰⁵

Hypertension

L'hypertension artérielle après la transplantation rénale est fréquente et multifactorielle. Les anticalcineurines font partie de facteurs de risque et l'hypertension induite par les anticalcineurines passe par divers mécanismes tels que la réabsorption tubulaire de chlorure de sodium, la vasoconstriction périphérique et l'activation du système nerveux sympathique. Certaines études évoquent également une altération de l'activité de rétrocontrôle sur la libération de rénine par les cellules juxtaglomérulaires.¹⁰⁶

Dyslipidémie

Les anticalcineurines peuvent également perturber l'équilibre lipidique notamment en augmentant le cholestérol total, les LDL (lipoprotéines de faible densité), les triglycérides, l'apolipoprotéine B et l'apolipoprotéine C-III.¹⁰⁷ Des tests *in vitro* effectués avec la ciclosporine, ont montré que cette dernière inhibe la stérol 27-hydroxylase conduisant en fin de chaîne à une augmentation des niveaux de cholestérol total.¹⁰⁸ D'autres études ont également montré que la ciclosporine contribue à réduire la dégradation des triglycérides à travers l'inhibition des lipoprotéines lipases.¹⁰⁹ Bien que ces expérimentations aient été effectuées sur la ciclosporine, les mécanismes sont supposés identiques pour le tacrolimus.

NODAT : Diabète post-transplantation

Les anticalcineurines vont interférer sur la chaîne de signalisation NFAT des cellules β pancréatiques et conduire à la diminution de la sécrétion d'insuline. Le tacrolimus est associé à un surrisque de développer un NODAT par rapport à la ciclosporine.¹¹⁰ Cela peut s'expliquer par le taux de protéine FKBP 12 (cible du tacrolimus) plus important que le taux de cyclophiline (cible de la ciclosporine) dans les cellules β , conduisant à un plus fort risque de développer un NODAT avec le tacrolimus.¹¹¹

9.4. Neurotoxicité

La neurotoxicité du tacrolimus est bien décrite.¹¹² Les symptômes sont très variés avec un niveau de gravité assez étendu allant des tremblements simples jusqu'aux convulsions.¹¹³ Le mécanisme de cette neurotoxicité est encore mal connu car les anticalcineurines sont lipophiles et ne traversent que difficilement la barrière hémato-encéphalique.⁹⁵ L'équipe de Wijdicks a émis l'hypothèse qu'une possible altération de la perméabilité du système nerveux central liée à une production accrue d'endothéline et de radicaux libres pourrait faire suite à un dysfonctionnement mitochondrial directement lié aux anticalcineurines. Dans les cas les plus sévères, un passage à un autre immunosuppresseur est indispensable à l'amélioration clinique.¹¹⁴

9.5. Alopécie et hypertrichose

Les effets sur la pilosité et la croissance de cheveux semblent opposés entre la ciclosporine et le tacrolimus.⁹⁵ L'hypertrichose est habituellement observée lors d'un traitement par ciclosporine et serait probablement liée à l'inhibition de la protéine nucléaire NFAT présente

dans les kératinocytes folliculaires.¹¹⁵ Inversement, le tacrolimus est associé à l'alopecie,¹¹⁶ cependant le mécanisme n'a semble-t-il pas encore été élucidé dans la littérature.

9.6. Infections, cancers et syndromes lymphoprolifératifs

Comme les autres immunosuppresseurs, un surrisque d'infections virales, bactériennes ou mycotiques est à craindre. De la même façon les traitements immunosuppresseurs exposent les patients à un risque accru de lymphomes et tumeurs, notamment cutanées.

10. Marge thérapeutique étroite et suivi thérapeutique pharmacologique

L'équilibre entre le maintien d'une immunosuppression suffisante et la survenue des effets indésirables constitue une interrogation permanente pour le néphrologue lors du suivi du patient transplanté. En raison d'un index thérapeutique étroit et de sa grande variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est indiqué afin d'individualiser la dose de tacrolimus efficace et de minimiser les conséquences d'une surexposition.¹¹⁷

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des médicaments consiste à mesurer la quantité d'un analyte dans un milieu biologique et d'en interpréter la concentration afin de proposer une adaptation posologique. L'objectif est de maximiser l'efficacité de l'immunosuppression tout en minimisant la toxicité du principe actif. L'association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) définit le STP comme étant : « Une spécialité clinique multidisciplinaire visant à améliorer les soins aux patients en ajustant individuellement la dose de médicaments pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont montré qu'elle améliorerait les résultats dans les populations générales ou spécifiques. Elle peut être basée sur une information pharmacogénétique, démographique et clinique *a priori*, et/ou sur la mesure *a posteriori* des concentrations sanguines de médicaments (surveillance pharmacocinétique) et/ou de biomarqueurs (surveillance pharmacodynamique). »

118

Le développement d'une technique de STP ne sera réalisé que pour certains médicaments répondant à un certain nombre de caractéristiques :

- L'absence de biomarqueurs facilement mesurables pour le suivi

- Le principe actif ne doit pas avoir d'effet Dose - Concentration.
- La variabilité interindividuelle doit être importante et la pharmacocinétique individuelle doit être peu prévisible.
- Le principe actif doit présenter une relation Concentration-Efficacité ou Concentration-Toxicité.
- Une méthode de dosage doit être disponible.
- La marge thérapeutique du médicament doit être étroite.
- La molécule doit être prise au long cours.

Au regard de ces différentes caractéristiques, il est facile d'imaginer les anticalcineurines comme de bons candidats au STP.

Pour les anticalcineurines, la corrélation entre l'AUC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre est importante. Ainsi, le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles permet d'obtenir une bonne estimation de l'exposition des 24h.

10.1. Concentrations résiduelles cibles de tacrolimus

La détermination des concentrations cibles de tacrolimus dépendent de 3 paramètres essentiels que sont le délai après la transplantation, la co-médication immunosuppressive et le risque immunologique du patient. Au cours des 20 dernières années, il y a eu un changement important de la concentration cible de tacrolimus après la transplantation rénale. En effet, au début des années 90 il était question de viser des concentrations cibles élevées à 20 ng/mL, et par la suite, notamment après la publication de l'étude Symphony-Elite en 2009, des cibles plus basses telles que 3 à 7 ng/mL.¹¹⁹

10.2. Méthodes analytiques

L'analyse du tacrolimus dans le sang total est effectuée soit par immunoanalyse, soit par chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse (LC-MS / MS), les deux techniques sont utilisées dans des proportions similaires dans le monde entier.¹²⁰

CHAPITRE 2

**PHARMACOCINETIQUE DU MEDICAMENT CHEZ
LE PATIENT OBESE
QUID DU TACROLIMUS ?**

OBESITE : DEFINITION ET COMORBIDITES ASSOCIEES

L'obésité est aujourd'hui la pathologie nutritionnelle la plus répandue sur la planète. Elle concerne 17% des adultes en France et 13% dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'obésité se définit par un IMC supérieur ou égal à 30kg/m². Une classification du degré d'obésité peut être faite dans un second temps. L'obésité est dite de classe I pour un IMC compris entre 30 et 34,9kg/m², de classe II pour un IMC entre 35 et 39,9kg/m² et de classe III ou « morbide » lorsque l'IMC est supérieur à 40.

L'obésité correspond à un excès de masse grasse et à une modification du tissu adipeux, elle est source de nombreuses complications susceptibles de réduire l'espérance de vie telles que celles listées de façon non exhaustive dans le Tableau 9 : Comorbidités associées à l'obésité.

Tableau 9 : Comorbidités associées à l'obésité

Système cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie coronarienne • Hypertension • Insuffisance cardiaque • Thrombose veineuse profonde • Embolie pulmonaire 	Système endocrinien	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type II • Dyslipidémie • Aménorrhée/ Disménorrhée • Ovaires polykystiques • Infertilité • Hirsutisme • Cancer du sein
Système respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Apnée du sommeil • Syndrome d'hypoventilation 	Système génito-urinaire	<ul style="list-style-type: none"> • Incontinence urinaire • Hypogonadisme • Cancer utérin et prostatique
Système articulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrites • Lombalgies chroniques 	Système neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Accident vasculaire • Hypertension intracrânienne
Système digestif et paroi abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Reflux gastro-œsophagien • Stéatose hépatique /Lithiase • Cancer du colon • Hernie 	Système cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Dermite sur stase veineuse • Thrombophlébite superficielle • Cellulite • Candidose

Les causes de l'obésité sont nombreuses et complexes. Plusieurs facteurs concourent au développement de cette pathologie, tels que l'alimentation, l'environnement et la génétique.

Bien que la courbe de croissance du nombre de cas montre une tendance à s'aplanir ces dernières années, la lutte contre l'obésité reste un enjeu de santé publique majeur.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE

L'obésité conduit à l'apparition d'un grand nombre de changements physiopathologiques. L'augmentation du tissu adipeux et de la masse corporelle demandent un flux sanguin majoré pour assurer la réponse aux besoins en oxygène et en nutriments des différents organes. Cette adaptation passe par une augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque,¹²¹⁻¹²³ qui peuvent entraîner par un phénomène de réaction en chaîne une hypertension artérielle systémique, une hypertrophie ventriculaire conduisant à un risque augmenté de mortalité par arrêt cardiaque et troubles de la conduction.^{124,125}

Sur le plan pulmonaire, des travaux ont identifié une réduction des volumes pulmonaires pouvant conduire à une hypoventilation chez l'individu obèse tel que décrit dans le tableau 9.¹²⁶ Il est également bien décrit que l'incidence du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est augmentée devant l'impact morphologique provoqué par l'obésité.¹²⁷

L'infiltration graisseuse hépatique et la stéatohépatite non alcoolique sont fréquemment retrouvées notamment chez les patients ayant atteint un stade d'obésité morbide.¹²⁸ Le débit sanguin hépatique n'est cependant pas réduit chez le patient obèse, il serait compensé par l'augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin.¹²⁹ Devant ces modifications physiopathologiques au niveau hépatique, certaines équipes se sont intéressées à l'influence de cette augmentation de volume hépatique sur l'expression et la fonction des cytochromes P450, il en ressort que l'expression des CYP3A serait augmentée et inversement l'expression des CYP2E1 serait diminuée.¹³⁰

L'impact au niveau rénal n'est pas certain, les données restent contradictoires concernant l'altération de la fonction rénale dans le cadre d'une obésité. Certains évoquent une fonction rénale préservée,¹³¹ d'autres une augmentation du débit de filtration glomérulaire.¹³² Les études chez les rats Zucker montrent qu'après une augmentation initiale du débit de filtration glomérulaire, l'obésité conduit finalement à l'insuffisance rénale terminale.^{133,134} Ce constat pourrait être lié à un surrisque de hyalinose segmentaire et focale (HSF) secondaire à l'hyperfiltration. En effet, dans l'obésité la HSF secondaire est la conséquence de contraintes mécaniques induisant un stress au niveau des glomérules.

Les études de l'impact de l'obésité sur le tractus gastro-intestinal révèlent que le flux sanguin splanchnique est plus élevé,¹²³ que la vidange gastrique est accélérée¹³⁵ et la perméabilité de la paroi intestinale augmentée.¹³⁶ Les résultats sur le temps de transit intestinal sont contradictoires, de la même façon l'impact de l'obésité sur l'absorption des nutriments ou des médicaments reste incertain.¹³⁷⁻¹³⁹ Le microbiote du sujet obèse semble également être modifié. Les études sur le sujet obèse évoquent une dysbiose avec un ratio de *Firmicutes/Bacteroidetes* augmenté par rapport au sujet sain.¹⁴⁰

Concernant les protéines plasmatiques, Blouin et son équipe retrouvent des albuminémies et protidémies comparables chez le sujet obèse et le sujet maigre. En revanche les concentrations d'alpha-1-glycoprotéine sont augmentées chez le patient obèse.¹⁴¹

IMPACT DE L'OBESITE SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS

1. Absorption

L'absorption d'un médicament correspond au passage de son site d'administration vers la circulation générale. Lorsqu'un médicament est pris par voie orale, il doit franchir deux étapes qui sont l'absorption (passage à travers l'épithélium digestif) ainsi que le 1^{er} passage hépatique ou le médicament subit en partie une métabolisation et/ou une extrusion affectant directement la biodisponibilité. La biodisponibilité correspond quant à elle, à la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle est atteinte.

Bien qu'une grande partie des médicaments soient administrés par voie orale, il existe peu d'information sur l'influence de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments après administration orale, les études recensées sur le sujet sont peu nombreuses.¹⁴²⁻¹⁴⁷ Ces études ont porté sur le Propranolol, le Midazolam, la Trazodone, la Ciclosporine, le Dexfenfluramine et la Moxifloxacine. Aucune différence significative n'a été observée sur la biodisponibilité entre les patients obèses et non obèses. Seule une étude plus tardive sur le Midazolam trouve une augmentation significative de la biodisponibilité chez le patient obèse (60 +/- 13% *versus* 28 +/- 7% $p < 0,01$). Cette modification serait expliquée par l'augmentation du flux sanguin splanchnique qui diminuerait le temps de contact entre le principe actif et les enzymes de métabolisation CYP3A présentes dans la paroi intestinale.¹⁴⁸ La vidange gastrique accélérée, l'augmentation du flux sanguin splanchnique ainsi que l'augmentation de la perméabilité intestinale peuvent faire supposer un impact de l'obésité sur l'absorption.

2. Distribution

La distribution d'un principe actif va dépendre de ses propriétés physicochimiques, telles que son poids moléculaire, sa liposolubilité ou sa liaison aux protéines plasmatiques, mais aussi des propriétés physiologiques de l'individu recevant ce principe actif. Ces dernières propriétés peuvent différer entre les patients obèses et non-obèses. Chez les individus obèses, on peut s'attendre à ce que les changements de volume de distribution résultent d'une augmentation du volume et du débit sanguin, d'une augmentation du débit cardiaque, d'une augmentation du tissu adipeux et d'une réduction de la perfusion tissulaire. La différence de concentrations sanguines

en α -1-glycoprotéine peut également être responsable de la différence de distribution entre le patient obèse et non obèse pour les médicaments ayant un pH correspondant à des bases faibles. Une éventuelle augmentation plasmatique de cette protéine diminuerait la fraction libre du médicament.¹⁴⁹ Inversement, une augmentation de la concentration en acides gras libres et triglycérides entraînerait théoriquement un déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques des médicaments ayant un pH correspondant à des acides faibles conduisant à augmenter leur fraction libre.¹⁵⁰

Le volume de distribution (Vd) est un paramètre pharmacocinétique qui décrit le volume théorique dans lequel la quantité de médicament présente dans l'organisme se distribue, il donne une information sur la distribution extravasculaire des médicaments. Le volume de distribution est donc un paramètre très certainement influencé par l'obésité et ces changements doivent être identifiés.

