



HAL
open science

Outil d'aide à la recherche d'interactions médicamenteuses chez les patients transplantés rénaux

Lou Piguet

► **To cite this version:**

Lou Piguet. Outil d'aide à la recherche d'interactions médicamenteuses chez les patients transplantés rénaux. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04149859

HAL Id: dumas-04149859

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04149859v1>

Submitted on 4 Jul 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

ANNEE 2022-2023 – n° - 25 - 23 - 23

Outil d'aide à la recherche d'interactions médicamenteuses chez les patients transplantés rénaux

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
le : **23 juin 2023**
pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Lou PIGUET

Née le 31 décembre 1998 à Besançon

Président : Samuel LIMAT – Professeur des Universités – Pharmacien Praticien Hospitalier

Directeur de la thèse : Marie BOITEUX-JURAIN – Pharmacien Praticien Hospitalier

Juges : Melchior CHABANNES – Néphrologue Assistant Hospitalier Universitaire

Anne Laure CLAIRET – Pharmacien Praticien Hospitalier - PAST

Hervé FEIN – Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	

DÉPARTEMENT MÉDECINE

PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2ÈME CYCLE
PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3ÈME CYCLE
PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MÉDECINE
PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MÉDECINE GÉNÉRALE

DÉPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ÉTUDES
PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3È CYCLE
PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	

DÉPARTEMENT MAÏEUTIQUE

BÉATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
---------------------------------------	----------------------------

DÉPARTEMENT ODONTOLOGIE

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	

DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
PROFESSEUR ELOI MAGNIN	

DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : KINÉSITHÉRAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
ALEXANDRE KUBICKI (KINÉSITHÉRAPIE - MONTBÉLAIRD) (MCF)	
YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	

DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PÉDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

DÉPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIÈRS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DÉPARTEMENT DE PÉDAGOGIE

PROFESSEUR CLÉMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SÉBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STÉPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (RÉÉDUCATION)	
VÉRONIQUE GRATTARD (RÉÉDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRÉSIDENTE
PROFESSEUR FRÉDÉRIC AUBER	VICE-PRÉSIDENT

CHARGÉS DE MISSIONS

<i>FORMATION CONTINUE</i>		COORDINATEURS
	MME SYLVIE DEVAUX (MCF)	
<i>HISTOIRE DE LA MÉDECINE</i>	PROFESSEUR LAURENT TATU	COORDINATEURS
	DOCTEUR PHILIPPE MERCET	
<i>RELATIONS INTERNATIONALES</i>	PROFESSEUR KATY JEANNOT	COORDINATEURS
	DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)	
	DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)	
<i>ALUMNI-USB</i>	PROFESSEUR GILLES CAPELLIER	COORDINATEUR
	PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE)	PRÉSIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

– PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE (DISPONIBILITE)
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MÉDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Mme	Elisabeth	MONNET	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION (RETRAITE LE 01/11/22)
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MÉDECINE LÉGALE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTÉROLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MÉDECINE LÉGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE d'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THÉRAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	ÉPIDEMIOLOGIE, ÉCONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHÉSIE-RÉANIMATION
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	MCF associé SCIENCES DU MÉDICAMENT
M.	Benoît	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Sophie	PECHOUX	MCF associé DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTÉ AU TRAVAIL

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélie	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIÈNE PRÉVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINE	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MÉDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MÉDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTÉ

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES DE RÉÉDUCATION ET DE RÉADAPTATION - KINÉSITHÉRAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES DE RÉÉDUCATION ET DE RÉADAPTATION - KINÉSITHÉRAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIÉE - ERGOTHERAPIE
MME	Gaelle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGÉE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGÉE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGRÉGÉ ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGRÉGÉ ANGLAIS

Les remerciements

A mon président de thèse,

Monsieur Samuel LIMAT, Praticien hospitalier en pharmacie clinique au CHU de Besançon et Professeur universitaire à la faculté de Santé de Besançon.

Je tiens à vous exprimer mes remerciements les plus sincères, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

A ma directrice de thèse,

Madame Marie BOITEUX-JURAIN, Praticien hospitalier au CHU de Besançon.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être ma directrice de thèse. Pour votre grande disponibilité à mon égard, pour vos précieux conseils qui m'ont permis d'aboutir à la rédaction de cette thèse. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Aux membres du Jury,

Madame Anne Laure CLAIRET, Praticien hospitalier au CHU de Besançon.

Monsieur Melchior CHABANNES, Praticien hospitalier Néphrologie au CHU de Besançon.

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à l'égard de mon écrit.

A Monsieur Hervé FEIN, Docteur en Pharmacie.

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tenais aussi à vous remercier de m'avoir accepté en stage de ma deuxième année en pharmacie jusqu'à la dernière année. Je vous suis reconnaissante de tout ce que vous avez pu m'apprendre et de l'aide que vous m'avez apporté pour ma thèse.

A la Pharmacie des Buis,

A toute l'équipe et à la titulaire Mme SAADE, merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, je vous en remercie.

A la mémoire de Maman, Sylvie,

Je suis navrée qu'en ce jour, tu ne puisses plus être parmi nous. Je sais que de là où tu es, tu me porteras chance jusqu'à la fin. J'espère que tu es fière de mon parcours, je suis reconnaissante de la personne que tu m'as fait devenir. C'est grâce à toi que je suis là aujourd'hui, merci de m'avoir poussé jusqu'à tes derniers moments. Je t'aime, repose en paix.

A ma famille,

Papa, Emiline et ma mamie Bernadette, merci tout simplement pour votre soutien toutes ces années. Malgré les moments compliqués lors des périodes d'examens, de peurs ou de doutes, vous avez toujours su m'épauler, sans me juger. Merci à vous. Je vous aime.

A Lucas,

Je ne te remercierai jamais assez pour tous les moments passés ensemble. Pour toutes les fois, où tu m'appelais le soir en semaine pour prendre de mes nouvelles. Je te remercie pour ton soutien ces derniers mois, de m'avoir encouragé pour les dernières épreuves et d'être présent maintenant tous les jours à mes côtés. Je t'en suis reconnaissante. Love.

A mes amis et proches

Alyson, Florian, Steve, Tiffany, Julie, sans vous cette longue route n'aurait pas été la même. Merci à vous de votre présence aux fils des années et pour les années à venir.

A ma marraine et à mon parrain,

Ma marraine Estelle et mon parrain Thomas, mes amis depuis le lycée. Nous avons tant partagé ensemble, les joies, le stress, les difficultés mais depuis toujours, votre soutien permanent, restez les magnifiques personnes que vous êtes. Je suis fière de votre parcours et fière de finir mes études avec vous à mes côtés.

A mes amies de la fac,

Samia, Mélissa, Donatienne, Julia et Adélaïde, à tous les bons moments passés ensemble à jamais gravés dans ma mémoire mais aussi aux nombreuses difficultés que nous avons surmontées main dans la main. J'ai vécu mes meilleures années à la fac grâce à vous, à nos soirées, nos sorties, nos voyages, ceci m'a apporté que du bonheur ces cinq dernières années. Je vous souhaite tout mon courage pour la suite, à très vite.

*Une dernière pensée à **mes proches** qui nous ont quitté bien trop tôt, vous me manquez.*

Je vous remercie tous.

Cette thèse vous est dédiée.