L'influence de l'obésité sur les molécules lipophiles est intuitive. En revanche l'obésité impacterait également, dans une moindre mesure, les molécules plus hydrophiles, tel que le démontre l'équipe de Jain en nous rappelant que les changements de volume de distribution ne peuvent être prédits que sur la seule base de la lipophilicité.¹⁵¹ Ce constat s'illustre bien lors de l'évaluation de la distribution du Propofol (molécule hautement lipophile) lorsqu'il est utilisé chez le patient obèse où aucune influence n'a été observée sur le volume de distribution.^{152,153} Knibbe *et al.* ont illustré l'impact relatif des changements de volume de distribution liés à l'obésité à travers trois exemples¹⁵⁴ :

- Cefazoline :
 - Aucune influence de l'obésité sur la liaison aux protéines plasmatiques ou sur les concentrations minimales.¹⁵⁵
 - Influence modeste sur la concentration maximale en bolus intraveineux.¹⁵⁶
- Nadroparine
 - Les niveaux d'activité anti-Xa étaient mieux corrélés aux poids maigre (LBW) par rapport au poids total (TBW) ou à l'IMC.¹⁵⁷
 - L'hypothèse de la meilleure corrélation avec le LBW serait que l'anti-Xa est une volumineuse molécule hydrophile qui se distribue principalement dans les tissus vasculaires et le sang.¹⁵⁴ Bien que le volume sanguin augmente avec le poids corporel, cette augmentation n'est pas linéaire et donc le dosage est plus adapté lorsqu'il est réalisé sur la base du poids maigre.¹⁵⁸
- Atracurium

- L'adaptation de la dose sur la base du poids idéal (IBW) a permis d'obtenir un profil de relaxation musculaire permettant des conditions d'intubation optimales et une récupération de la force musculaire en moins d'une heure.¹⁵⁹
- En revanche, l'adaptation de la dose sur la base du poids total, donne lieu à un effet prolongé de ce curare.¹⁵⁹

Cette vue d'ensemble met en avant les connaissances limitées concernant l'impact de l'obésité sur le volume de distribution. Bien que ce dernier soit modifié avec l'obésité, le sens et l'ampleur de cette modification ne sont pas prévisibles.

3. Métabolisation

Le but ultime de la métabolisation est de rendre plus hydrosoluble les principes actifs afin de favoriser leur élimination. L'altération métabolique des médicaments implique deux types de réactions biochimiques qui se déroulent de manière séquentielle préférentiellement au niveau hépatique :

- Réactions de phase I « conversion métabolique » : Ce sont souvent des oxydations, des réductions ou des hydrolyses et leurs produits sont fréquemment plus réactifs et parfois plus toxiques que les médicaments d'origine.
- Réactions de phase II : glucuronoconjugaison et sulfatation. Ces réactions font intervenir des sulfotransférases et des uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT) et conduisent la plupart du temps à des composés inactifs.

Il semblerait que l'activité des enzymes de phase II soit augmentée de façon proportionnelle au poids corporel total et donc avec l'obésité.^{160,161}

Pour les enzymes impliquées dans les réactions de phase I, l'implication de l'obésité dans les changements d'activité est différente selon les cytochromes. Les CYP2E1 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 semblent avoir une activité accrue en cas d'obésité, inversement, l'activité de la famille des CYP3A semble plus faible.¹⁶²

4. Élimination

L'élimination peut se faire par excrétion et/ou métabolisation, sous forme inchangée ou sous formes de métabolites. Cette dernière étape de la pharmacocinétique du médicament est

déterminée par le paramètre « clairance ». La clairance est un paramètre pharmacocinétique décrivant le volume de sang ou de plasma épuré du médicament par unité de temps, il s'agit d'un débit qui s'exprime en mL/min. Les principales voies d'élimination des médicaments sont l'excrétion urinaire qui est la voie majoritaire et qui fait intervenir les mécanismes de filtration glomérulaire, de réabsorption et sécrétion tubulaires ; ainsi que l'excrétion biliaire qui correspond à l'élimination par la bile dans le duodénum où une nouvelle résorption est possible ce que l'on appelle le cycle entérohépatique. L'excrétion urinaire est très logiquement affectée en cas d'insuffisance rénale. L'excrétion biliaire est quant à elle fonction du débit sanguin hépatique qui peut lui-même être affecté en cas d'hypertension portale.

Bien que l'effet de l'obésité sur la clairance rénale soit controversé,¹⁶¹ certaines études ont montré une hausse de la clairance rénale chez l'obèse pour les héparines de bas poids moléculaire ou la Vancomycine ¹⁶³ ou encore une augmentation de clairance par sécrétion tubulaire pour la Cisplatine et la Ciprofloxacine.^{164,165} Concernant l'impact de l'obésité sur la clairance hépatique, la littérature ne nous permet pas de répondre. Des valeurs plus élevées ont été signalées sur certaines molécules par l'équipe de Brill.¹⁶²

POSOLOGIE DES PRINCIPES ACTIFS ET INDICATEURS ANTHROPOMETRIQUES

Les indicateurs anthropométriques sont définis à partir des attributs facilement mesurables tels que la taille, le poids et le sexe. Ces indicateurs de poids et de taille utilisés dans les études pharmacocinétiques et la pratique clinique sont les suivants : indice de masse corporelle (IMC), surface corporelle (BSA), poids corporel idéal (IBW), pourcentage IBW, poids corporel ajusté, poids corporel maigre (LBW) et poids normal prévu (PNWT). La question de l'indice anthropométrique idéal chez la personne âgée reste encore d'actualité. En effet, la composition corporelle chez les personnes âgées est compliquée par le fait que le rapport du tissu adipeux au tissu maigre tend à augmenter avec l'âge, même sans changement important du poids total.¹⁶⁶

1. IMC

L'IMC est calculé en divisant le poids corporel total (TBW) en kilogrammes par le carré de la hauteur en mètres. Il s'agit de la mesure choisie par l'OMS pour classer l'obésité, et elle est utilisée pour stratifier les individus en trois groupes principaux : IMC < 18,5 kg/m², poids insuffisant ; IMC 18,5 – 24,99 kg/m², poids normal ; et IMC ≥ 25 kg/m², en surpoids. Le groupe en surpoids comprend quatre désignations supplémentaires : IMC 25–29,99 kg/m², surpoids ; IMC 30 – 34,99 kg/m², obésité de classe I ; IMC 35 – 39,99 kg/m², obésité de classe II ; et IMC ≥ 40 kg/m², obésité de classe III ou obésité morbide. Bien que cette mesure soit largement utilisée en raison de sa simplicité, la principale limitation de l'utilisation de l'IMC pour classer l'obésité est son incapacité à faire la distinction entre le tissu adipeux et la masse musculaire maigre.

2. Poids corporel total (TBW)

Le poids corporel total est l'indicateur le plus utilisé, il s'agit d'un indicateur direct obtenu par simple pesée. Les recommandations posologiques dans les résumés caractéristiques des produits des médicaments sont pour un grand nombre, basées sur le poids corporel total, elles sont cependant valables pour les patients de poids normal chez qui les études cliniques ont été réalisées. Chez les patients obèses, le tissu adipeux augmente proportionnellement au poids total, mais le pourcentage de tissu maigre diminue. Ces changements modifient la distribution

du médicament et nécessitent pour certaines molécules que les doses des patients obèses soient individualisées en fonction d'autres indices anthropométriques.¹⁶⁷

3. Surface corporelle (SC)

Le calcul de la surface corporelle est basé sur le poids et la taille et ne tient pas compte du sexe. L'équation d'origine a été modifiée en supposant que la SC dépendait de la taille, du poids et d'une certaine constante. Cela a finalement abouti à la formule suivante :

$$SC (m^2) = (TBW) 0,425 \times (\text{taille en cm}) 0,725 \times 0,007184 \quad 168$$

Cet indicateur est largement utilisé en oncologie pour déterminer les dosages de nombreux agents anticancéreux. Cependant, l'utilité de la surface corporelle adaptée dans le dosage des médicaments chez les patients obèses est encore incertaine. En effet, dans un grand nombre de centres, il est entendu que la valeur de 2 m² est utilisée lorsque la surface corporelle réelle dépasse le seuil arbitraire.¹⁶⁹

4. Poids idéal (IBW)

Le concept de poids idéal a été initialement dérivé de données de compagnies d'assurance qui relient les données anthropométriques à la mortalité. Cela a permis de croiser un nombre important de données (plus de 4,5 millions de personnes) pour le développement de cette formule. Par la suite, une équation empirique pour estimer l'IBW a été calculée par Devine lors de ses études de pharmacocinétique sur la Gentamicine.¹⁷⁰

$$\text{Pour les hommes} \rightarrow IBW (kg) = 49,9 + 0,89 \times (\text{taille en cm} - 152,4)$$

$$\text{Pour les femmes} \rightarrow IBW (kg) = 45,4 + 0,89 \times (\text{taille en cm} - 152,4)$$

Comme cette formule du poids idéal a été développée à des fins non liées à la pharmacocinétique, l'extrapolation de son utilisation reste discutable, d'autant plus que tous les patients de la même taille recevraient la même dose.¹⁷¹

5. Poids maigre (LBW)

Le poids maigre est un indice anthropométrique qui estime le poids d'un individu lorsqu'il est dépourvu de tissus adipeux. Les équations les plus couramment utilisées pour estimer le poids maigre sont les suivantes :

Pour les hommes \rightarrow $LBW \text{ (kg)} = 1,10 \times TBW - 0,0128 \times IMC \times TBW$

Pour les femmes \rightarrow $LBW \text{ (kg)} = 1,07 \times TBW - 0,0148 \times IMC \times TBW$

Cette formule est cependant inexacte lorsque l'on est face à des individus de taille et de poids extrêmes.¹⁷²

Par conséquent, une méthode de calcul dérivée pour estimer le poids maigre a été développée en 2005, basée sur les données d'impédance bioélectrique.¹⁷³ La formule correspondante est la suivante :

Pour les hommes \rightarrow $LBW \text{ (kg)} = (9270 \times TBW) / (6680 + 216 \times IMC)$
--

Pour les femmes \rightarrow $LBW \text{ (kg)} = (9270 \times TBW) / (8780 + 244 \times IMC)$
--

6. Poids ajusté (ABW)

Le poids ajusté a été le premier indice anthropométrique spécifiquement développé pour son utilisation dans des études pharmacocinétiques.¹⁷⁴ Il a longtemps été utilisé pour le dosage des aminosides chez le patient obèse. Son calcul nécessite l'utilisation du poids total et du poids idéal qui tient compte lui-même de la taille et du sexe, ainsi que d'un facteur de correction. Le facteur de correction moyen (FC) a été estimé à 0,45 pour la gentamicine, 0,37 pour la tobramycine et 0,42 pour l'amikacine.¹⁷⁴ La formule du poids ajusté est la suivante :

$ABW \text{ (kg)} = IBW + FC (TBW - IBW)$

7. Poids Normal prévu (PNWT)

Cet indicateur anthropométrique est le dernier à avoir vu le jour, il a été mis au point par l'équipe de Duffull en 2004 afin de prédire le poids normal attendu chez les patients en surpoids ou obèses tout en surmontant les limites des autres indicateurs.¹⁷⁵ Il correspond en quelque sorte, à la somme de la masse maigre « normale » et de la masse grasse « normale » (en excluant la masse grasse excessive) chez un individu donné.

Pour les hommes \rightarrow $PNWT \text{ (kg)} = 1,57 \times TBW - 0,0183 \times IMC \times TBW - 10,5$

Pour les femmes \rightarrow $PNWT \text{ (kg)} = 1,75 \times TBW - 0,0242 \times IMC \times TBW - 12,6$

8. Indicateurs anthropométrique et posologie des anticalcineurines

Il semble qu'une seule équipe se soit penchée sur la recherche du paramètre anthropométrique idéal dans l'adaptation posologique des anticalcineurines. Kokuhu *et al.* ont mené une étude rétrospective sur 81 transplantés rénaux japonais. Ils ont évalué sept paramètres anthropométriques pour l'adaptation posologique de la Ciclosporine. Le poids corporel total (TBW), le poids maigre (LBW), le poids idéal (IBW), l'IMC, la masse grasse, la taille et l'âge. A travers des modèles de régression linéaire, le rapport dose/IBW serait le mieux corrélé à l'aire sous la courbe en comparaison avec le ratio dose/TBW sans que cela ne soit significatif.¹⁷⁶ Il semble donc que l'emploi d'une adaptation posologique différente que celle du poids corporel total semble plus adaptée, cependant en l'absence d'indice de poids clairement validé, un suivi thérapeutique pharmacologique renforcé reste préconisé.¹⁷⁷

QUID DU TACROLIMUS CHEZ LE PATIENT OBESE TRANSPLANTE RENAL ?

1. Obésité chez le dialysé

L'enquête nationale OBEPI-ROCHE sur les données de 2012 estime à 15% la proportion d'individus obèses dans la population française.

Le dernier « rapport REIN » publié par l'Agence de Biomédecine sur les données de 2017 recense à 25,3%, la part de patients obèses dans la population incidente en dialyse en 2017 et à 23,2% la population obèse globale dialysée prévalente (une part qui a augmenté de 2,5% entre 2012 et 2017). L'association entre l'obésité et les facteurs de risque de maladie rénale chronique (diabète, dyslipidémies, hypertension, etc.) explique la forte proportion de sujets obèses en dialyse.

2. Accès à la greffe rénale chez le patient obèse

La seule contre-indication formelle à la transplantation rénale liée directement au contexte d'obésité concerne les patients avec un IMC > 50 kg/m². En effet, une obésité aussi sévère peut entraîner des difficultés techniques chirurgicales majeures. Dans un tel cas, un traitement préalable de l'obésité doit d'être discuté avant d'envisager une transplantation dans un second temps. En dehors de cette exception, l'obésité seule ne représente pas un critère de non-inscription sur la liste.

Bien que les données de la littérature confirment la réduction du risque de mortalité à 1 an des patients obèses transplantés par rapport aux patients obèses restés en dialyse, les études de terrains démontrent qu'il persiste une difficulté d'accès à la greffe dans cette catégorie de patients. En effet les travaux de Lassale *et al.* montrent que les patients obèses ont un accès plus restreint à la greffe par rapport aux non-obèses.¹⁷⁸ Un IMC d'au moins 31 kg/m² au début de la dialyse est associé à une plus faible probabilité d'être greffé (22% contre 38% pour les patients avec un IMC inférieur à 31 kg/m²). L'étude montre également qu'une diminution de 1 kg/m² de l'IMC est associée à une augmentation d'environ 10% de la probabilité d'être greffé.

3. Complications de la transplantation chez le sujet obèse

Plusieurs études décrivent les diverses complications qui peuvent accompagner la transplantation rénale chez le patient obèse.^{2,179}

Tout d'abord les complications chirurgicales qui sont les plus fréquemment citées :

- Le retard à la cicatrisation
- Les infections pariétales expliquées notamment par une durée d'intervention plus longue ainsi que la nécessité de réaliser une plus grande incision.
- Les éventrations et les lymphocèles.

Les complications médicales les plus fréquentes sont les suivantes^{2,179} :

- Une durée d'hospitalisation initiale plus longue avec une médiane de 13,7 jours pour l'obèse contre 11,3 jours chez les non obèses.
- Une incidence plus importante des pathologies métaboliques telles que le NODAT et les dyslipidémies.
- Le retard à la reprise de fonction du greffon, surtout lorsque l'IMC est supérieur à 35 kg/m².

4. Mortalité et survie du greffon chez le patient obèse transplanté rénal

Bien que les complications chirurgicales et médicales soient plus fréquentes chez les patients obèses, les études restent rassurantes sur la pratique de la transplantation rénale chez les patients obèses. En effet, la transplantation rénale améliore le pronostic des obèses par rapport aux patients obèses inscrits sur liste d'attente non greffés. La transplantation rénale réduit de 60% (avec donneurs cadavériques) à 77% (avec donneurs vivants) la mortalité des patients obèses par rapport aux patients obèses inscrits sur liste d'attente restés en dialyse.⁵ Cet avantage semble cependant disparaître lorsque l'IMC du patient dépasse 41 kg/m².⁶

Une méta-analyse importante réalisée par Nicoletto et son équipe⁴ apportent des informations sur la comparaison de la mortalité et le risque de perte du greffon entre les patients obèses et non obèses. Cette méta-analyse montre que pour les études publiées avant 2003, la mortalité à 5 ans et la perte du greffon à 1 an dans la population obèse sont plus importantes que chez les non obèses. En revanche, pour les études publiées après 2003 ces deux paramètres ne sont plus significativement différents entre obèses et non obèses. Cette différence chronologique peut

s'expliquer par l'amélioration des techniques chirurgicales, des protocoles d'immunosuppression, de l'expertise des médecins transplantateurs mais également par le nombre de dons vivants en augmentation.

5. Pharmacocinétique du tacrolimus chez le patient obèse.

Peu d'études pharmacocinétiques sur les thérapies immunosuppressives ont été réalisées chez le sujet obèse. Chronologiquement, des travaux sur la Ciclosporine ont d'abord vu le jour et ont mis en évidence la problématique d'une différence pharmacocinétique entre individus obèses et non obèses. En 1989, Flechner *et al.* ont été les premiers à montrer une différence significative sur la ciclosporinémie résiduelle moyenne dans leur cohorte de 45 patients entre obèses et non obèses. Cette dernière s'élevait à 227 ng/mL chez les obèses contre 121 ng/mL chez les non obèses. Les auteurs ont conclu ce travail en émettant l'hypothèse que la posologie initiale serait plus adaptée chez le patient obèse, si elle était initialement calculée en fonction du poids idéal.¹⁴⁶ Par la suite, les travaux d'Orofino *et al.* ont eux aussi conduit à des résultats semblables sur la ciclosporine, notamment sur le fait qu'il existe une relation contraire entre l'IMC et la dose par kilogramme nécessaire pour atteindre les valeurs cibles.¹⁸⁰ En revanche les recherches de Hortal et son équipe viennent nuancer ces résultats. Pour atteindre un taux résiduel sans différence significative, les patients obèses nécessitaient l'administration d'une dose moyenne inférieure d'environ 60% par rapport aux non obèses, cependant la concentration en médicament 2h après la prise (C_2) était significativement plus basse chez les patients obèses.¹⁸¹ Ce dernier résultat ne remet cependant pas directement en question le risque de surdosage chez le patient obèse, il met néanmoins en avant une pharmacocinétique qui semble s'opérer différemment entre les patients obèses et non obèses.

En 2005, des travaux similaires voient le jour pour le tacrolimus. Rodrigo et son équipe identifient sur une cohorte de 85 patients, les facteurs de risque de développer un surdosage après les premières administrations de tacrolimus. Avec une dose initiale journalière moyenne de 0,18 mg/kg, 35 patients ont présenté des taux résiduels toxiques ($> 15\text{ng/mL}$). La régression logistique a mis en évidence l'âge et l'IMC comme étant deux facteurs de risque à part entière de développer des taux supra-thérapeutiques de tacrolimus.

L'équipe italienne de Stratta a réalisé en 2011, une étude de plus grande ampleur sur 450 patients, visant à identifier les facteurs de risque de métabolisme lent du tacrolimus. Ils ont utilisé pour cela le rapport $\frac{\text{tacrolémie} \left(\frac{\text{ng}}{\text{mL}}\right)}{\text{dose}(\text{mg})/\text{poids}(\text{kg})}$ (C_0/D^P), pour identifier 4 profils phénotypiques (Tableau 10).¹⁸²

Tableau 10 : Identification des profils phénotypiques selon la valeur de C/D (adapté de Statta et al.¹⁸²)

Valeurs C_0/D^P ($\text{ng mL}^{-1} / \text{mg kg}^{-1}$)	Profil phénotypique	Besoins en tacrolimus
0 - 84	Métaboliseur très rapide	Besoins très élevés
85 - 140	Métaboliseur rapide	Besoins élevés
140 - 215	Métaboliseur lent	Besoins faibles
> 215	Métaboliseur très lent	Besoins très faibles

Les auteurs rapportent que l'efficacité métabolique extrapolée à travers ce rapport est fiable et constante dans le temps car après plus de 5 années, des valeurs proches à plus de 85 % des valeurs initiales sont retrouvées. Au total, 5 facteurs de risque d'être métaboliseur lent sont identifiés. Les facteurs de risque et leur Odds ratio respectifs sont résumés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Facteur de risque d'être métaboliseur lent (adapté de Stratta et al.¹⁸²)

Facteur de risque d'être métaboliseur lent	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	P value
Sexe masculin	1,65	1.080 – 2.16	0,020
Age > 60 ans	2,456	1,477 – 4,084	0,0005
IMC > 25 kg/m^2	1,546	1,008 – 2,373	0,046
Positivité des anticorps anti VHC	2,800	1.582 – 4.956	0,0004
Dose de prednisone < 0,06 mg/kg	3.101	1,787 – 5,379	< 0,0001

En 2012, une équipe coréenne évalue la pharmacocinétique du tacrolimus en fonction de la composition corporelle chez 18 transplantés rénaux à l'aide d'une analyse d'impédance bioélectrique. Des mesures de tacrolémie ont été effectuées à 0, 1, 2, 3 et 4 h.¹⁸³ Il ressort de cette étude que les patients avec un niveau de masse grasse plus important avaient des concentrations résiduelles et 4h après la prise, significativement plus importantes que les patients avec une plus faible quantité de masse grasse. En conclusion, les auteurs suggèrent la prise en compte de la composition corporelle pour ajuster la dose de tacrolimus.

En 2014, l'équipe japonaise de Sawamoto effectue une analyse en deux temps chez l'humain et chez l'animal.¹⁴ Dans un premier temps une stratification en 3 classes d'IMC est réalisée sur une cohorte humaine de façon rétrospective. Une dose journalière de tacrolimus inférieure est retrouvée dans la catégorie des patients avec un IMC > 25 kg/m² (p < 0,05). Afin de comprendre les mécanismes impliqués, une étude chez le rat Zucker a été entreprise. L'administration intraveineuse et *per os* de tacrolimus chez le rat Zucker a permis de conclure à une augmentation significative de l'AUC chez les rats obèses par rapport aux rats maigres. De plus, la biodisponibilité orale est plus que doublée chez le rat obèse. Pour comprendre cette grande variabilité dans les valeurs du coefficient de biodisponibilité orale, une analyse par western blot a été effectuée sur le foie et les trois parties de l'intestin grêle (supérieure, moyenne, inférieure) des rats maigres et obèses afin de mesurer l'expression protéique des CYP3A2 (équivalent des CYP3A4 humains) et de la P-gp. Au niveau hépatique chez le rat obèse, le CYP3A2 est moins exprimé, en revanche l'expression de la P-gp ne semble pas modifiée. Au niveau intestinal, l'expression du CYP3A2 ne semble pas différente, cependant, l'expression de la P-gp diminue significativement sur les parties supérieures et moyennes de l'intestin des rats obèses par rapport aux rats maigres. Les auteurs attribuent cette biodisponibilité augmentée chez le rat obèse à la diminution d'expression de la P-gp en supposant qu'un phénomène inflammatoire en serait à l'origine. En effet, plusieurs travaux ont mis en évidence une expression augmentée des molécules pro-inflammatoires telles que IL6 et TNF α chez le patient obèse. Cependant, l'extrapolation des conclusions tirées des recherches sur l'animal quant à la diminution de l'expression de la P-gp chez le patient obèse peut être remise en question par les travaux d'Ulvestad et son équipe qui n'ont retrouvé aucune corrélation significative entre l'IMC et l'expression de la P-gp chez l'humain.¹⁸⁴

En 2016, Andrews et son équipe ont cherché à savoir si une dose initiale de tacrolimus basée sur le poids corporel permettrait d'atteindre les concentrations cibles chez les patients en surpoids. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : un premier groupe appelé SDG, recevant la dose standard journalière de tacrolimus de 0,20 mg/kg ; et un deuxième groupe appelé GBG, recevant une dose de tacrolimus en fonction du génotype du CYP3A5 à savoir 0,15 mg/kg chez les non-expresses et 0,30 mg/kg chez les expresses. Les résultats sont les suivants :

- Dans le groupe SDG l'exposition est stable quel que soit l'IMC chez les expresses du CYP3A5. En revanche, 47% des non-expresses se retrouvent surexposés, cette tendance semble augmentée avec l'IMC.

- Dans le groupe GBG, les exposeurs sont en grande partie surexposés. Concernant les non-exposeurs, les patients avec un IMC < 22,3 kg/m² ont tendance à être sous-exposés alors que les individus avec un IMC > 33,2 kg/m² ont tendance à être surexposés.
- Le temps médian pour atteindre la concentration cible est de 6 jours pour les individus en surpoids et obèses contre 4,5 jours pour les patients de poids normal.

Sur la base de cette analyse, l'équipe d'Andrews émet les recommandations résumées dans le Tableau 12 pour atteindre le taux cible de tacrolémie résiduelle fixée dans leur centre à 10 à 15 ng/mL.

Tableau 12 : Recommandations sur la posologie de la dose initiale de tacrolimus selon le genotype CYP3A5 (d'après Andrews et al. ¹⁸⁵)

	CYP3A5 genotype unknown	CYP3A5 nonexpresser
BMI < 25	0.20 (100%)	0.20 (100%)
BMI 25-30	0.17 (85%)	0.16 (80%)
BMI 30-35	0.15 (75%)	0.14 (70%)

Ces suggestions orientent vers une utilisation du tacrolimus à des doses plus faibles chez les patients en surpoids et obèses. Une autre étude réalisée en utilisant ces données a montré que le pourcentage de patients surexposés passait de 70,9% à 47,2% mais qu'en contrepartie, le nombre de patients sous-exposés augmente aussi. Afin d'expliquer le phénomène conduisant à l'abaissement des doses rapportées au poids chez les sujets en surpoids et obèses, Andrews et son équipe se sont basés sur les travaux de Myamoto *et al.*, ¹⁸⁶ démontrant que la concentration de tacrolimus dans les tissus adipeux serait inférieure à ce que l'on attendrait compte tenu de la lipophilie du médicament. L'hypothèse émise par les auteurs est la suivante : le tacrolimus est largement distribué dans les érythrocytes qui ont une teneur élevée en protéine de liaison FK. Bien que le poids total soit croissant, le volume sanguin augmente également mais dans une moindre mesure, ainsi, la dose de tacrolimus initiale devrait être basée sur cette augmentation du volume sanguin plutôt que sur le poids corporel total.

L'équipe polonaise de Krzyzowska réalise en 2018 un travail sur la réduction de la dose initiale de tacrolimus selon différents facteurs propres aux receveurs sur une cohorte de 488 transplantés rénaux.¹⁸⁷ L'analyse multivariée a révélé que l'âge > 55 ans, l'IMC > 24,6 kg/m² et la présence d'anticorps contre le virus de l'hépatite C sont des facteurs de risque qui expliquent indépendamment la variabilité de la 1^{ère} tacrolémie résiduelle et augmentent le risque

d'atteindre une concentration supra-thérapeutique (fixée à 15 ng/mL). Les auteurs établissent le risque relatif d'obtenir une concentration résiduelle supra-thérapeutique à 1,88 (IC 95 : 1,35 – 2,64 ; $p < 0,001$) et à 2,81 (IC 95 : 2,02 – 3,89 ; $p < 0,001$) selon que le patient soit porteur d'un ou deux facteurs de risque respectivement par rapport à un patient sans facteurs de risque. De plus dans cette analyse, un facteur « protecteur » a été retrouvé, il s'agit d'une hémoglobininémie inférieure à 9.5 g/dL, elle diminue le risque d'être face à une concentration résiduelle supra-thérapeutique.

Au cours de cette même année, les mêmes auteurs publient une étude dont l'objectif est de démontrer l'innocuité de leur protocole consistant à administrer une dose initiale de tacrolimus plus faible chez les transplantés rénaux âgés de plus de 55 ans et chez les patients avec un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$.¹⁸⁸ Au total 78 patients ont reçu une dose journalière initiale réduite en moyenne à 0,13 mg/kg contre une dose journalière standard fixée à 0,20 mg/kg administrée aux 208 patients du groupe contrôle. Les auteurs ne notent pas de différence significative dans le risque de surexposition, s'élevant à 44,9% dans le groupe « dose réduite » contre 51,4% dans le groupe contrôle. Les auteurs expliquent alors que cette absence de significativité pourrait venir de la part plus importante d'hommes et du fait que l'IMC moyen soit plus important dans le groupe « dose réduite », ces deux arguments pouvant concourir à une métabolisation plus faible du tacrolimus si l'on en croit les conclusions établies quelques années plus tôt par Stratta *et al.*

En 2019, Jasiak Panek et ses collaborateurs ont pour objectif d'identifier la meilleure méthode d'adaptation de dose chez le patient obèse. Ils mesurent pour cela la concentration résiduelle ainsi que l'AUC après administration de tacrolimus à libération prolongée. Dix patients obèses reçoivent une dose de 0,15 mg/kg de poids idéal, un second groupe de dix patients reçoit une dose de 0,15 mg/kg de poids ajusté. Il n'est retrouvé aucune différence significative dans les AUC mesurées aux jours 1, 7 et 14 entre les deux groupes. En moyenne, les deux groupes ont atteint l'objectif thérapeutique minimal 5 jours après la greffe. Les résultats d'AUC satisfaisants dans les deux groupes et la dose journalière moyenne inférieure dans le groupe « poids idéal » font pencher la balance en faveur d'une utilisation du poids idéal dans l'adaptation de dose initiale du tacrolimus chez le transplanté rénal obèse.¹⁸⁹

ARTICLE

**TACROLIMUS EXPOSURE IN OBESE PATIENT
A CASE-CONTROL STUDY IN KIDNEY TRANSPLANTATION**

Tacrolimus Exposure in Obese Patients: A Case-Control Study in Kidney Transplantation

Vincent ROBERT^{a,b} PharmD, Emmanuelle MANOS-SAMPOL^{b,c} PharmD, PhD, Thibaut MANSON^{b,c} PharmD, Thomas ROBERT^{a,b} MD, Nicolas DECOURCHELLE^d PharmD, Anne-Sophie GRULIERE^d PharmD, Sylvie QUARANTA^c PharmD, PhD, Valérie MOAL^{a,b} MD, PhD and Tristan LEGRIS^a MD

-
- a. Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception 13005 Marseille, France
 - b. Aix-Marseille Université, 13385 Marseille, France
 - c. Service de pharmacocinétique et toxicologie, laboratoire de biologie médicale, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Timone, 13005 Marseille, France
 - d. Pharmacie à usage intérieur, Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion, Hôpital Félix Guyon, 97400 Saint Denis, France
-

Published on October 05, 2020

Therapeutic Drug Monitoring (IF: 2.073)

ABSTRACT

Background: Tacrolimus pharmacokinetics in obese patients have been poorly studied. Herein, the authors explored the impact of obesity on tacrolimus exposure in kidney transplant recipients (KTRs) and estimated a more suitable initial dosage in this population.