SERMENT DE GALIEN

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

**Outil d'aide à la recherche d'interactions
médicamenteuses chez les patients transplantés rénaux**

Sommaire

<i>Sommaire</i>	1
<i>Table des figures</i>	3
<i>Table des tableaux</i>	5
<i>Liste des abréviations</i>	7
<i>Introduction</i>	9
<i>PARTIE A : La transplantation rénale</i>	11
1 <i>État des lieux et indications à la transplantation</i>	11
2 <i>Les principes de la loi de bioéthique concernant les dons d'organe</i>	12
3 <i>La mise en place de la greffe</i>	14
4 <i>Les complications de la transplantation rénale</i>	18
<i>Partie B. Les traitements immunosuppresseurs</i>	27
1 <i>Traitement d'induction, les biomédicaments</i>	27
2 <i>Les traitements d'entretien</i>	29
<i>Partie C. Mise en place d'un outil pour la recherche d'interactions entre les traitements conventionnels et les traitements immunosuppresseurs</i>	37
1 <i>Objectif de l'étude</i>	37
2 <i>Matériel et méthode</i>	38
3 <i>Résultats</i>	40
4 <i>Discussion</i>	57
<i>Conclusion</i>	61
<i>Bibliographie</i>	63
<i>Annexes</i>	81

Table des figures

Figure 1: Les départements Français disposant ou non d'un établissement ayant une activité de prélèvements d'organes en 2016 (9).....	13
Figure 2: Diagramme sur l'évolution du prélèvement par type de donneur en France (14)	13
Figure 3: Évolution de l'activité de greffe rénale selon le type de donneur (9)).....	14
Figure 4 :Schéma de l'appareil féminin (19) Figure 5: Schéma de l'appareil urinaire masculin (19)	15
Figure 6 : Schéma de la structure du rein (20).....	16
Figure 7: Schéma de l'anatomie du rein (20)	17
Figure 8 : Légende des interactions médicamenteuses	40

Table des tableaux

Tableau I : Les propriétés pharmacocinétiques et les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs.....	33
Tableau II : Analyse des interactions entre les anti-infectieux et les immunosuppresseurs....	44
Tableau III : Analyse des interactions entre les antidiabétiques et les immunosuppresseurs..	45
Tableau IV : Analyse des interactions entre les hypocholestérolémiantes et les immunosuppresseurs.....	45
Tableau V : Analyse des interactions entre les inhibiteurs de la pompe à protons et les immunosuppresseurs.....	46
Tableau VI : Analyse des interactions entre les médicaments de la sphère digestive et les immunosuppresseurs.....	47
Tableau VII : Analyse des interactions entre les inhibiteurs calciques/ inhibiteurs de conversion/ sartans et les immunosuppresseurs.....	48
Tableau VIII : Analyse des interactions entre les bêtabloquants, amiodarone et les immunosuppresseurs.....	48
Tableau IX : Analyse des interactions entre les diurétiques et les immunosuppresseurs.....	49
Tableau X : Analyse des interactions entre les anticoagulants et les immunosuppresseurs....	50
Tableau XI : Analyse des interactions entre les antiagrégants plaquettaires et les immunosuppresseurs.....	50
Tableau XII : Analyse des interactions entre les agents stimulants de l'érythropoïèse et les immunosuppresseurs.....	51
Tableau XIII : Analyse des interactions entre les médicaments du système respiratoire et les immunosuppresseurs.....	51
Tableau XIV : Analyse des interactions entre les médicaments pour l'hypertrophie bénigne de la prostate et les immunosuppresseurs.....	52
Tableau XV : Analyse des interactions entre les médicaments du syndrome anxiodépressifs et les immunosuppresseurs.....	53
Tableau XVI : Analyse des interactions entre les autres médicaments du système nerveux central et les immunosuppresseurs.....	54
Tableau XVII : Analyse des interactions entre les antalgiques et les immunosuppresseurs ...	54
Tableau XVIII : Analyse des interactions entre les hormones systémiques et les immunosuppresseurs.....	55
Tableau XIX : Analyse des interactions entre les médicaments de la goutte et les immunosuppresseurs.....	56
Tableau XX : Analyse des interactions entre les médicaments non classés et les immunosuppresseurs.....	56
Tableau XXI : Tableau répertorie les paramètres pharmacocinétiques des médicaments ...	83

Liste des abréviations

BCRP	Breast cancer resistance protein
BK	Bacille de Koch
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CYP	Cytochrome P450
DDAC	Donneur décédé après un arrêt circulatoire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EBV	Epstein-Barr virus
FKBP12	FK binding protein 12
GRE	Élément récepteur de glucocorticoïdes
HHV	Human herpes virus
HLA	Human leucocyte antigen
HTA	Hypertension artérielle
ICC	Insuffisance cardiaque congestive
IgG	Immunoglobuline G
IL2	Interleukine 2
IMC	Indice de masse corporelle
LEMP	Leuco encéphalopathie multifocale progressive
Ly T	Lymphocytes T
MCV	Maladies cardio-vasculaires
MPA	Acide mycophénolique
MPAG	Glucuronide de MPA
MRP	Multidrug resistance-associated protein
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein
PRISMA	<i>Preferred Items fort Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
TGN	Thioguanine nucleotides
UGDPT	Enzyme diphosphate glucuronosyltransférase

UGT	Uridine diphosphate-glycosyltransférase
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E
VZV	Virus varicelle-zona
6-MP	6 mercaptopurine

Introduction

La greffe ou transplantation d'organes constitue le traitement de dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital tel que le poumon, le cœur, le foie, l'intestin ou les reins (1). La transplantation d'organe, dont celle du rein, va améliorer la qualité de vie des patients et constitue actuellement un enjeu majeur de santé publique (2).

Selon les données de l'agence de la biomédecine en 2015, 16 529 patients étaient inscrits sur la liste nationale d'attente pour une greffe de rein dont 3 486 qui ont pu obtenir une greffe (3). Selon le rapport du registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, la transplantation rénale en 2019 concernait 24% des patients atteints de néphropathies hypertensives et vasculaires, 23% atteints de néphropathie diabétique, 11% des patients avec une glomérulonéphrite primitive et pour 18% des patients la cause de la maladie rénale chronique terminale était inconnue au moment de la suppléance rénale (4).

Les patients transplantés rénaux sont une population à risque : par leur fragilité rénale (insuffisance rénale), par leur traitement chronique (immunosuppresseurs par exemple) et également par la fragilité de leur système immunitaire (risque d'infections augmenté en lien avec le traitement antirejet) (5).

Le risque de complication lié à leur traitement n'est pas négligeable (diabète cortico-induit, maladies cardiovasculaires, etc.). Des événements non liés aux médicaments instaurés peuvent également survenir, comme le risque de rejet aigu ou chronique de la greffe (5).

C'est la raison pour laquelle cette population nécessite une prise en charge globale et pluriprofessionnelle. Le pharmacien a donc toute sa place dans la prise en charge des patients greffés rénaux, notamment dans l'accompagnement du patient sur la connaissance de ses traitements, le contrôle lors de la délivrance du traitement et la bonne observance thérapeutique (6). Dans notre établissement, les entretiens pharmaceutiques ont été mis en place en novembre 2021 pour cette population. Le pharmacien a un rôle de détection des interactions médicamenteuses avec les médicaments à marge thérapeutique étroite et la prise d'autres substances comme les médicaments conventionnels, l'automédication et les thérapies complémentaires (phytothérapie, etc.). Il réalise également un plan de prise personnalisé au patient et le sensibilise aux effets indésirables et précautions d'utilisation.