Methods: A retrospective, observational, monocentric case-control study was performed in obese (Ob) KTRs (BMI > 30 kg/m²) who received tacrolimus between 2013 and 2017 (initial dose: 0.15 mg/kg/day) (actual weight). Non-obese (Nob) controls (BMI < 30 kg/m²) were matched for age and sex. Weekly centralized monitoring of tacrolimus trough levels was done by LC-MS/MS until the 3rd month (M3). Target trough levels were set between 8-10 ng/mL. All patients received anti-lymphocyte globulin, corticosteroids, and mycophenolate mofetil.

Results: Of the 541 KTRs, 28 tacrolimus-treated Ob patients were included and compared with 28 NOb-matched controls. With a mean of 22 assays/patient, tacrolimus trough levels were higher in Ob patients (mean 9.9 vs 8.7 ng/mL; $P = 0.008$); the weight-related dose of Tac was lower at M3 (mean 0.10 vs 0.13 mg/kg/day, $P < 0.0001$). The tacrolimus concentration to dose (C₀/D) was higher in the Ob cohort (mean 116 vs 76 [ng/mL]/[mg/kg/day]; $P = 0.001$). In Ob patients, a mean decrease of -4.6 mg/day in the 3 months following tacrolimus initiation was required (vs -1.12 in NOb; $P = 0.001$) to remain within the therapeutic range. Obesity, high mycophenolate mofetil daily dose at M3, and CYP3A5 expression were independently associated with higher tacrolimus exposure. Four dose-adaptation strategies were simulated and compared with the study results.

Conclusions: An initial dose calculation based on either ideal or lean body weight may allow for faster achievement of tacrolimus trough level targets in Ob KTRs, who are at risk of overexposure when tacrolimus is initiated at 0.15 mg/kg/day. A prospective study is required to validate alternative dose calculation strategies in these patients.

Key Words: tacrolimus, obesity, renal transplantation

INTRODUCTION

In stage 5 chronic kidney disease, the prevalence of obesity (defined by a body mass index [BMI] > 30 kg/m²) is much higher than that in the general population. In France, in 2017, nearly a quarter of dialysis patients were obese compared to 17% in the general population.¹ In the United States (US), obesity has increased to pandemic proportions. In 2015, its prevalence reached 38.2% of the general population,² and 32% of patients who initiated their first renal replacement therapy between 1995 and 2007 (dialysis or transplantation) had a BMI ≥ 30 kg/m.^{2,3} Obesity has long been a barrier to receive kidney transplantation, even though transplantation remains the best therapeutic alternative for patients with advanced renal failure.⁴ In France, a BMI > 31 kg/m² when starting dialysis has been associated with a lower likelihood of receiving a kidney transplant.⁵ A higher incidence of postoperative surgical complications in the obese population may explain this reduced access to transplantation.^{6,7} However, several studies have shown acceptable results following renal transplantation in obese patients. A meta-analysis of studies published after 2003 showed that neither patient mortality at 5 years nor transplant loss after 1 year were significantly affected by obesity.⁸ Studies have also shown that transplantation could reduce mortality in obese patients by up to 77% compared with transplantation candidates who remain on dialysis.^{4,9}

Tacrolimus, an immunosuppressant of the anticalcineurin family, is currently a cornerstone in the prophylaxis of kidney allograft rejection.¹⁰ It inhibits T cell activation, cytotoxic T cell proliferation, and B cell activation. Its narrow therapeutic index and high pharmacokinetic variability,¹¹ require therapeutic drug monitoring (TDM) by measurement of trough level as this correlates with efficacy and the occurrence of adverse events.¹² Tacrolimus underexposure risks cellular and antibody-mediated rejections, donor-specific anti-HLA antibody (DSA) production, and reduced transplant survival, whereas overexposure is associated with post-transplant diabetes,¹³ nephrotoxicity,¹⁴ neurotoxicity,¹⁵ and other adverse events.¹⁶ In clinical practice, the first dose of tacrolimus is frequently calculated based on body weight, and then adjusted using TDM. The concomitant use of enzyme-inhibiting or enzyme-inducing molecules may also affect TDM.¹⁷ Polymorphism of the genes coding for CYP3A4 and CYP3A5 cytochromes also significantly impacts tacrolimus exposure.¹⁸ The *CYP3A4**22 allele leads to the expression of truncated protein, and necessitates a reduction in the dose of tacrolimus by about 20% in carriers of this allelic variant.¹⁹ Similarly, but dependent on the allelic pair expressed, polymorphism involving CYP3A5 leads to a different phenotype with a powerful impact on tacrolimus exposure.²⁰ Other less known factors, such as the dose of the associated

corticosteroid,²¹ age,¹¹ hematocrit,²² and albuminemia,²³ may also disrupt the pharmacokinetics of tacrolimus.

While the impact of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of several molecules have been widely studied,²⁴ data regarding tacrolimus is limited. A Japanese study showed that weight-related dose of tacrolimus in maintenance treatment would be significantly lower in obese patients than in patients with a BMI < 25 kg/m².²⁵ Likewise, more obese or overweight patients would be overexposed after the first dose of tacrolimus based on total body weight.^{26,27}

Based on these preliminary data, it was hypothesized that obesity has an independent impact on the risk of tacrolimus overexposure after kidney transplantation. Therefore, we aimed to analyze the impact of obesity on the monitoring of tacrolimus during the 3 months following its initiation at a standard weight-related dose, and then test the different alternative strategies for calculating the initial dose in obese patients.

MATERIALS AND METHODS

Population

We performed a retrospective, observational, monocentric case-control study involving obese (BMI > 30 kg/m²) adults over 18 years of age, who received a renal transplant between January 2013 and March 2017 at the Renal Transplantation Unit, University Hospital (Marseille, France) and who were treated with tacrolimus. The control group consisted of adult kidney transplant recipients (KTRs) with a BMI between 18 - 25 kg/m², and kidney transplanted during the same period and in the same healthcare service. Each obese patient was matched to a control based on sex and age, with a matching ratio of 1:1. Obese patients who received a drug metabolizing enzyme inducer or inhibitor during follow-up as well as patients who underwent bariatric surgery prior to transplantation, were excluded. KTRs over 65 years and/or with active hepatitis B or C and/or receiving a transplant from a related living donor were also excluded because their immunosuppressive regimen included cyclosporine A. Patients were followed up for over 3 months. All patients provided written consent for the study and for their genetic material to be analyzed. The study was conducted with the approval of the local research ethics committee. All research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Immunosuppressive Treatments

Immunosuppression consisted of sequential quadritherapy. First, an induction by rabbit anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin, Sanofi-Aventis, Gentilly, France) was infused via a central venous catheter during surgery, with an initial dose of 1.25 mg/kg. The daily dose was adjusted based on the daily leukocyte count. The duration of the induction treatment ranged from 6 days for human leukocyte antigen (HLA)-non-sensitized patients to 8 days in sensitized patients or patients transplanted with a living unrelated donor. Maintenance therapy included mycophenolate mofetil (Cellcept, Roche, Boulogne-Billancourt, France), initiated at 2000 mg/day in 2 doses, starting on day 1 (D1) of the transplantation. The daily dose was reduced depending on digestive or hematological side effects. This was combined with corticosteroid treatment (Prednisone, Cortancyl, Sanofi-Aventis, Gentilly, France) at an initial dose of 1 mg/kg/day from D0 to D7, gradually decreased by 5 mg between D8 and D14, and then by 5 mg every 2 days until a dose corresponding to approximately 0.25 mg/kg/day was reached.

Twice-daily tacrolimus treatment (Prograf, Astellas Pharma, Levallois Perret, France) was initiated for all patients, cases, and controls, at a dose of 0.15 mg/kg/day (based on the actual

weight measured at D0) no later than D5 or when serum creatinine levels dropped below 300 $\mu\text{mol/L}$. Some patients were switched to once-daily prolonged-release tacrolimus (Advagraf, Astellas Pharma, Levallois Perret, France) after a minimum of 4 weeks after transplant, and if their tacrolimus trough levels remained stable.

Other Treatments

Patients who were seropositive for cytomegalovirus or seronegative patients mismatched with their seropositive donor received valganciclovir (Rovalcyte, Roche, Boulogne Billancourt, France) prophylaxis, at a dose adapted to renal function. All patients also received prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* infections using sulfamethoxazole-trimethoprim 400 mg/day (Bactrim, Roche, Boulogne Billancourt, France). All patients received anti-ulcer prophylaxis with ranitidine (Azantac, GlaxoSmithKline, Levallois Perret, France) or proton pump inhibitors (PPI).

Clinical Data

The following clinical data were collected: initial nephropathy, pre-transplant diabetes, pre-transplant HLA immunization (defined by the presence of circulating anti-HLA antibodies measured using the Luminex technique [LAScreen, One Lambda, Canoga Park, CA, USA]), the pre-emptive nature of the graft (carried out prior to dialysis treatment), duration of dialysis, occurrence of delayed graft function (DGF, defined by the need for dialysis within the first week of transplantation), biopsy proven acute rejection, infections, post-transplant diabetes (defined as the need for antidiabetic medication after graft in a patient without pre-transplant diabetes mellitus). Co-medications at 3 months (M3), serum creatinine level at discharge and at M3, blood hematocrit, albumin level, liver enzymes (aspartate aminotransferases, alanine aminotransferases, and gamma-glutamyl transpeptidase) at M3 were also recorded.

Determination of Tacrolimus Trough Levels (C₀) and Dose Adjustment

C₀ was determined by a liquid chromatography/mass spectrometry (LC-MS/MS) technique using the Xevo (Waters, Milford, Massachusetts, USA) automated system with the ONEMinute MassTox kit (Chromsystems, Gräfelfing, Germany). Blood samples were systematically taken by venipuncture, immediately before the morning dose. C₀ was assessed two days after the first dose of tacrolimus, then five times a week until D15, and subsequently weekly until M3. During the follow-up, the targets of C₀ were between 8 and 10 ng/mL. Tacrolimus doses were adjusted on the same day as the blood sample prior to the evening dose. A trough level between 10.5

and 12 ng/mL justified lowering of the daily dose by 0.5 mg/d. A trough level between 12 and 14 ng/mL justified lowering of the daily dose by 1 mg/d, and a trough level higher than 14 ng/mL was a prompt to skip the next evening dose, with a daily dose subsequently reduced by 1.5 mg/d. A trough level lower than 7 ng/mL prompted an increase in the daily dose by 0.5 to 1 mg/d.

Cyp3A4 And 3A5 Genotyping

Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples, collected in an EDTA tube, using "EZ1 DNA Blood" kit on automate "EZ1 Advanced XL" (Qiagen, Hilden, Germany). Tacrolimus metabolism is mediated by enzymes of the cytochrome P450 (CYP) 3A family, particularly the CYP3A4 and CYP3A5 enzymes. Genotyping of *CYP3A4* (rs35599367 C>T, *CYP3A4**22) and *CYP3A5* (rs776746, *CYP3A5**3; rs10264272, *CYP3A5**6) was performed by TaqMan assays, using fluorescent specific probes on LightCycler 480 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). We defined *CYP3A5* expresser as an individual carrying 2 functional alleles (*1/*1) or 1 functional allele and 1 nonfunctional allele (*1/*3 and *1/*6) and *CYP3A5* nonexpresser as an individual carrying 2 nonfunctional alleles (*3/*3, *6/*6, and *3/*6).²⁰ Genotyping was performed *a posteriori* and was not used to determine the initial dose of tacrolimus.

Pharmacological Data

The tacrolimus concentration to dose (C_0/D) ratio, expressed as the concentration divided by daily weight-adjusted dose ($[\text{ng/mL}]/[\text{mg/kg/day}]$) was calculated for each trough level.

We defined $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ as the difference between the daily dose of tacrolimus administered at M3 and the initial dose of 0.15 mg/kg/day. A $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ value close to 0 indicated that the initial dose led to tacrolimus trough levels already close to the target.

We defined $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ as the difference between the daily dose of tacrolimus administered at M3 and a simulated hypothetical initial dose. For each patient, four simulated doses were calculated as follows:

- 0.15 mg/kg/day based on the adjusted body weight (ABW), calculated using Bauer's formula.²⁸
- 0.15 mg/kg/day based on the ideal body weight (IBW), calculated using Devine's formula.²⁹
- 0.15 mg/kg/day based on the lean body weight (LBW), calculated by the Cheymol formula,³⁰ which subtracts the approximate fat weight from the total body weight.

- A complex formula published by Andrews *et al.* ¹⁹ which integrates several parameters such as CYP3A4 and CYP3A5 genotyping as well as age and body surface area (BSA).

The different formulas used to calculate doses are detailed in Supplementary Table 1.

Statistical Analysis

Data were analyzed using GraphPad Prism version 8.00 (GraphPad Software, La Jolla, USA) and JMP (JMP Software, SAS institute, Cary, USA). Descriptive statistics were expressed as mean (standard deviation), median (interquartile range), or frequency (percent), as appropriate. Differences between groups were tested using an independent sample Student t-test, Mann-Whitney U-test, or Chi-square test. Univariate analysis followed by multivariate analysis (linear least squares regression) was used to determine the independent predictors of the mean C₀/D ratio of tacrolimus during the first 3 months of kidney transplantation. Violin plots (GraphPad Prism version 8.00) were used to determine the distribution of $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ and $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Patients

Over the study period, 541 patients received a kidney transplant; 49 of them were obese (Ob). Among these, 21 patients were excluded due to the following reasons: use of cyclosporine for the maintenance of immunosuppression ($n = 18$), bariatric surgery prior to the transplantation ($n = 2$), or fluconazole use during follow-up ($n = 1$). The Ob group therefore consisted of 28 subjects, who were matched with 28 non-obese patients (NOb). Patient characteristics are described in Table 1. The median BMI in the Ob group was 31.6 kg/m^2 vs 23.2 kg/m^2 in the NOb group ($P < 0.0001$). There were no significant clinical differences between the two groups before transplantation. After transplantation, the cumulative dose of anti-thymocyte globulin (initially calculated on a weight basis) was higher in the Ob group. The incidence of DGF did not differ between the groups. There was a trend for higher serum creatinine levels at discharge in the Ob group than in the NOb group ($P = 0.09$). The *CYP3A4*22* allelic variant was found in only three Ob patients vs none in the NOb group. Three patients in the Ob cohort and five patients in the NOb group had *CYP3A5*-expresser profile ($P = 0.70$). Table 2 describes the characteristics of patients at M3. Again, the groups were broadly comparable, except for a higher proportion of patients in the Ob group who developed post-transplant diabetes ($P = 0.03$). Similarly, the medians of ALT and GGT were higher in the Ob group than in the NOb group ($P = 0.01$ and $P = 0.07$, respectively). The weight-related daily dose of corticosteroids was also slightly higher in the NOb group.