PARTIE A : La transplantation rénale

1 État des lieux et indications à la transplantation

La transplantation est une méthode utilisée depuis plusieurs années afin de suppléer le fonctionnement d'un organe en cas de dysfonctionnement, lors d'une maladie chronique (7). Pour les greffés rénaux, elle va améliorer le confort de vie et permettre de stopper la dialyse au long court, handicapante et contraignante au quotidien (8).

En 2017, sur 18 793 patients en attente d'une greffe, on décompte 5 280 nouveaux patients placés sur la liste d'attente nationale pour une greffe rénale (9).

Selon des statistiques, une hausse de 19,3% des greffes d'organes courant l'année 2021 a été observée par rapport à l'année 2020, impactée de près par l'épidémie du COVID19 et la crise sanitaire découlant de celle-ci (10).

En 2021, 5 273 greffes ont été réalisées en totalité dont 3 251 pour le rein (10).

Les critères d'éligibilité pour une greffe rénale sont : insuffisance rénale chronique terminale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 15ml/min. La transplantation peut avoir lieu indépendamment d'une mise en dialyse (11).

Des règles de compatibilités immunologiques sont nécessaires afin de limiter le rejet de greffe. A la suite de la greffe, des traitements immunosuppresseurs sont introduits dans le but de réduire le rejet de greffe. Une bonne observance aux traitements est essentielle (8).

2 Les principes de la loi de bioéthique concernant les dons d'organe

Le don d'organe ou de tissus/cellules est possible de tous de son vivant ou à sa mort. La loi Caillavet, du 22 décembre 1976, réaffirmée depuis le 26 janvier 2016, indique que chacun est présumé donneur sauf en cas de refus exprimé avant sa mort (12) (13).

D'après le ministère des Solidarités et de la Santé, 92% des dons proviennent de personnes décédées. Selon le décret n°2021-1627 du 10 décembre 2021 relatif au don d'organe, il est stipulé que le public concerné sont « *des donneurs vivants d'organes à des fins thérapeutiques, receveurs en attente de greffe, personnes ayant opté pour un don d'organes, établissements de santé préleveurs et greffeurs, comité d'experts chargés d'autoriser les prélèvements, Agence de la biomédecines* » (12).

Les dons d'organes sont encadrés par trois règles inscrites de la loi de bioéthique (13) :

- Elle adopte d'une part le Consentement Présumé, c'est-à-dire que toute personne est considérée comme consentante du don d'organes ou de tissus.
- D'autre part la Gratuité du don (toute rémunération ou avantage donné est interdit).
- Et le dernier grand principe éthique est l'anonymat entre le donneur et le receveur, mais une dérogation peut être effectuée dans le cas où la famille fait une demande à l'équipe médicale.

Le don d'organe concerne tous les âges. Pour un enfant qui décède, ses parents peuvent autoriser le don sauf si l'enfant a émis une volonté personnelle quant aux dons de ses organes (13).

En France, l'activité de prélèvement d'organes recouvre presque tout le territoire Français à l'exception de sept départements restant sans établissements déclarés en activité en 2016 (9).

Départements français disposant ou non d'un établissement ayant une activité de prélèvement d'organes en 2016 (9)

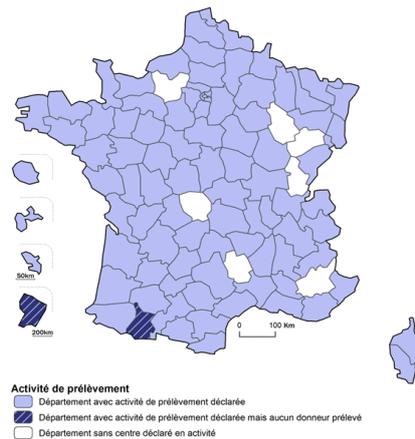


Figure 1: Les départements Français disposant ou non d'un établissement ayant une activité de prélèvements d'organes en 2016 (9)

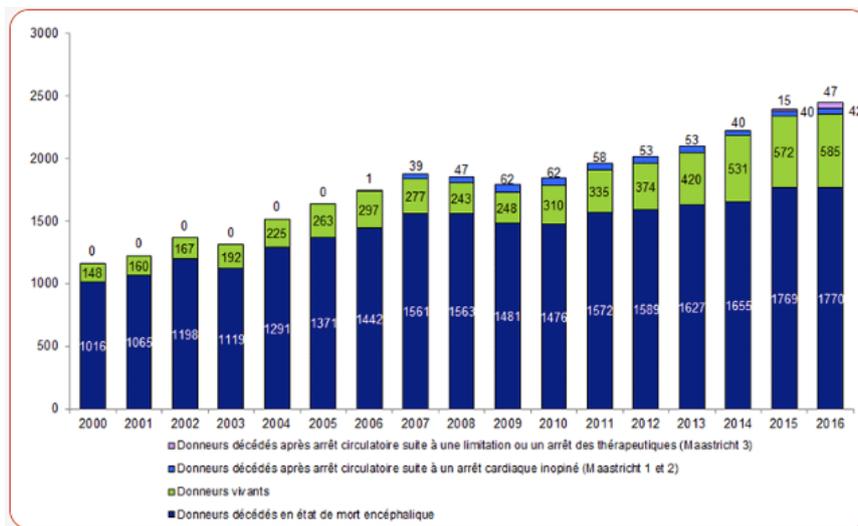


Figure 2: Diagramme sur l'évolution du prélèvement par type de donneur en France (14)

Le prélèvement d'organe sur donneur décédé après un arrêt circulatoire (DDAC) n'est autorisé que par les centres de prélèvements ayant reçu l'accord et signé une convention avec l'Agence de la Biomédecine (14).

Selon les données les plus récentes, une augmentation des donneurs décédés par DDAC est observée (15). Selon le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2017 et du tableau ci-dessous (tableau R16) exposant l'évolution de l'activité de greffe rénale depuis les années 1987 à l'année 2017 selon le type de donneur, une augmentation notable est soulignée pour les DDAC MI-II soit les donneurs décédés après arrêt circulatoire à la suite d'un arrêt cardiaque inopiné des catégories I et II de Maastricht et les DDAC MIII des catégories III de Maastricht (9).

Année de greffe	Donneur décédé de mort encéphalique	DDAC MI-II	DDAC MIII	Donneur vivant
1987	1559			80
1988	1739			67
1989	1902			55
1990	1899			52
1991	1938			40
1992	1725			44
1993	1743			42
1994	1564			66
1995	1585			64
1996	1580			58
1997	1613			71
1998	1809			73
1999	1765			77
2000	1840			84
2001	1920			101
2002	2144			108
2003	1991			136
2004	2259			164
2005	2375			197
2006	2483	1		247
2007	2633	43		236
2008	2663	52		222
2009	2533	70		223
2010	2531	79		283
2011	2609	65		302
2012	2606	81		357
2013	2595	78		401
2014	2664	54	0	514
2015	2850	62	27	547
2016	2894	59	86	576
2017	2936	57	178	611

Figure 3: Évolution de l'activité de greffe rénale selon le type de donneur (9))

Il existe un registre national des refus du don d'organe, émanant de la loi du 22 décembre 1976 disant que chacun est présumé donneur après son décès, cependant toute personne est en droit de s'opposer au don de ses organes ou de ses tissus, le refus n'est pas obligatoirement total mais ne peut prendre effet que sur les tissus et non sur les organes (13).