Pooled Pharmacological Data

Table 2 presents the pooled pharmacological data of tacrolimus over the 3 months follow-up period. In each group, an average of 22 C_0 was performed for each patient. For the overall follow-up, C_0 was higher in the Ob group than in the NOb group (mean $9.94 \pm 1.8 \text{ ng/mL}$ vs. 8.71 ng/mL , ± 1.4 ; $P = 0.008$). At 3 months post-transplant, the proportion of C_0 above the target was higher in the Ob group than in the NOb group (35.4% vs. 18.8%; $P = 0.001$). Similarly, $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ was significantly higher in the Ob group (mean dose reduction of $4.7 \pm 3.7 \text{ mg/day}$ in the Ob group vs. $1.41 \pm 3.54 \text{ mg/day}$ in the NOb group; $P = 0.0012$) (Supplementary Figure 1). Finally, the mean C_0/D ratio during the first 3 months of transplantation was higher in the Ob group than in the NOb cohort (115.7 ± 53.6 vs $77.5 \pm 33 \text{ [ng/mL]/[mg/kg/day]}$, $P = 0.0008$).

Longitudinal pharmacological data

Figure 1A presents the evolution of the median tacrolimus C_0 over time at D7, D15, and subsequently every 15 days until M3. The C_0 between D7 and D30 was significantly higher in the Ob group ($P < 0.01$). From D45, the median C_0 values of the Ob cohort reached the target values. The median C_0 values in the NOb group were within the target values from D7 and throughout the follow-up period. Figure 1B presents the evolution of the weight-related doses of tacrolimus. Clinicians significantly reduced tacrolimus doses in the Ob cohort from D7. The doses were stabilized from D45. In the NOb group, daily doses varied only slightly between D7 and M3.

Figure 1C shows the longitudinal evolution of the C_0/D ratio. Throughout the follow-up period, the medians of C_0/D were significantly greater in the Ob group than in the NOb group ($P < 0.05$).

Factors Associated With Tacrolimus Exposure

Next, we determined which parameters showed a statistical correlation with the mean C_0/D ratio during the 3 months of follow-up, analyzed across all patients in both the groups (Table 3). In the univariate analysis, obesity ($P = 0.0005$), non-expresser phenotype of CYP3A5 ($P = 0.004$), post-transplant diabetes ($P = 0.02$), and a higher dose of mycophenolate mofetil at M3 ($P = 0.012$) were significantly associated with a higher mean C_0/D . There was a trend towards an association between albumin level ($P = 0.07$) and PPI intake ($P = 0.15$) at M3 and C_0/D . These variables were included in the multivariate model.

In the multivariate analysis, obesity was significantly and independently associated with a higher C_0/D ($P = 0.005$) as well as the non-expresser phenotype of CYP3A5 ($P = 0.04$) and a higher dose of mycophenolate mofetil at M3 ($P = 0.01$). Post-transplant diabetes, M3 PPI use, and M3 albuminemia were not independently associated with the C_0/D ratio.

Simulated Tacrolimus Doses Based On Adjusted Body Weight (ABW),

Ideal Body Weight (IBW), Lean Body Weight (LBW), And Andrews'

Formula

The risk of tacrolimus overexposure noticed in the Ob group led us to consider alternative initial doses that were not based on actual body weight, but on ABW, IBW, LBW, and on a population pharmacokinetic model established by Andrews *et al.* The differences between these simulated

initial doses and the doses given at M3 were defined as $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$, which was compared to the previously reported values of $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$.

Figure 2A shows the distribution of the $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ and the four $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ values for the NOB group. In this group, the IBW and ABW-based $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ were comparable to the $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ (IBW median -1.60 and ABW median -1.93 vs -1.75 mg/day, $P = 0.84$ and $P = 0.57$, respectively). There was a trend for a higher LBW-based $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ (median 0.25 vs -1.75 mg/day for $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$, $P = 0.11$), which led to a more zero-centered distribution. The $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$, calculated with the Andrews' formula, was significantly higher than the $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ (median 1.52 vs. -1.75 mg/day, respectively, $P < 0.0001$).

Figure 2B shows the distribution of $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ (median -5.25 mg/day) and $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ for the Ob group. In this group, the ABW-based $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ was not significantly different from $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$ (median -3.90 mg/day, $P = 0.20$). The three other $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ values were significantly higher and closer to 0 than $\Delta\text{Tac}^{\text{obs}}$. The IBW-based $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ was comparable to the LBW-based $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ (median -1.88 vs -1.36 mg/day, respectively, $P = 0.51$). The $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$, calculated with the Andrews' formula, was more centered on the 0 value than the other $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ but was positive (median + 2.11 mg/day).

DISCUSSION

Results from this study show a higher exposure of tacrolimus in obese European KTRs population than in non-obese matched population, when the treatment was initiated at a daily dose of 0.15 mg/kg/day. This finding is based on pooled tacrolimus trough levels in the first 3 months, being higher in obese patients. Similarly, the C_0/D ratio remained significantly higher throughout the follow-up in the Ob group, despite the doses being regularly reduced. Clinicians had to decrease the dose in this group by an average of 4.7 mg/day compared to only 1.4 mg/day in the NOb group. Multivariate analysis confirmed that obesity was independently associated with a higher C_0/D ratio, resulting in 35% of trough levels above targets in the Ob cohort vs 19% in the control group. These data suggest that tacrolimus has a particular pharmacokinetic behavior in obese population.

Few pharmacokinetic studies of immunosuppressive drugs have been performed in obese patients. Historically, studies on cyclosporine were the first to highlight the problem of overexposure in this population.^{31,32} Subsequently, Rodrigo *et al.* were the first to show that obesity could be a risk factor for tacrolimus overdosage in a cohort of 85 patients. With a mean daily starting dose of 0.18 mg/kg/day, 35 patients had toxic trough levels (> 15 ng/mL). Logistic regression analysis showed that age and BMI were two independent factors in the development of supratherapeutic levels of tacrolimus.²⁶ Stratta *et al.* reported a large study of 450 patients, which identified five risk factors for slower metabolism of tacrolimus: male sex, age > 60 years, BMI > 25 kg/m², hepatitis C virus (HCV) antibody positivity, and prednisone dose < 0.06 mg/kg/day.³³ In 2012, a South Korean study assessed the pharmacokinetics of tacrolimus in 18 KTRs, using bioelectrical impedance analysis. Patients with higher body fat had significantly higher trough levels and 4-h levels than leaner patients.³⁴ In a retrospective study, Sawamoto and colleagues found a significantly lower daily dose of tacrolimus in patients with a BMI > 25 kg/m².²⁵ Recently, Andrews *et al.* assessed whether an initial dose of tacrolimus based on body weight achieved target concentrations in overweight patients.²⁷ At a dose of 0.2 mg/kg/day, 47% of the CYP3A5 non-expressers were overexposed, a trend that seemed to increase with BMI. When the initial dose was adjusted according to CYP3A5 expression, patients with a BMI < 22.3 kg/m² were underexposed, while individuals with a BMI > 33.2 kg/m² were overexposed. Finally, Krzyżowska *et al.* demonstrated in a cohort of 488 KTRs (aged > 55 years), BMI > 24.6 kg/m², and the presence of antibodies against HCV were independent risk factors for a first supratherapeutic tacrolimus trough level.³⁵

There is limited information available in the literature on the mechanisms that could explain these pharmacokinetic changes. The absorption step in the context of obesity has barely been studied. Only one study, involving oral administration of midazolam, concluded that there was a significant increase in bioavailability in morbidly obese patients compared to that in non-obese patients, possibly due to a greater splanchnic blood, which could have decreased the contact length between the drug and the metabolizing enzymes (CYP3A) present in the gut.³⁶ Regarding tacrolimus, the expression of CYP3A2 (equivalent to human CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp) was studied by western blotting of the liver and three parts of the gut in lean and obese Zucker rats.²⁵ In obese rats, CYP3A2 appeared to be expressed at lower levels in the liver. In the gut, P-gp expression decreased significantly in the upper and midsection of obese rats. The authors attributed the decrease in P-gp expression to a probable link with the increased expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor observed in obese patients.^{37,38} In contrast, Ulvestad *et al.* reported no significant correlation between BMI and P-gp expression in humans.³⁹ The distribution step is influenced by numerous factors, which makes prediction difficult in obese patients. The increase in blood alpha-1-glycoprotein (which can bind to tacrolimus) may be one parameter that could alter the volume of distribution and decrease tacrolimus elimination in obese patients.⁴⁰ Moreover, adipose tissue may not be an important body compartment in the distribution step of tacrolimus. Despite its high lipophilicity, tacrolimus concentrations in the adipose tissue of rats and baboons were found to be surprisingly lower than in the kidneys, lungs, heart, bone marrow, glands, and even muscles.^{41,42} Thus, in obese patients, tacrolimus doses based on total body weight (including a heavy fat compartment) may not be well-adjusted because of a lower distribution volume of tacrolimus than expected. Finally, in the metabolic steps, obesity was associated with lower CYP3A4 enzyme activity.⁴³ Some authors refer to the role of hepatic steatosis, a more frequent phenomenon in obese patients, in the alteration of the metabolism of some molecules.⁴⁴ Many studies have been conducted to identify a personalized initial dosage of tacrolimus. The genotyping of CYP3A4 and CYP3A5 is a common element in most of the models studied.^{45–50} Indeed, the initial dose for a patient with CYP3A5-expresser phenotype is increased by a factor of 1.5 to 2 and in patients expressing the *CYP3A4*22* allele, a dose reduction by about 20% is required.¹⁹ However, these models are not common since genotyping is not routinely performed in many transplant centers. This raises the question of an alternative method to help reach the target levels earlier by limiting the periods of overexposure in obese patients. Based on an analysis of the dose difference between M3 and D0 (Δ Tac), our study highlights strategies that could lead to a more

appropriate initial dose in obese patients. While an ABW-based strategy would not have achieved this objective, an introductory dose based on IBW or LBW would have led to values of ΔTac closer to the zero value in the obese population. Andrews' formula led to a better distribution of values in obese patients, although a large part of $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ was greater than zero, indicating a risk of low exposure. This formula requires CYP3A5 genotyping, which limits its use in routine practice. A prospective study is needed to confirm the benefit of an initial tacrolimus dosage in obese patients, based on IBW or LBW.

Our study has several limitations, including its retrospective nature and the limited size of the groups. However, despite the increasing prevalence of obese KTRs in France, it is still relatively low when compared with the US pandemic burden. This fact hinders the possibility of conducting larger studies. Another limitation is the definition of obesity based on BMI. The BMI value alone does not differentiate between LBW and adipose tissue, and could probably result in the misclassification of some patients.⁵¹ In addition, the $\Delta\text{Tac}^{\text{sim}}$ values were simulated between D0 and M3, while several parameters influencing tacrolimus exposure are likely to fluctuate during this interval. In particular, the decreasing dose of corticosteroids is known to potentiate CYP3A effects.⁵² Finally, we did not take into account the impact of HCV, which may be an additional risk factor for lower tacrolimus requirements.^{53,54} However, only two patients in our cohort were carriers of anti-HCV antibodies, with no active replication.

CONCLUSIONS

Our study confirms a significant risk of tacrolimus overexposure during the first 3 months of renal transplantation in obese patients. An initial dose calculation based on IBW or LBW may be more appropriate than that based on the actual weight. Prospective studies validating these strategies are necessary to limit the risk of tacrolimus overexposure, and thus prevent its side effects in the high-risk population.

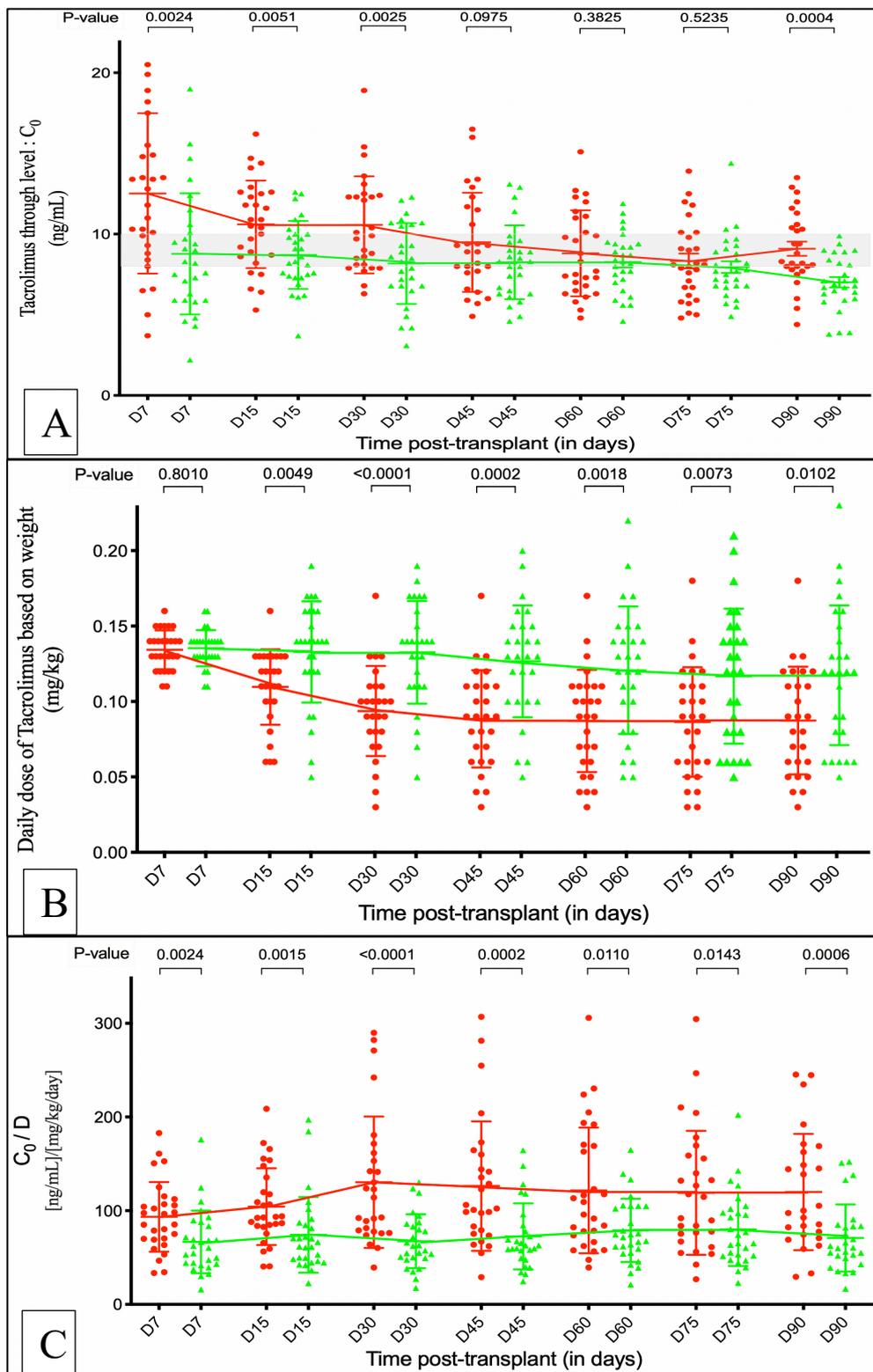


Figure 1: Longitudinal monitoring of median tacrolimus (Tac) C₀ (A), Tac daily doses (B) and C₀/D ratio (C)

- Obese group data are shown in red
- ▲ Non-obese group data are shown in green

Abbreviations: D: Day; C₀/D: Tac concentration to dose ratio

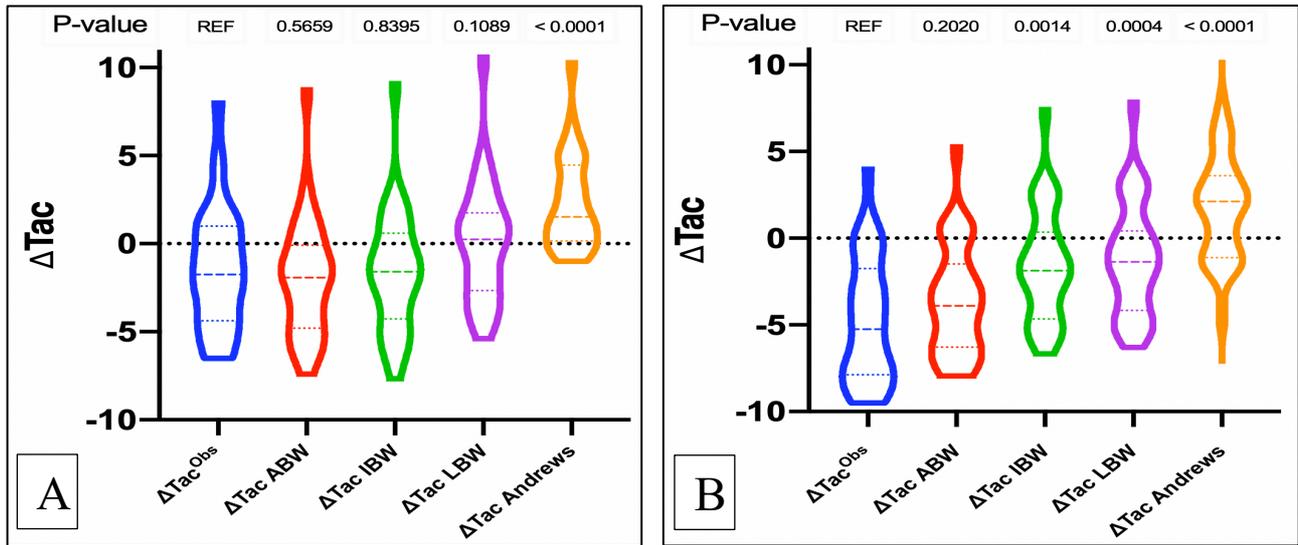


Figure 2: Distribution of ΔTac^{obs} and ΔTac^{sim} calculated with adjusted body weight (ABW), ideal body weight (IBW), lean body weight (LBW) and Andrews' formula in non-obese (A) and obese patients (B)

Abbreviations : - ΔTac^{obs} : difference (in milligrams) between the dose of tacrolimus at D90 and D0 observed in the study; ΔTac^{ABW} : difference between the final dose of tacrolimus at D90 and an initial dose simulated using the adjusted body weight, ΔTac^{IBW} : same difference using the ideal body weight; ΔTac^{LBW} : same difference using the lean body weight; $\Delta Tac^{Andrews}$: same difference using Andrews' formula.

The diagrams represent the distribution of values in ΔTac , the wide dashes indicate the median value, the fine dashes indicate the 25th and 75th percentiles.

TABLES

Table 1: Description of obese patient (Ob) and non-obese patient (NOb) groups

	Ob Group (n=28)	NOb Group (n=28)	p-value
Basic characteristics			
Age (years) ^a	56 ± 8.9	55.2 ± 9.7	0.75
Sex (M/F), n	12/16	12/16	1
BMI (kg/m ²) ^b	31.6 [30.7 – 33.3]	23.2 [22.1 – 23.6]	<0.0001
Pre-existing diabetes, n (%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)	0.66
Nephropathy, n			
Unknown	9	5	0.5
Genetics	5	7	
Vascular	2	4	
Diabetic	4	1	
Glomerular	5	5	
Interstitial	3	5	
CYP3A5 Expresser	3	5	0.70
CYP3A4*22 mutation	3	0	0.23
HLA sensitization, n (%)	14 (50%)	11 (39%)	0.59
Re-transplantation, n (%)	5 (18%)	4 (14%)	1
Pre-emptive transplantation, n (%)	2 (7%)	6 (21%)	0.25
Duration of dialysis (years) ^b	1.7 [1.1 – 2.5]	1.8 [1.2 – 2.6]	0.80
Living donor (n)	1 (4%)	2 (7%)	1
Cumulative dose of anti-thymocyte globulin (mg) ^a	634 ± 151	465 ± 104	<0.0001
DGF, n (%)	3 (11%)	8 (27%)	0.17
Creatinine level at discharge (μmol/L) ^b	150 [128 – 218]	131 [106 – 190]	0.09
Duration of hospitalization (days) ^b	16 [14.2 – 19]	15 [14.2 – 17.7]	0.31

Abbreviations: BMI: body mass index, M: male, F: female, HLA: human leucocyte antigen, DGF: delayed graft function

^a Mean followed by the standard deviation

^b Median followed by the interquartile range

Table 2: Patient characteristics at 3 months

	Ob Group (n=28)	NOB Group (n=28)	p-value
Characteristics at M3			
Acute rejection, n	0	1	1
Infections, n (%)	7 (25)	4 (14)	0.50
Post-transplantation diabetes, n (%)	18 (64)	9 (32)	0.03
Once-daily prolonged-release tacrolimus, n (%)	8 (29)	11 (39)	0.57
Comedications, n (%)			
Sulfamethoxazole-trimethoprim	23 (82)	23 (82)	1
Valganciclovir	23 (82)	17 (61)	0.14
Insulin	12 (43)	7 (25)	0.26
OAD	11 (39)	6 (21)	0.24
Antihypertensive drug	21 (75)	18 (64)	0.56
Ranitidine	3 (11)	1 (4)	0.61
PPI	26 (93)	24 (86)	0.67
Daily mycophenolate mofetil dose (mg/day) ^a	1445 ± 512	1221 ± 627	0.15
Daily prednisone dose (mg/kg/day) ^a	0.20 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.0008
Creatinine level (µmol/L) ^b	141 [113 – 182]	130 [105 – 150]	0.12
Hematocrit (%) ^a	35 ± 5	35 ± 5	0.93
Blood albumin (g/L) ^b	42 [40 – 44]	43.5 [42 – 46]	0.05
AST (UI/L) ^b	16 [13 – 20]	17 [17 – 23]	0.84
ALT (UI/L) ^b	22.5 [16 – 30]	15 [11 – 23]	0.01
GGT (UI/L) ^b	39 [24 – 68]	26 [18 – 40]	0.07
Pharmacological data at M3			
Number of C ₀ performed ^a	22.1 ± 4.3	22.4 ± 4	0.93
Mean C ₀ (D0 - M3) (ng/mL) ^a	9.94 ± 1.8	8.71 ± 1.4	0.008
% of C ₀ > 10.5 ng/mL (%) ^a	35.4 ± 20.7	18.8 ± 14.6	0.001
Daily tacrolimus dose (mg/kg/day) at M3 ^a	0.10 ± 0.02	0.13 ± 0.03	<0.0001
ΔTac ^{obs} (mg/day) ^a	-4.70 ± 3.7	-1.41 ± 3.54	0.0012
Mean C ₀ /D [ng/mL]/[mg/kg/day] ^a	115.7 ± 53.6	77.5 ± 33	0.0008

Abbreviations: OAD: oral anti-diabetic, PPI: proton pump inhibitors, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, GGT: gammaglutamyl-transpeptidase, C₀: blood tacrolimus trough level, ΔTac^{obs}: difference between the dose of tacrolimus at D90 and D0, C₀/D: tacrolimus concentration to dose ratio

^a Mean followed by the standard deviation

^b Median followed by the interquartile range

Table 3: Linear regression model analyzing the relationship between clinico-biological parameters and the mean C₀/D ratio during the first 3 months of renal transplantation

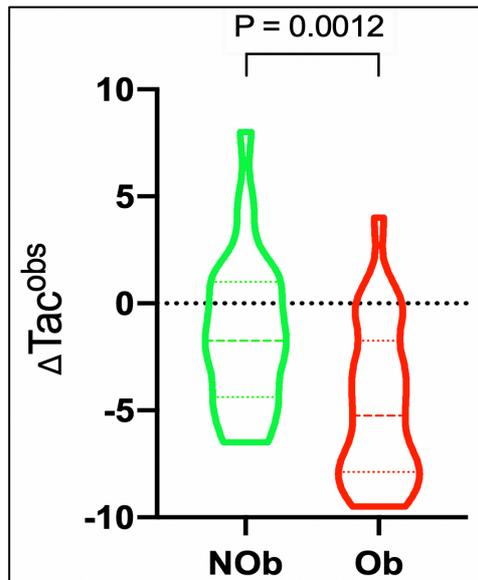
	C₀/D Univariate analysis β (Standard Error)	p-value	C₀/D Multivariate analysis β (Standard Error)	p-value
Obesity	44.2 (12)	0.0005	32.5 (10.9)	0.005
Sex (Male)	8.7 (13.5)	0.5		
Age	0.1 (0.7)	0.9		
Nonexpresser of CYP3A5	53.1 (17.8)	0.004	34.8 (16.5)	0.04
Re-transplantation	2.9 (15.7)	0.85		
Post-transplant diabetes	30.4 (12.9)	0.02	17.3 (11.8)	0.15
Hematocrit at D15	68 (146)	0.6		
Hematocrit at M3	136 (139.2)	0.33		
Albumin level at D15	-0.72 (1.05)	0.5		
Albumin level at M3	-2.9 (1.6)	0.07	-0.9 (1.5)	0.55
Mean creatinine level	0.02 (0.09)	0.8		
Antihypertensive drug at M3	-4.8 (14)	0.7		
PPI at M3	31.2 (21.3)	0.15	23.7 (19.6)	0.23
Dose of Prednisone at M3	1 (2.5)	0.7		
Dose of MMF at M3 (1250 à 2000 vs 0 à 1000 mg/day)	33.3 (12.8)	0.012	28.7 (10.9)	0.01

Abbreviations: C₀/D: tacrolimus concentration to dose ratio, PPI: proton pump inhibitor, MMF: mycophenolate mofetil

Supplementary Table 1: Formulas for calculating initial doses based on ideal body weight, lean body weight and Andrews' formula.

ABW Formula	ABW (kg) = IBW + 0.4 (TBW – IBW)	Daily dose (mg) = 0.15 x ABW (kg)
IBW Formula	IBW (kg) = X + (0.89 x (Size (cm) - 152.4)) (X = 49.9 for a male and 45.4 for a female)	Daily dose (mg) = 0.15 x IBW (kg)
LBW Formula	LBW (kg) = 1.10 x Weight (kg) - X [Weight (kg) ² /Size (cm) ²]. (Y = 1.10 for a male and 1.07 for a female) (X = 120 for a male and 148 for a female)	Daily dose (mg) = 0.15 x LBW (kg)
Andrews' Formula	Initial Daily Dose (mg) = 222 ng/h/mL x 22.5 L/h x [(1.0, if CYP3A5*3/*3) or (1.62, if CYP3A5*1/*3 or CYP3A5*1/*1)] x [(1.0, if CYP3A4*1 or unknown) (or 0.814, if CYP3A4*22)] x $\left(\frac{\text{Age}}{56}\right)^{-0.50}$ x $\left(\frac{\text{BSA}}{1.93}\right)^{0.72}$ / 1000	

Abbreviations: ABW: adjusted body weight, TBW: total body weight, BSA: body surface area, IBW: ideal body weight, LBW, lean body weight, cm: centimeters, CYP: cytochrome P450



Supplementary Figure 1: Distribution of ΔTac^{obs} of the NOb and Ob groups.

Abbreviations: ΔTac^{obs} : difference between the dose of tacrolimus at M3 and D0, Ob: obese patients, NOb: non-obese patients, P: p-value.

The diagram shows the distribution of values in ΔTac^{obs} , the wide dashes indicate the median value, the fine dashes indicate the 25th and 75th percentiles.

REFERENCES

1. Rapport annuel REIN 2017, Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, Agence de la Biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2017.pdf>. Published 2018. Accessed December 9, 2019.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298.
3. Gill JS, Hendren E, Dong J, et al. Differential association of body mass index with access to kidney transplantation in men and women. *clin j am soc nephrol*. 2014;9(5):951-959.
4. Krishnan N, Higgins R, Short A, et al. Kidney transplantation significantly improves patient and graft survival irrespective of BMI: A cohort study. *Am J Transplant*. 2015;15(9):2378-2386.
5. Lassalle M, Fezeu LK, Couchoud C, et al. Obesity and access to kidney transplantation in patients starting dialysis: A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176616.
6. Tran M-H, Foster CE, Kalantar-Zadeh K, et al. Kidney transplantation in obese patients. *World J Transplant*. 2016;6(1):135-143.
7. Lafranca JA, IJzermans JN, Betjes MG, et al. Erratum: Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13-141.
8. Nicoletto B, Fonseca NK, Manfro R, et al. Effects of Obesity on Kidney Transplantation Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2014;98(2):167-176.
9. Gill JS, Lan J, Dong J, et al. The Survival Benefit of Kidney Transplantation in Obese Patients. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2083-2090.
10. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80(1):41-46.
11. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(10):623-653.
12. Andrews LM, Li Y, Winter BCMD, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(12):1225-1236.
13. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation*. 1997;64(3):436-443.