Si la personne s'oppose donc de son vivant, elle doit s'inscrire sur le registre national des refus ou émettre un refus par écrit daté et signé à ses proches. Dans le cas où la personne est dans l'impossibilité d'écrire, deux témoins peuvent attester que le document rédigé par une tierce personne est correct et exprime les souhaits personnels de la personne en question (13).

Le taux d'opposition en France du don d'organe s'élève à 32% (11).

3 La mise en place de la greffe

3.1 Le principe d'attribution des transplantations

Pour envisager une transplantation rénale après avoir recueilli certains critères, un parcours bien spécifique doit être suivi.

Le nombre de demandeurs d'une greffe de rein est supérieur à celui de la quantité de greffons disponibles, ce qui amène à suivre le guide du score national de répartition des greffons rénaux. Cette attribution est un processus complexe dans sa conception et dans sa réalisation (16), et est sous la responsabilité de l'équipe médico-chirurgicale de la greffe suivant les règles de répartition de l'Agence de la biomédecine. Il existe plusieurs échelons de répartition des

greffons avec une échelle croissante allant de l'échelon local à interrégional, national puis international (14). Néanmoins, des priorités peuvent être faites dans le cas où la vie du patient est mise en danger à très court terme, pour les enfants ou pour les personnes avec un faible taux d'acquisition d'un greffon soit par la complexité du groupe sanguin ABO, du degré d'incompatibilité human leucocyte Antigen (HLA) ou de l'hyper immunisation (14).

L'âge est un facteur à prendre en compte. La population pédiatrique dont l'âge est inférieur à 18 ans, est prioritaire par rapport à la population adulte quant à l'attribution des greffons disponibles provenant des donneurs de moins de 18 ans à l'échelon national et à l'échelon interrégional pour les greffons de donneurs de moins de 30 ans (14).

3.2 La technique de la transplantation rénale

3.2.1 Rappels anatomiques simplifiés du rein

Les reins sont des organes de l'appareil urinaires avec une fonction importante puisqu'ils vont assurer la filtration du sang afin de régler le volume, la composition et le pH du sang ainsi que la production d'urine (17,18). Le rôle essentiel d'épurateur, excréteur de déchets et de régulateur dans l'organisme est vital (18).

Les reins font partie intégrante du système urinaire. L'appareil urinaire est composé de deux parties. Le haut appareil urinaire situé dans l'abdomen avec les deux reins et les deux uretères. Et le bas appareil urinaire comprenant la vessie reliée au rein droit et gauche par les uretères et l'urètre qui permet l'évacuation de l'urine de la vessie vers l'extérieur (18).

Appareil urinaire féminin

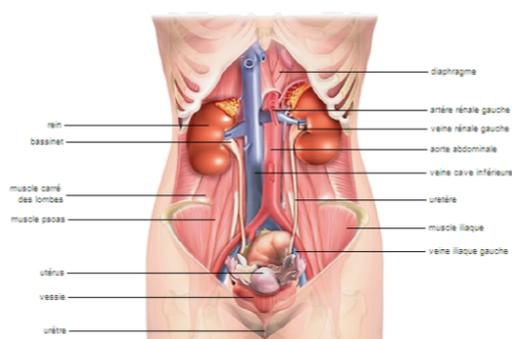


Figure 4 : Schéma de l'appareil féminin (19)

Appareil urinaire masculin

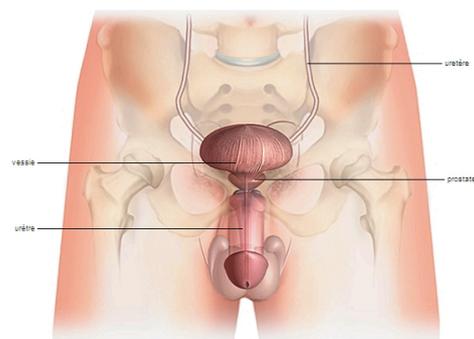


Figure 5: Schéma de l'appareil urinaire masculin (19)

Dans l'anatomie du rein on pourra distinguer trois parties :

- Le cortex ou capsule, partie corticale, externe protégeant ainsi le rein (17).
- La médulla, partie médullaire, centrale incluant les pyramides de Malpighi et les calices. Les pyramides de Malpighi sont composées des millions de néphrons, unité anatomique et fonctionnelle du rein. Ce sont eux qui produisent l'urine et filtrent le sang (17).
- Le bassinnet ou pyélon correspondant aux cavités où l'urine sera collectée puis excrétée (17).

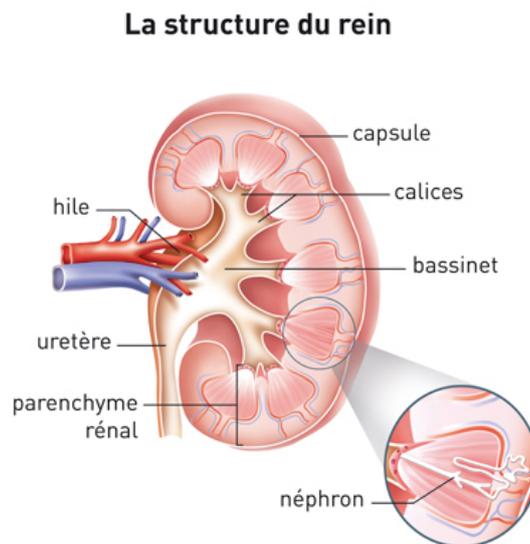


Figure 6 : Schéma de la structure du rein (20)

Le rein est vascularisé par deux artères rénales (droite et gauche), émergentes de l'aorte abdominale, dont chacune se divise ensuite en artères segmentaires puis interlobaires jusqu'en artérioles afférentes. Il y a une artériole afférente par néphron, qui se divise en un réseau de capillaires nommé le glomérule (17).

Puis les veines interlobulaires, arquées et interlobaires recueillent le sang et le déversent dans les veines rénales gauche et droite qui se déversent ensuite dans la veine cave inférieure (17).

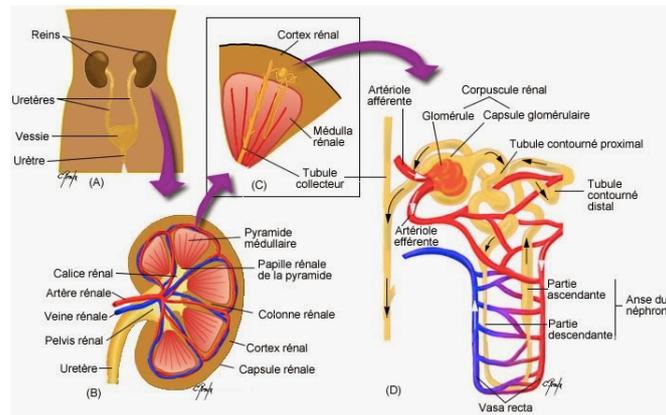


Figure 7: Schéma de l'anatomie du rein (20)

3.2.2 La transplantation

La transplantation rénale est une opération dont la technique chirurgicale est standardisée. L'intervention chirurgicale d'une durée variant de deux à trois heures, consiste à placer le nouveau greffon dans la fosse iliaque droite ou gauche en bas de l'abdomen. Puis le greffon rénal sera anastomosé aux vaisseaux sanguins principaux et à la vessie du patient receveur (21).

3.3 Les différents types de donneurs

Il existe trois catégories de donneurs :

- Le donneur en état de mort encéphalique : cela correspond à une perte définitive et irréversible des fonctions encéphaliques. Ce diagnostic est réalisé au niveau des services de réanimation et des urgences (22). Cet état est caractérisé par des critères cliniques et paracliniques (réflexes, angioscanner cérébral, etc.) (22). Cette population est la principale source de donneurs d'organes solides (voir figure 3).
- Donneur vivant : la loi de bioéthique de 1994, définissait un donneur vivant comme un être apparenté au premier ou au deuxième degré en incluant seulement les frères et sœurs (23). Une première révision a été faite en 2004 élargissant les donneurs vivants au quatrième degré de parenté incluant les cousins germains ou la génération suivante (avec comme condition une preuve de vie commune d'au moins deux ans avec le potentiel receveur du don) (23). Une deuxième révision a été faite en 2011, en élargissant significativement les donneurs vivants à toutes les personnes ayant un lien étroit et

stable depuis au moins deux années consécutives avec le receveur (23). Cette dernière révision a pour but de promouvoir le risque de pénurie d'organes (23). La greffe rénale d'un donneur vivant apporte des nombreux avantages par rapport aux deux autres catégories de donneurs : un meilleur temps de survie au long cours de l'organe transplanté, un temps d'attente moins long pour l'accès à la greffe afin de lutter contre la pénurie de don d'organes, une transplantation préemptive sans passer par la dialyse ou l'épuration extra-rénale (23).

- Les donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC) : les DDAC peuvent être soit un arrêt cardiaque inopiné (DDAC-ACI), appelé Maastricht I, II et IV soit une limitation ou un arrêt des thérapeutiques (DDAC-LAT), appelés aussi catégorie III de Maastricht (9).

4 Les complications de la transplantation rénale

4.1 Le rejet

La transplantation rénale, peut engendrer des complications à court et long terme. Le rejet consiste en une réaction du système immunitaire après la mise en place du greffon, parfois malgré les traitements antirejet utilisés.

Le rejet découle d'une différence génétique entre le receveur et le donneur. Des réactions protectrices de l'immunité innée et adaptative sont faites par le système immunitaire lors de la présence d'un antigène étranger, entraînant des lésions du parenchyme rénal pouvant évoluer jusqu'à une destruction complète de l'organe transplanté et ainsi une perte définitive de sa fonction (24).

4.1.1 Le mécanisme de rejet

Trois types de rejet peuvent être retrouvés et classés en fonction de leur délai d'apparition.

4.1.1.1 Le rejet hyperaigu ou vasculaire

Il survient dans les premières minutes ou heures suivant la greffe provoquant une congestion massive et brutale du rein avec une perte complète de sa fonction (24,25). Il est dû à la présence d'un anticorps chez le patient receveur, qui va induire une thrombose des artères et par la suite

la nécrose du rein. Ce type de rejet est extrêmement rare du fait d'une étude génétique préalable avec le système ABO et la réalisation systématique d'un test de cross-match lymphocytaire, qui permet de mettre en évidence la présence ou non d'anticorps anti-HLA, dirigés contre les antigènes du greffon, chez le receveur (24,25).

4.1.1.2 Le rejet aigu ou cellulaire

Il peut survenir dans les trois ou quatre premiers mois post transplantation, avec un pourcentage plus élevé le premier mois, mais peut subsister durant toute la durée du fonctionnement du greffon (24).

Il s'agit d'un développement d'une immunisation et d'une reconnaissance des antigènes du donneur par les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T (Ly T)) du receveur (24). Son mécanisme relève d'une cytotoxicité cellulaire et humorale. Les ly T du patient receveur vont s'activer, proliférer, s'infiltrer dans les structures épithéliales et se fixer aux cellules du greffon pour les détruire (24).

4.1.1.3 Le rejet chronique

Il peut apparaître quelques mois ou années suivant la transplantation. Le mécanisme se fera par une dégradation progressive de la fonction du rein associée à la survenue d'une fibrose et une atteinte des veines et artères rénales (20).

4.1.2 Les principales règles d'histocompatibilité

L'histocompatibilité est définie comme la compatibilité génétique de deux individus de la même espèce mais non apparentés. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), human leucocyte Antigen HLA chez l'Homme, résulte de l'expression d'une région chromosomique sur le chromosome 6. La notion d'antigènes d'histocompatibilité, a une place importante dans le cas d'une transplantation chez un patient receveur non apparenté (26). Lors de la mise en place d'une quelconque transplantation, une réaction naturelle et physiologique va se mettre en place : la réaction immunitaire. Celle-ci aura pour but de déceler une anomalie ou un élément étranger présent dans l'organisme comme un nouvel organe considéré comme « non soi » (22). Il est donc primordial de mettre en évidence l'incompatibilité si elle est présente entre le donneur et le receveur afin de limiter le risque de réactions immunitaires délétères contre le greffon et de prévenir le rejet de greffe (26).

Les antigènes identifiés seront ceux des systèmes ABO et HLA. Le groupage du système ABO est réalisé systématiquement par son rôle primaire dans le rejet hyperaigu (26).

Chez l'Homme, le HLA regroupe plusieurs antigènes, qui seront classés en différentes classes nommées CMHI, CMHII et CMHIII. Entre le receveur et le donneur, plusieurs différences entre les antigènes HLA peuvent être trouvées, entraînant un rejet du greffon. L'étude des molécules du CMH de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) retrouvées sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et les molécules du CMH de classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes dont les cellules dendritiques, macrophages, monocytes, lymphocytes B et T activés (27), est nécessaire car les molécules du CMH sont le point de départ des réactions immunologiques et des réponses allogéniques de rejet.

4.2 Complications chirurgicales

Le risque de complications chirurgicales est toujours présent avec une nécessité de diagnostic rapide et de prise en charge.

Les complications peuvent être classées en complications précoces ou tardives.

Dans les complications précoces seront retrouvées (28) :

- Les fistules urinaires qui sont la complication la plus commune dans les premiers mois post opératoire, variant de 2 à 5% (28).
- L'hémorragie en premier lieu, pendant ou à la fin de l'opération, découlant généralement d'un défaut de l'hémostase au niveau du hile rénale ou de la loge créée pour placer le nouvel organe (28).
- De nombreux facteurs favorisants comme l'obésité, la difficulté de dissection chez le receveur, une mauvaise préparation du greffon, un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire à doses élevées par exemple (28).
- Les thromboses vasculaires d'une artère ou d'une veine du greffon qui sont rares mais avec une gravité importante pouvant découler vers une perte du greffon. Le constat de cette complication est évalué suite à l'apparition précoce d'une anurie sur un greffon fonctionnel, souvent associée à une hématurie. L'incidence des thromboses veineuses

peut varier de 0,4% chez l'adulte à 2,5% chez l'enfant, alors que la thrombose artérielle plus rare varie de 0,4% à 2% (28).

Le meilleur traitement des thromboses vasculaires reste la prévention de la technique utilisée au moment du prélèvement de l'organe et au moment de la greffe chez le receveur (28).