14. Metalidis C, Lerut E, Naesens M, et al. Expression of CYP3A5 and P-glycoprotein in renal allografts with histological signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplantation*. 2011;91(10):1098-1102.
15. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, et al. Tacrolimus-induced neurotoxicity in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002;34(8):3188-3190.
16. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, et al. Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation*. 1998;65(3):446-449.
17. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, et al. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*. 1993;46(4):746-794.
18. 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;32(6):708-714.
19. Andrews LM, Hesselink DA, Schaik RHN van, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(3):601-615.
20. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(1):19-24.
21. Shimada T, Terada A, Yokogawa K, et al. Lowered blood concentration of tacrolimus and its recovery with changes in expression of CYP3A and P-glycoprotein after high-dose steroid therapy. *Transplantation*. 2002;74(10):1419-1424.
22. Størset E, Holford N, Midtvedt K, et al. Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):65-77.
23. Størset E, Holford N, Hennig S, et al. Improved prediction of tacrolimus concentrations early after kidney transplantation using theory-based pharmacokinetic modelling. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(3):509-523.
24. Jain R, Chung SM, Jain L, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):77-89.
25. Sawamoto K, Huong TT, Sugimoto N, et al. Mechanisms of lower maintenance dose of tacrolimus in obese patients. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(4):341-347.
26. Rodrigo E, de Cos MA, Sánchez B, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(3):1453-1454.
27. Andrews LM, de Winter BCM, Tang J-T, et al. Overweight kidney transplant recipients are at risk of being overdosed following standard bodyweight-based tacrolimus starting dose. *Transplant Direct*. 2017;3(2):e129.

28. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(5):643-647.
29. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1974;8:650-655.
30. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(3):215-231.
31. Flechner SM, Kolbeinsson ME, Tam J, et al. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1989;47(5):806-810.
32. Orofino L, Pascual J, Quereda C, et al. Influence of overweight on survival of kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(4):855.
33. Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):671-680.
34. Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants. *Kidney Res Clin Pract*. 2012;31(3):157-162.
35. Krzyżowska K, Kolonko A, Giza P, et al. Which kidney transplant recipients can benefit from the initial tacrolimus dose reduction? *Biomed Res Int*. 2018;2018:4573452.
36. Brill MJE, van Rongen A, Houwink API, et al. Midazolam pharmacokinetics in morbidly obese patients following semi-simultaneous oral and intravenous administration: a comparison with healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(10):931-941.
37. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847-850.
38. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2111-2119.
39. Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, et al. Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(3):275-282.
40. Zini R, Riant P, Barré J, et al. Disease-induced variations in plasma protein levels. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(3):218-229.
41. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H, et al. Absorption, distribution and excretion of tacrolimus (FK506) in the baboon. *Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;13(5):478-483.
42. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of tacrolimus (FK506) in the Rat. *Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;13(3):259-265.

43. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(5):277-304.
44. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, et al. Significant weight reduction in obese subjects enhances carbamazepine elimination. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;51(5):501-506.
45. Thervet E, Loriot MA, Barbier S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(6):721-726.
46. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, et al. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6):948-957.
47. Han N, Yun H, Hong J, et al. Prediction of the tacrolimus population pharmacokinetic parameters according to CYP3A5 genotype and clinical factors using NONMEM in adult kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(1):53-63.
48. Chen S-Y, Li J-L, Meng F-H, et al. Individualization of tacrolimus dosage basing on cytochrome P450 3A5 polymorphism--a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant.* 2013;27(3):E272-281.
49. Andreu F, Colom H, Elens L, et al. A new CYP3A5*3 and CYP3A4*22 cluster influencing tacrolimus target concentrations: A population approach. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):963-975.
50. Bergmann TK, Hennig S, Barraclough KA, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant patients: impact of CYP3A5 genotype on starting dose. *Ther Drug Monit.* 2014;36(1):62-70.
51. Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(8):2461-2466.
52. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2409-2414.
53. Manzanares C. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus: a moving matter. *Therapie.* 2002;57(2):133-136.
54. Trotter JF, Osborne JC, Heller M, et al. Effect of hepatitis C infection on tacrolimus doses and blood levels in liver transplantation recipients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(1):37-44.

DISCUSSION
&
CONCLUSION

Aujourd'hui en France, près de 40 000 individus vivent avec un greffon rénal. La découverte du tacrolimus a marqué un tournant dans l'histoire de la transplantation d'organe et cette molécule est avec les années devenue la pierre angulaire de lutte contre le rejet de greffe. Ces nombreux avantages effaceraient presque les grandes difficultés rencontrées par le patient mais aussi par le clinicien dans l'adaptation de ce traitement à marge thérapeutique étroite qui nécessite une surveillance thérapeutique régulière et qui plus est, fortement influencé par un nombre de paramètres très important. La pratique recommandée est d'initier le traitement à la dose quotidienne de 0,15 mg/kg de poids corporel total. Cependant, nos travaux montrent une exposition au tacrolimus plus importante dans une population obèse de transplantés rénaux par rapport à une population non obèse apparentée. En effet, les cliniciens ont dû réduire la dose dans le groupe obèse de 4,7 mg/jour en moyenne, contre seulement 1,4 mg/jour dans le groupe non obèse. Ces données suggèrent un comportement pharmacocinétique particulier du tacrolimus dans la population obèse.

Ces modifications pharmacocinétiques demeurent mal connues mais plusieurs mécanismes peuvent être évoqués tels que l'augmentation de l'absorption ou encore les changements de volume de distribution compte tenu principalement de l'augmentation de la masse grasse. Les modifications d'expression et d'activité des enzymes de métabolisation et d'élimination du tacrolimus (CYP3A4/5, P-glycoprotéine) au niveau hépatique et intestinal chez le patient obèse restent à explorer pour comprendre les modifications de concentration résiduelle observées.

Sur la base d'une analyse de la différence de dose entre M3 et J0 (Δ Tac), notre étude a mis en évidence deux stratégies qui permettraient d'obtenir une dose initiale plus appropriée chez les patients obèses. En effet, une dose initiale basée sur le poids idéal (IBW) ou le poids maigre (LBW) a conduit à des valeurs de Δ Tac plus proches de la valeur zéro dans la population obèse. Ces deux stratégies sont encourageantes et permettraient, d'atteindre plus précocement les taux résiduels cibles en limitant les périodes de surexposition chez les patients obèses, qui nous le savons, peuvent être vectrices de comorbidités.

Dans la pratique clinique, certains centres s'orientent déjà par automatisme vers une initiation à dose inférieure chez le patient obèse car leur propre expérience professionnelle de greffe leur a prouvé qu'il ne semblait pas nécessaire d'administrer des doses calculées selon le poids corporel réel. Cependant, cette adaptation de dose ne semble pas suivre une formule mathématique claire, avec un risque d'approximation important.

PERSPECTIVES

Ces travaux permettent d'imaginer la mise en place d'une nouvelle stratégie d'initiation de la thérapie immunosuppressive par tacrolimus. Cette dernière serait facilement réalisable en pratique clinique, en initiant le tacrolimus à la dose de 0,15 mg/kg de poids idéal ou de poids maigre, et pourrait être évaluée au travers d'une étude randomisée prospective.

Comme le relate l'OMS, l'obésité a atteint les proportions d'une épidémie mondiale. Cette problématique d'adaptation de dose du tacrolimus chez le patient obèse, qui dans notre centre n'impacte qu'un nombre réduit d'individus, concerne au niveau mondial un nombre très important de patients. Ces travaux viennent apporter aux cliniciens un outil simple pour adapter de façon plus scientifique la dose initiale de tacrolimus chez le patient transplanté rénal obèse. Mais il serait également intéressant de tester ces nouvelles stratégies d'initiation de dose chez les patients en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m²) d'autant plus que dans cette étude la stratégie d'initiation du tacrolimus en fonction du poids maigre a montré une tendance à de meilleurs résultats chez les patients témoins. Cela ouvre le champ à un possible changement des pratiques sur la dose initiale de tacrolimus qui ne se limiterait pas aux patients obèses mais concernerait aussi la totalité des patients transplantés rénaux.

REFERENCES

1. Rapport annuel REIN 2017, Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, Agence de la Biomédecine. Published online 2018. Accessed December 9, 2019. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2017.pdf>
2. Tran M-H, Foster CE, Kalantar-Zadeh K, Ichii H. Kidney transplantation in obese patients. *World J Transplant.* 2016;6(1):135-143.
3. Lafranca JA, IJzermans JNM, Betjes MGH, Dor FJMF. Erratum: Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:141.
4. Nicoletto B, Fonseca NK, Manfro R, Gonçalves LF, Leitão C, Souza G. Effects of Obesity on Kidney Transplantation Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2014;98(2):167-176.
5. Gill JS, Lan J, Dong J, et al. The Survival Benefit of Kidney Transplantation in Obese Patients. *American Journal of Transplantation.* 2013;13(8):2083-2090.
6. Krishnan N, Higgins R, Short A, et al. Kidney Transplantation Significantly Improves Patient and Graft Survival Irrespective of BMI: A Cohort Study. *Am J Transplant.* 2015;15(9):2378-2386.
7. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2005;80(1):41-46.
8. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation.* 1997;64(3):436-443.
9. Metalidis C, Lerut E, Naesens M, Kuypers DRJ. Expression of CYP3A5 and P-glycoprotein in Renal Allografts With Histological Signs of Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Transplantation.* 2011;91(10):1098.
10. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, et al. Tacrolimus-induced neurotoxicity in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002;34(8):3188-3190.
11. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(10):623-653.
12. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs.* 1993;46(4):746-794.

13. 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;32(6):708-714.
14. Sawamoto K, Huong TT, Sugimoto N, Mizutani Y, Sai Y, Miyamoto K. Mechanisms of lower maintenance dose of tacrolimus in obese patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(4):341-347.
15. Rodrigo E, de Cos MA, Sánchez B, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005;37(3):1453-1454.
16. Andrews LM, de Winter BCM, Tang J-T, et al. Overweight Kidney Transplant Recipients Are at Risk of Being Overdosed Following Standard Bodyweight-Based Tacrolimus Starting Dose. *Transplant Direct.* 2017;3(2).
17. Cohen DJ, Martin LS, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS. Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1995–2004. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(5p2):1153-1169.
18. Samstein B. Choosing between immunity and tolerance after transplantation. *Cellular Immunology.* 2007;248(1):44-47.
19. Land W. Innate alloimmunity: history and current knowledge. *Exp Clin Transplant.* 2007;5(1):575-584.
20. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2011;7(1):18-26.
21. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, El-Awar N, Rebellato L. Analysis of HLA class I specific antibodies in patients with failed allografts. *Transplantation.* 2007;83(1):54-61.
22. Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol.* 2005;66(4):334-342.
23. Marks R, Finke J. Biologics in the prevention and treatment of graft rejection. *Springer Semin Immunopathol.* 2006;27(4):457-476.
24. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot.* 1987;40(9):1249-1255.
25. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot.* 1987;40(9):1256-1265.

26. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(6):1376.
27. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1177-1187.
28. Flanagan WM, Corthésy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature*. 1991;352(6338):803-807.
29. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature*. 1992;357(6380):695-697.
30. O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature*. 1992;357(6380):692-694.
31. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729.
32. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(6):404-430.
33. Curtis JJ, Jones P, Barbeito R. Large within-day variation in cyclosporine absorption: circadian variation or food effect? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):462-466.
34. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(3):281-290.
35. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H, et al. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of Tacrolimus(FK506) in the Rat. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1998;13(3):259-265.
36. Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RHN, van Gelder T. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(2):123-139.
37. Dubbelboer IR, Pohanka A, Said R, Rosenborg S, Beck O. Quantification of tacrolimus and three demethylated metabolites in human whole blood using LC-ESI-MS/MS. *Ther Drug Monit*. 2012;34(2):134-142.
38. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(5):328-335.

39. Möller A, Iwasaki K, Kawamura A, et al. The disposition of ¹⁴C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos.* 1999;27(6):633-636.
40. Floren LC, Bekersky I, Benet LZ, et al. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(1):41-49.
41. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother.* 2000;34(1):27-31.
42. Yigitaslan S, Erol K, Cengelli C. The Effect of P-Glycoprotein Inhibition and Activation on the Absorption and Serum Levels of Cyclosporine and Tacrolimus in Rats. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(2):237-242.
43. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG, Molowa DT, Guzelian PS. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J Clin Invest.* 1987;80(4):1029-1036.
44. Lam S, Partovi N, Ting LSL, Ensom MHH. Corticosteroid interactions with cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate, and sirolimus: fact or fiction? *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1037-1047.
45. Hesselink DA, Ngyuen H, Wabbijn M, et al. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(3):327-330.
46. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2409-2414.
47. Niwa T, Murayama N, Emoto C, Yamazaki H. Comparison of kinetic parameters for drug oxidation rates and substrate inhibition potential mediated by cytochrome P450 3A4 and 3A5. *Curr Drug Metab.* 2008;9(1):20-33.
48. McConn DJ, Lin YS, Allen K, Kunze KL, Thummel KE. Differences in the inhibition of cytochromes P450 3A4 and 3A5 by metabolite-inhibitor complex-forming drugs. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(10):1083-1091.
49. de Jonge H, de Loor H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(3):366-375.
50. Hustert E, Haberl M, Burk O, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2001;11(9):773-779.
51. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(10):1271-1294.

52. 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(4):383-391.
53. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* Published online 2018:19-24.
54. Shi W-L, Tang H-L, Zhai S-D. Effects of the CYP3A4*1B Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6).
55. Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(6):711-725.
56. Hesselink DA, van Schaik RHN, van der Heiden IP, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(3):245-254.
57. Wang D, Sadee W. CYP3A4 intronic SNP rs35599367 (CYP3A4*22) alters RNA splicing. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(1):40-43.
58. Elens L, van Schaik RH, Panin N, et al. Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenomics.* 2011;12(10):1383-1396.
59. Gijzen VMGJ, van Schaik RH, Elens L, et al. CYP3A4*22 and CYP3A combined genotypes both correlate with tacrolimus disposition in pediatric heart transplant recipients. *Pharmacogenomics.* 2013;14(9):1027-1036.
60. Andrews LM, Hesselink DA, Schaik RHN van, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2019;85(3):601-615.
61. Werk AN, Lefeldt S, Bruckmueller H, et al. Identification and characterization of a defective CYP3A4 genotype in a kidney transplant patient with severely diminished tacrolimus clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):416-422.
62. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(3):248-260.

63. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):1011-1018.
64. Okyar A, Kumar SA, Filipski E, et al. Sex-, feeding-, and circadian time-dependency of P-glycoprotein expression and activity - implications for mechanistic pharmacokinetics modeling. *Sci Rep.* 2019;9(1):10505.
65. Vafadari R, Bouamar R, Hesselink DA, et al. Genetic polymorphisms in ABCB1 influence the pharmacodynamics of tacrolimus. *Ther Drug Monit.* 2013;35(4):459-465.
66. Shuker N, Bouamar R, Weimar W, van Schaik RHN, van Gelder T, Hesselink DA. ATP-binding cassette transporters as pharmacogenetic biomarkers for kidney transplantation. *Clin Chim Acta.* 2012;413(17-18):1326-1337.
67. Hart SN, Zhong X-B. P450 oxidoreductase: genetic polymorphisms and implications for drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(4):439-452.
68. Huang N, Agrawal V, Giacomini KM, Miller WL. Genetics of P450 oxidoreductase: sequence variation in 842 individuals of four ethnicities and activities of 15 missense mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(5):1733-1738.
69. Elens L, Hesselink DA, Bouamar R, et al. Impact of POR*28 on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine A in renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2014;36(1):71-79.
70. Lunde I, Bremer S, Midtvedt K, et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):685-693.
71. Zhang J-J, Zhang H, Ding X-L, Ma S, Miao L-Y. Effect of the P450 oxidoreductase 28 polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(4):807-812.
72. Tang JT, Andrews LM, Gelder T van, et al. Pharmacogenetic aspects of the use of tacrolimus in renal transplantation: recent developments and ethnic considerations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2016;12(5):555-565.
73. Klein K, Thomas M, Winter S, et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(6):1044-1052.
74. Krenzien F, ElKhal A, Quante M, et al. A Rationale for Age-Adapted Immunosuppression in Organ Transplantation. *Transplantation.* 2015;99(11):2258-2268.
75. Shi Y-Y, Hesselink DA, van Gelder T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2015;29(4):224-230.

76. George J, Byth K, Farrell GC. Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(5):727-730.
77. Fitzsimmons WE, Bekersky I, Dressler D, Raye K, Hodosh E, Mekki Q. Demographic considerations in tacrolimus pharmacokinetics. *Transplant Proc.* 1998;30(4):1359-1364.
78. Kuypers DRJ, Claes K, Evenepoel P, et al. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: a prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(11):741-762.
79. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(5):329-342.
80. Tang JT, Andrews LM, Gelder T van, et al. Pharmacogenetic aspects of the use of tacrolimus in renal transplantation: recent developments and ethnic considerations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2016;12(5):555-565.
81. Xie H-G, Wood AJJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics.* 2004;5(3):243-272.
82. Liu Y-T, Hao H-P, Liu C-X, Wang G-J, Xie H-G. Drugs as CYP3A Probes, Inducers, and Inhibitors. *Drug Metabolism Reviews.* 2007;39(4):699-721.
83. McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2012;8(3):371-382.
84. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, et al. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem.* 2011;57(11):1574-1583.
85. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(4):274-286.
86. Scheiner MAM, Damasceno AM, Maia RC. ABCB1 single nucleotide polymorphisms in the Brazilian population. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):111-118.
87. Manzanares C. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus: a moving matter. *Therapie.* 2002;57(2):133-136.
88. Trotter JF, Osborne JC, Heller M, Christians U. Effect of hepatitis C infection on tacrolimus doses and blood levels in liver transplantation recipients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(1):37-44.

89. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, et al. Gut Microbiota and Tacrolimus Dosing in Kidney Transplantation. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0122399.
90. Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2013;58(3):824-834.
91. Gallagher HM, Sarwar G, Tse T, et al. Erratic tacrolimus exposure, assessed using the standard deviation of trough blood levels, predicts chronic lung allograft dysfunction and survival. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(11):1442-1448.
92. Borra LCP, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RAA, Weimar W, 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(8):2757-2763.
93. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ. High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(10):2954-2963.
94. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2019;19 Suppl 2:19-123.
95. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity—What the FK? *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2020;27(1):56-66.
96. de Graav GN, Bergan S, Baan CC, Weimar W, van Gelder T, Hesselink DA. Therapeutic Drug Monitoring of Belatacept in Kidney Transplantation. *Ther Drug Monit*. 2015;37(5):560-567.
97. Gupta G, Regmi A, Kumar D, et al. Safe Conversion From Tacrolimus to Belatacept in High Immunologic Risk Kidney Transplant Recipients With Allograft Dysfunction. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(10):2726-2731.
98. Bantle JP, Nath KA, Sutherland DER, Najarian JS, Ferris TF. Effects of Cyclosporine on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Potassium Excretion in Renal Transplant Recipients. *Arch Intern Med*. 1985;145(3):505-508.
99. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, et al. Potassium Modulates Electrolyte Balance and Blood Pressure through Effects on Distal Cell Voltage and Chloride. *Cell Metabolism*. 2015;21(1):39-50.
100. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*. 2011;17(10):1304-1309.
101. Lea JP, Sands JM, McMahon SJ, Tumlin JA. Evidence that the inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase activity by FK506 involves calcineurin. *Kidney International*. 1994;46(3):647-652.

102. Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Downregulation of Ca²⁺ and Mg²⁺ Transport Proteins in the Kidney Explains Tacrolimus (FK506)-Induced Hypercalciuria and Hypomagnesemia. *JASN*. 2004;15(3):549-557.
103. Ni W, Jh D. Cyclosporin-induced hypomagnesaemia and renal magnesium wasting in rats. *Clin Sci (Lond)*. 1988;75(5):509-514.
104. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Hyperuricemia at 1 Year After Renal Transplantation, Its Prevalence, Associated Factors, and Graft Survival. *Transplantation*. 2012;94(2):145–151.
105. Awan AA, Niu J, Pan JS, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472-481.
106. Madsen K, Friis UG, Gooch JL, et al. Inhibition of calcineurin phosphatase promotes exocytosis of renin from juxtaglomerular cells. *Kidney International*. 2010;77(2):110-117.
107. Akman B, Uyar M, Afsar B, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M. Lipid Profile During Azathioprine or Mycophenolate Mofetil Combinations With Cyclosporine and Steroids. *Transplantation Proceedings*. 2007;39(1):135-137.
108. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, et al. Effects of Cyclosporine Therapy on Plasma Lipoprotein Levels. *JAMA*. 1989;262(1):53-56.
109. Tory R, Sachs-Barrable K, Hill JS, Wasan KM. Cyclosporine A and Rapamycin induce in vitro cholesteryl ester transfer protein activity, and suppress lipoprotein lipase activity in human plasma. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;358(1):219-223.
110. Webster AC, Taylor RR, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;(4).
111. Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, et al. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation*. 1995;59(11):1606-1613.
112. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1997;63(7):977–983.
113. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant International*. 2000;13(5):313-326.
114. Wijdicks EFM. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transplantation*. 2001;7(11):937-942.

115. Gafter-Gvili A, Sredni B, Gal R, Gafter U, Kalechman Y. Cyclosporin A-induced hair growth in mice is associated with inhibition of calcineurin-dependent activation of NFAT in follicular keratinocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003;284(6):C1593-C1603.
116. Tricot L, Lebbé C, Pillebout E, Martinez F, Legendre C, Thervet E. Tacrolimus-Induced Alopecia in Female Kidney-Pancreas Transplant Recipients. *Transplantation*. 2005;80(11):1546–1549.
117. de Jonge H, Naesens M, Kuypers DRJ. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit*. 2009;31(4):416-435.
118. (IATDMCT) Association internationale de surveillance thérapeutique des médicaments et de toxicologie clinique. Définitions de TDM et CT. Accessed March 21, 2020. <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>
119. 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;9(8):1876-1885.
120. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41(3):261–307.
121. Lemmens HJM, Bernstein DP, Brodsky JB. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2006;16(6):773-776.
122. Herrera MF, Deitel M. Cardiac function in massively obese patients and the effect of weight loss. *Can J Surg*. 1991;34(5):431-434.
123. Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, Amad KH, Duncan WC, Austin RC. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull*. 1962;1:39-44.
124. Crocker DW. Lipomatous infiltrates of the heart. *Arch Pathol Lab Med*. 1978;102(2):69-72.
125. Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J*. 1995;129(2):273-281.
126. Jones RL, Nzekwu M-MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-833.
127. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med*. 1991;230(2):125-129.

128. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(6):772-776.
129. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth*. 2005;17(2):134-145.
130. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(1):8-19.
131. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1144-1148.
132. Janmahasatian S, Duffull SB, Chagnac A, Kirkpatrick CMJ, Green B. Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;65(6):964-965.
133. Schmitz PG, O'Donnell MP, Kasiske BL, Katz SA, Keane WF. Renal injury in obese Zucker rats: glomerular hemodynamic alterations and effects of enalapril. *Am J Physiol*. 1992;263(3 Pt 2):F496-502.
134. Kasiske BL, Cleary MP, O'Donnell MP, Keane WF. Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. *J Lab Clin Med*. 1985;106(5):598-604.
135. Cardoso-Júnior A, Coelho LGV, Savassi-Rocha PR, et al. Gastric emptying of solids and semi-solids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment using the ¹³C-octanoic acid and ¹³C-acetic acid breath tests. *Obes Surg*. 2007;17(2):236-241.
136. Teixeira TFS, Souza NCS, Chiarello PG, et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutr*. 2012;31(5):735-740.
137. Xing J, Chen JDZ. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res*. 2004;12(11):1723-1732.
138. French SJ, Murray B, Rumsey RD, Sepple CP, Read NW. Preliminary studies on the gastrointestinal responses to fatty meals in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(5):295-300.
139. Wisén O, Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal. *Metab Clin Exp*. 1992;41(4):390-395.
140. Wolf KJ, Lorenz RG. Gut Microbiota and Obesity. *Curr Obes Rep*. 2012;1(1):1-8.
141. Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm*. 1987;6(9):706-714.

142. Bowman SL, Hudson SA, Simpson G, Munro JF, Clements JA. A comparison of the pharmacokinetics of propranolol in obese and normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21(5):529-532.
143. Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, et al. Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;42(2):193-200.
144. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*. 1984;61(1):27-35.
145. Kees MG, Weber S, Kees F, Horbach T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2330-2335.
146. Flechner SM, Kolbeinson ME, Tam J, Lum B. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1989;47(5):806-810.
147. Cheymol G, Weissenburger J, Poirier JM, Gellee C. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39(6):684-687.
148. Brill MJE, van Rongen A, Houwink API, et al. Midazolam Pharmacokinetics in Morbidly Obese Patients Following Semi-Simultaneous Oral and Intravenous Administration: A Comparison with Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(10):931-941.
149. Lloret-Linares C, Hachon L. Adaptation posologique chez le sujet obèse. *Réanimation*. 2015;24(4):367-378.
150. Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation*. 2006;15(6):427-432.
151. Jain R, Chung S, Jain L, et al. Implications of Obesity for Drug Therapy: Limitations and Challenges. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(1):77-89.
152. van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MYM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(11):739-750.
153. Diepstraten J, Chidambaran V, Sadhasivam S, et al. An integrated population pharmacokinetic meta-analysis of propofol in morbidly obese and nonobese adults, adolescents, and children. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e73.
154. Knibbe CAJ, Brill MJE, van Rongen A, Diepstraten J, van der Graaf PH, Danhof M. Drug Disposition in Obesity: Toward Evidence-Based Dosing. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2015;55(1):149-167.

155. Brill MJE, Houwink API, Schmidt S, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):715-723.
156. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(10):985-992.
157. Diepstraten J, Hackeng CM, van Kralingen S, et al. Anti-Xa Levels 4 h After Subcutaneous Administration of 5,700 IU Nadroparin Strongly Correlate with Lean Body Weight in Morbidly Obese Patients. *OBES SURG.* 2012;22(5):791-796.
158. Lemmens HJM, Bernstein DP, Brodsky JB. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2006;16(6):773-776.
159. van Kralingen S, van de Garde EMW, Knibbe CAJ, et al. Comparative evaluation of atracurium dosed on ideal body weight vs. total body weight in morbidly obese patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(1):34-40.
160. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *J Lab Clin Med.* 1983;101(6):873-880.
161. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71-87.
162. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(5):277-304.
163. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(8):621-625.
164. Daley-Yates PT, McBrien DC. The mechanism of renal clearance of cisplatin (cis-dichlorodiammine platinum ii) and its modification by furosemide and probenecid. *Biochem Pharmacol.* 1982;31(13):2243-2246.
165. Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sörgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54(4):368-373.
166. Rivlin RS. Keeping the young-elderly healthy: is it too late to improve our health through nutrition? *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1572S-1576S.
167. Alvarez AO. *Morbid Obesity: Peri-Operative Management.* Cambridge University Press; 2004.

168. Bois DD, Bois EFD. Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic)*. 1916;XVII(6_2):863-871.
169. Field KM, Kosmider S, Jefford M, et al. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. *J Oncol Pract*. 2008;4(3):108-113. 1
170. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1974;8:650-655.
171. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(2):119-133.
172. Green B, Duffull S. Caution when lean body weight is used as a size descriptor for obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(6):743-744.
173. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-1065.
174. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(5):643-647.
175. Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CMJ. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(15):1167-1178.
176. Kokuhu T, Fukushima K, Ushigome H, Yoshimura N, Sugioka N. Dose adjustment strategy of cyclosporine A in renal transplant patients: evaluation of anthropometric parameters for dose adjustment and C₀ vs. C₂ monitoring in Japan, 2001-2010. *Int J Med Sci*. 2013;10(12):1665-1673.
177. Barreau M, Saint-Marcoux F, Woillard JB, Marquet P. Modifications pharmacocinétiques chez les sujets obèses ou ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique : application aux immunosuppresseurs. Published online 2016:6.
178. Lassalle M, Fezeu L, Couchoud C, Hannedouche T, Massy ZA, Czernichow S. Obésité et accès à la greffe rénale parmi des patients démarrant une dialyse : une étude de cohorte prospective. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2016;12(5):281.
179. Lafranca JA, IJzermans JN, Betjes MG, Dor FJ. Erratum: Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13.
180. Orofino L, Pascual J, Quereda C, Burgos J, Marcen R, Ortuño J. Influence of overweight on survival of kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(4):855.

181. Hortal L, Fernandez A, Losada A, et al. Study of the cyclosporine concentration at 2 hours in stable renal transplant patients and relation to body mass index. *Transplantation Proceedings*. 2001;33(7-8):3110-3111.
182. Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):671-680.
183. Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants., Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants. *Kidney Res Clin Pract*. 2012;31, 31(3, 3):157, 157-162.
184. Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, et al. Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(3):275-282.
185. Andrews LM, Li Y, Winter BCMD, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017;13(12):1225-1236.
186. Miyamoto Y, Uno T, Yamamoto H, et al. Pharmacokinetic and immunosuppressive effects of tacrolimus-loaded biodegradable microspheres. *Liver Transpl*. 2004;10(3):392-396.
187. Krzyżowska K, Kolonko A, Giza P, Chudek J, Więcek A. Which Kidney Transplant Recipients Can Benefit from the Initial Tacrolimus Dose Reduction? BioMed Research International.
188. Krzyżowska K, Kolonko A, Giza P, Chudek J, Więcek A. No Significant Influence of Reduced Initial Tacrolimus Dose on Risk of Underdosing and Early Graft Function in Older and Overweight Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2018;50(6):1755-1759.
189. Jasiak-Panek NM, Wenzler E, Patel S, et al. A randomized, open-label pharmacokinetic trial of tacrolimus extended-release dosing in obese de novo kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 0(0):e13640.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.