4.3 Les complications infectieuses

De nombreuses complications infectieuses peuvent découler de la transplantation rénale et notamment suite à l'instauration de traitements immunosuppresseurs. La période la plus critique se situe dans les six premiers mois post transplantation. Différents types d'infections sont relevées avec une apparition plus ou moins précoce dans le temps (28).

Dans le premier mois postopératoire, les infections bactériennes sont les plus retrouvées découlant des conditions opératoires ou des soins postopératoires, infections nosocomiales. Des réactivations hépatiques B ou herpétiques peuvent survenir (28).

Entre le 1^{er} mois et le 6^{ième} mois suivants la greffe, des réactivations d'infections latentes à type de cytomégalovirus (CMV) peuvent survenir. En absence de prophylaxie, 50 à 90% des patients séronégatifs développeront une infection à CMV si le greffon provient d'un donneur séropositif (29).

Le Epstein-Barr Virus (EBV) sous sa forme classique de mononucléose infectieuse est rare à la suite d'une greffe rénale or c'est l'un des virus au pouvoir oncogène important puisqu'on relève que 2 à 3% des patients développeront par la suite un lymphome post-greffe dû à l'EBV.

Le virus Human herpès virus (HHV-8) peut être présent dans le greffon ou comme virus latent chez le patient receveur. HHV-8 amène à des complications comme le syndrome de Kaposi, à la suite de la réactivation du virus présent initialement dans l'organisme du receveur. Le syndrome de Kaposi survient lui dans 10% des cas receveur positif, avec un risque maximal les trois premières années suivant la greffe.

Le virus de l'hépatite C (VHC), virus varicelle-zona (VZV), etc, peuvent être potentiellement réactivés due à une infection latente chez le sujet receveur (28).

Le risque de développer des infections opportunistes est également très élevé avec les infections fongiques, aspergilloses, pneumocystose, listériose, etc.

Une grande part des infections d'origine bactérienne est présente dans cette population en particulier les infections urinaires. Les infections pulmonaires sont considérées comme la première cause de mortalité chez les transplantés rénaux (28).

De plus, il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risque comme l'obésité, les hématomes, le diabète, les multiples interventions et l'immunisation, qui sont des causes favorisantes d'infections dans ce cas-là (28).

4.4 Le diabète induit

Le diabète induit découlant de la mise en place du nouveau greffon apparaît chez 20 à 30% des patients, avec une majoration la première année post-transplantation (30).

Ce diabète *de novo* est classé comme complication métabolique fréquente pouvant mettre le pronostic du greffon en jeu, accroître le risque cardiovasculaire et la mortalité (31,32).

De nombreux facteurs de risque tels que l'âge avancé, les antécédents familiaux de diabète, l'ethnie, le poids, l'indice de masse corporel (IMC), les hépatites, les syndromes métaboliques, la sédentarité, l'hypomagnésémie et la carence en vitamine D sont en lien avec le développement d'un diabète post transplantation. Un rôle prédominant des agents immunosuppresseurs, notamment la corticothérapie, est à prendre en compte (31).

Le pourcentage de *new onset diabetes after transplantation* est corrélé à la dose de corticoïdes donnée au patient greffé majoré en cas de bolus (31). D'autres classes thérapeutiques, sont impliquées dans les diabètes *de novo* comme les inhibiteurs de la calcineurine, tel que le Tacrolimus et la ciclosporine.

Dans certaines études, l'association sirolimus-ciclosporine à une incidence majeure sur l'apparition de diabète comparativement à la ciclosporine seule (31).

L'augmentation de la mortalité et des événements cardiovasculaires émanent du diabète induit suggère à cette population de suivre des mesures hygiéno-diététiques appropriées avec une activité physique adaptée et la prise d'un traitement médicamenteux dont des antidiabétiques oraux et/ou une insulinothérapie (31).

4.5 Risque de maladies cardiovasculaires

Les patients greffés ont un risque moindre de maladie cardio-vasculaire en comparaison aux patients en attente d'un greffon néanmoins ce risque est plus élevé que la population générale. Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont à l'origine de 18 à 30% des décès dans cette population à risque (33).

De nombreux facteurs de risque peuvent apparaître au cours de la vie du patient, comme l'hypertension, le diabète, les dyslipidémies, le surpoids, l'obésité ou le tabagisme. Chez les patients greffés rénaux, le risque de MCV est donc augmenté ainsi que la prévalence des facteurs de risque (33).

On relève un certain nombre de maladies cardiovasculaires dont (33) :

- L'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Lorsqu'elle est couplée à l'insuffisance rénale, le pronostic vital est mauvais. La transplantation peut réduire les risques d'ICC mais sans pour autant les faire disparaître. Les données américaines démontrent que le taux d'hospitalisation augmente la deuxième année post-transplantation pour cette maladie (33).
- La maladie de l'artère coronaire dont les athéroscléroses coronariennes augmentent aussi de la première à la deuxième année, provoquant 11% d'infarctus du myocarde les trois premières années post-greffe avec une incidence majeure les six premiers mois de la transplantation.
- L'hypertension est présente dans 50 à 90% des patients greffés rénaux. De nombreux facteurs sont liés à l'augmentation de la tension artérielle. Comme les facteurs liés :
 - Au receveur.
 - Au donneur.
 - À la greffe.
 - À l'immunothérapie et au dysfonctionnement de la greffe.
 - Aux complications chirurgicales (sténoses de l'artère rénale).

L'augmentation de la tension artérielle n'est pas à négliger d'où l'importance de la mise en place de règles hygiéno-diététiques et de traitements conventionnels. L'hypertension artérielle

peut engendrer la perte du greffon ou le développement de maladies cardiovasculaires sous-jacentes (33).

- La dyslipidémie touche plus de la moitié des patients transplantés rénaux. Un traitement de base de statines est recommandé dans les six mois post greffe (33). L'apparition de cette complication est due aux traitements utilisés, notamment le tacrolimus, les corticoïdes ou la cyclosporine, générant un effet hyperlipidémiant (33).

4.6 Les maladies hépatiques

Les virus hépatotropes engendrent fréquemment des infections chez les patients transplantés rénaux (34).

Elles sont acquises le plus souvent lors des transfusions sanguines ou par transmissions nosocomiales, au cours des dialyses ou d'une transfusion rénale d'un patient donneur infecté (34). Un grand nombre de virus hépatotropes en seront la cause, comme les virus à hépatite A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) et E (VHE). Les VHA et VHE, transmis par la voie oro-fécale à l'Homme, sont à l'origine d'hépatites aiguës pouvant entraîner des hépatites fulminantes (29).

Le VHB et VHC, responsables des hépatites chroniques, entraînent une baisse de survie après une greffe rénale. Ceci démontre l'importance du diagnostic des virus hépatotropes et de la vaccination (29,34). La prévalence du VHC est de 10 à 20% en comparaison au VHB qui est à 4%. Des rejets sont présents chez 15 à 40% des patients traités par interféron, montrant une efficacité moindre (29).

4.7 Le cancer

La greffe rénale est le traitement le plus promoteur pour une amélioration de la qualité de vie et de la durée de vie des patients en insuffisance rénale terminale. Des facteurs non immunologiques dont les cancers sont à prendre en considération (35).

L'incidence et la prévalence des cancers *de novo* seraient 3 à 10 fois plus élevées dans cette population que dans la population générale et plus de 50% des receveurs atteints de cancer perdent leur transplant dans les 5 ans après la découverte du cancer (35).

Pour cela, la nécessité de dépistage précoce du cancer est importante, afin d'augmenter le taux de survie global. Il a été démontré que plus la dose des immunosuppresseurs est élevée plus l'incidence de développer des infections est importante, jouant un rôle capital dans la carcinogénèse post-transplantation (35).

Le type de cancer post-transplantation peut différer selon l'origine ethnique et les habitudes de vie de la population. Pour les populations caucasiennes, les mélanomes et autres cancers de la peau seront les plus courants. La population asiatique serait plus touchée par les carcinomes urothéliaux, les cancers gastriques et les lymphomes. Le sarcome de Kaposi, a l'un de taux les plus élevés tout cancer confondu (35).

Pour pallier cette complication le dépistage et la tomographie sont à promouvoir (35).

Partie B. Les traitements immunosuppresseurs

Des progrès notables ont été réalisés ces dernières décennies dans la prise en charge des complications de la greffe rénale et de la prévention du rejet de greffe. Les molécules récemment commercialisées sont de plus en plus efficaces et plus ciblées, créant un véritable arsenal thérapeutique pour la prise en charge post transplantation rénale (36).

Le traitement se déroule en deux phases : la première, consiste au traitement d'induction. L'immunosuppression s'effectue dès le moment de la greffe et durant la première semaine et permet de diminuer les risques de rejet. Les traitements sont principalement des anticorps monoclonaux ou polyclonaux, des corticoïdes à forte dose associés à un agent immunomodulateur (36).

La deuxième phase concerne le traitement d'entretien et se divise en deux périodes. La première période ou période pré-adaptative, dure les trois à six premiers mois et associe plusieurs classes d'immunosuppresseurs et glucocorticoïdes. La deuxième période ou période de maintenance adaptative, après six mois de traitement, associe les mêmes molécules mais avec une adaptation des doses des traitements immunosuppresseurs pour équilibrer la balance efficacité/toxicité (36).

1 Traitement d'induction, les biomédicaments

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour le traitement d'induction, a pour but de provoquer un état de non-réponse immunitaire envers le nouveau greffon en bloquant ou déplaçant la prolifération cellulaire des Ly T, à l'aide des anticorps monoclonaux et polyclonaux.

1.1 Anticorps déplétants

1.1.1 Anticorps polyclonaux

Anticorps polyclonaux ou immunoglobulines antilymphocytaires sont obtenus à partir de sérum de lapin pour la Thymoglobuline® ou Grafalon®. L'action immunosuppressive est liée soit à la lympholyse (inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes) soit dans la migration leucocytaire (36).

Ces immunoglobulines anti-thymocytes sont indiqués pour l'immunosuppression en transplantation dans le cadre de la prévention et du traitement du rejet de greffe.

L'indication, le schéma d'administration et l'association à d'éventuels immunosuppresseurs va conditionner la posologie à utiliser. En prévention du rejet de greffe aigu, elle sera de 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 à 9 jours post greffe et de 1,5 mg/kg/jour pendant 3 à 14 jours dans le traitement de celui-ci (37).

Ils sont habituellement associés à des agents immunosuppresseurs et nécessitent une surveillance médicale stricte en milieu hospitalier. Les effets indésirables de ce traitement sont nombreux. Par exemple, des réactions de type syndrome de relargage cytokiniques peuvent apparaître. Les symptômes seront fièvre, frissons, nausées et vomissements, dyspnées, hypotensions, etc. Des autres effets indésirables très fréquents sont observés : une lymphocytopenie, une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. Le risque d'infections est accru avec ce traitement (infections urinaires, sepsis bactérien, pneumonie, pyélonéphrite, réactivation des virus latents, etc.) (37).

1.1.2 Anticorps monoclonaux

- Anticorps anti-CD25: *Basiliximab* SIMULECT®

C'est un anticorps monoclonal chimérique (murin et humain) dirigé contre la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2) exprimée à la surface des lymphocytes T activés.

En bloquant le récepteur, le basiliximab empêche la liaison de l'IL-2 à ce récepteur puis l'activation des Ly T et donc le signal de prolifération ce qui évite ainsi le rejet du greffon (38) (39).

Il est indiqué dans la prévention du rejet aigu d'une greffe rénale allogénique de novo, chez l'enfant et l'adulte (40).

L'immunosuppression n'étant pas totale, il est nécessaire de l'associer à une autre classe médicamenteuse pour être efficace totalement : ciclosporine, corticoïdes ou même dans certains cas sous forme de trithérapie comprenant l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil (38,39) (41).

Les effets indésirables souvent observés après une bi ou trithérapie avec les molécules ci-dessus, sont des problèmes digestifs avec constipation ou diarrhées, des infections urinaires, de l'hypertension, une anémie, une prise de poids, etc. (40).

Dans 0,1% des cas des tumeurs malignes à type de lymphomes ou syndromes prolifératifs sont rapportés.

La fréquence était de 75,9% pour l'ensemble de infections (virales, fongiques, bactériennes) (40).

2 Les traitements d'entretien

Après cette phase d'induction, une phase de maintenance se poursuit durant toute la vie du greffon fonctionnel avec plusieurs traitements d'entretien possibles :

- Les inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus, ciclosporine.
- Les corticoïdes : prednisone et méthylprednisolone.
- Les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire.
 - Les inhibiteurs de la mTOR : sirolimus, everolimus.
 - Les antimétabolites : azathioprine, acide mycophénolique.
- Les bloqueurs de la co-stimulation : belatacept.

2.1 Inhibiteurs de la calcineurine

Dans cette classe pharmacologique, on retrouve la *ciclosporine* et le *tacrolimus*, deux médicaments ayant une place fondamentale dans la prise en charge immunosuppressive.

- La ciclosporine Neoral® Sandimmun®

La ciclosporine est un polypeptide cyclique, décapeptide. C'est un inhibiteur du premier signal d'activation des lymphocytes. Lors de la présentation d'un antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, une cascade de réactions est enclenchée, induisant une augmentation du calcium intracellulaire. La présence de calmoduline associée au calcium, va permettre l'activation de la calcineurine, dont celle-ci est le substrat du facteur de transcription NFAT. Le NFAT va être déphosphorylé, ce qui induira la synthèse IL2. La ciclosporine est un composé lipophile, traversant la membrane cellulaire pour se fixer sur la ciclophiline, un récepteur intracellulaire (39).

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine permettant de bloquer la translocation du NFAT dans le noyau et donc inhiber la synthèse d'IL2 (39).

- Le Tacrolimus Prograf[®] Advagraf[®]

Le Tacrolimus appartenant à la classe des macrolides. Il a lui aussi une action anti-calcineurine, malgré sa structure différente de la ciclosporine. Le tacrolimus se fixe sur le FK binding protein 12 (FKBP12), un autre récepteur intracellulaire similaire à la cyclophilline. Il a comme rôle d'inhiber la prolifération des Ly T (38,39).

Il est utilisé dans la prévention de rejet de greffe chez les transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques (42).

2.2 Les glucocorticoïdes

Depuis les années 1960, les corticoïdes sont utilisés à titre curatif et préventif dans le rejet de greffe. Les glucocorticoïdes se fixent sur le récepteur cytoplasmique et agissent comme agonistes de ces récepteurs. Ils vont agir en inhibant la transcription de gènes des cytokines en intervenant sur les facteurs de transcription et donc sur IL2 et IL6, diminuant l'activation des lymphocytes T. Ils jouent un rôle dans l'inhibition du premier signal, en bloquant la translocation dans le noyau et se fixant par la suite sur des éléments récepteurs de glucocorticoïdes (GRE) (38,39).

Les glucocorticoïdes, médicaments anti-inflammatoires, sont utilisés dans le traitement d'attaque du rejet du greffon post-transplantation et en prophylaxie.

Plusieurs molécules sont retrouvées dans cette prise en charge : prednisone Cortancyl[®], prednisolone Solupred[®] et méthylprednisolone Medrol[®] (43).

2.3 Inhibiteurs de mTOR

Les immunosuppresseurs inhibiteurs de mTOR, utilisés dans la prise en charge post-transplantation sont le sirolimus et évérolimus.

Le sirolimus Rapamune[®] et l'évérolimus Certican[®] sont des macrolides de structure proche au tacrolimus et se lient aussi à la FKBP12. Ils n'ont pas de lien avec la calcineurine contrairement au tacrolimus, qui lui bloque l'initiation de l'activation lymphocytaire donc le passage de G0 à G1 dans le cycle cellulaire du lymphocyte T (44).

Le sirolimus et l'évérolimus eux agissent en inhibant la sérine/thréonine kinase mTOR, bloquant le troisième signal du cycle cellulaire par conséquent le passage de la phase G1 (croissance, réplication) vers S (réplication de l'ADN) et ainsi la prolifération cellulaire (44).

2.4 Anti-métabolites : inhibition de la synthèse des acides nucléiques

- Azathioprine Imurel®

Indiqué en association avec d'autres immunosuppresseurs, dans la prophylaxie du rejet de greffe rénale.

Azathioprine, une pro-drogue de la 6-mercaptopurine (6-MP) analogue d'une base purique de l'ADN. La 6-MP va être activée par de nombreuses enzymes et induire une conversion intracellulaire en métabolites actifs dont les thioguanine nucléotides (TGN), eux-mêmes induiront une inhibition possible de la synthèse de novo des purines (36,45).

Elle va inhiber la synthèse des nucléotides entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche donc la prolifération de cellules impliquées dans la détermination et l'amplification de la réponse immune (45).

- Mycophénolate mofétil Cellecept® et mycophénolate sodique Myfortic®

Mycophénolate mofétil Cellecept® et Mycophénolate sodique Myfortic® indiqués dans la prévention du rejet de greffe en association avec la ciclosporine ou les corticoïdes.

Le mycophénolate mofétil Cellecept® ou l'ester 2-morpholinoéthyl du MPA. Ester de l'acide mycophénolique (MPA), un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Son action réside dans l'inhibition de la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine par le MPA avec un effet cytostatique marqué préférentiellement sur les lymphocytes que les autres cellules (46).

Mycophénolate sodique Myfortic® mécanisme d'action similaire au Cellecept®.

Attention, un traitement par ces médicaments ne pourra être débuté en cas de grossesse, il sera donc nécessaire d'instaurer une contraception efficace avant le début du traitement et jusqu'à six semaines après son arrêt (46,47).

2.5 Les bloqueurs de la co-stimulation : belatacept Nulojix®

Bélatacept est utilisé en thérapeutique en association aux corticoïdes et au MPA, pour la prévention du rejet du greffon en cas de transplantation rénale chez une personne adulte.

Le bélatacept est une protéine de fusion associant la molécule CTLA-4 avec le fragment Fc d'une immunoglobuline G (IgG) (48).

Il va se lier aux récepteurs CD80 et CD86 présents à la surface des cellules présentatrices d'antigène, lui empêchant d'interagir avec le CD28 des lymphocytes T. L'activation du signal des lymphocytes T sera donc bloquée.

Le mécanisme d'action, les propriétés pharmacocinétiques et les effets indésirables de chaque immunosuppresseur sont détaillées dans le tableau I.

Les propriétés pharmacocinétiques et les effets indésirables des traitements d'entretien :

Tableau I : Les propriétés pharmacocinétiques et les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs

	Ciclosporine	Tacrolimus	Glucocorticoïdes	Inhibiteurs de mTOR	
				Everolimus	Sirolimus
Mécanisme d'action	Inhibe la déphosphorylation NFAT Inhibiteur IL2	Bloque la prolifération lymphocytes T, T dépendante des Ly B et IL2, IL3	Inhibition du premier signal Bloque la translocation par fixation au récepteur GRE	Liaison à la protéine FKBP12 inhibant activité mTOR	Inhibe l'activation des cellules T
Absorption	Pic concentrations sanguines atteint en 1 à 2 heures Biodisponibilité orale : 20 à 50% Influence par prise concomitante avec l'alimentation est négligeable	Pic concentrations sanguines atteint en 1 à 3 heures Biodisponibilité orale : 20 et 25% Taux absorption diminué avec l'alimentation dont les repas riches en graisses	Pic concentrations sanguines atteint en 1h30 à 2h15 Biodisponibilité orale : 82 à 89%	Concentrations maximales atteintes en 1 à 2h Biodisponibilité de 90% Soit toujours pendant/soit toujours en dehors des repas	Pic concentrations atteint en 1h chez sujet sain et en 2h patients avec allogreffe rénale stable avec doses répétées Biodisponibilité systémique avec la ciclosporine 14%
Distribution	Grande distribution dans l'espace extravasculaire, avec une majorité dans les hématies Liaison aux protéines plasmatiques : 90% , dont lipoprotéines +++	Forte fixation aux protéines plasmatiques >98,8% dont l'albumine sérique et α-1-glycoprotéine acide	Forte fixation aux protéines plasmatiques 77%	Liaison aux protéines plasmatiques 74%	/
Métabolisation	Hépatique, via le cytochrome P450 3A4 et 3A5 (substrat)	Substrat des CYP3A4 Inhibiteur CYP1A2, CYP3A4 et CYP3A5	Substrat des CYP3A4, glycoprotéine P et protéines de transport famille ABC	Substrat CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 et glycoprotéine-P	Substrat CYP3A4, CYP3A5 et glycoprotéine-P
Élimination	Biliaire	Fécès	/	Fécès à 80% Urines à 5%	Fécès majoritairement Urines 2,2%

Les effets indésirables fréquents ou graves	Communs, fréquents :	Communs, fréquents :	Nombreux et proportionnels dans le temps :	Tous types d'infections :	Les plus fréquents :
	<p>Leucopénie Hyperlipidémie</p> <p>Céphalées, tremblements, convulsions, hypertension artérielle (HTA)</p> <p>Nausées, vomissements, diarrhées</p> <p>Dysfonctionnement rénal, asthénie, hirsutisme, etc.</p>	<p>Hyperglycémie, diabète sucré</p> <p>Insomnies, céphalées, tremblements</p> <p>Troubles oculaires</p> <p>Tachycardie, HTA</p> <p>Cholestase, ictère, hépatite, anomalie de la fonction rénale, etc.</p>	<p>Ostéoporose, ostéonécrose, fonte musculaire</p> <p>Diabète induit, dyslipidémies, HTA</p> <p>Ulcères, hémorragies digestives</p> <p>Cataractes, ulcères cornéens, etc.</p>	<p>Sepsis, tumeurs malignes et cutanées</p> <p>Leucopénie/anémie/Thrombocytopénie</p> <p>Hyperlipidémie, diabète sucré, hypertension</p> <p>Insomnie, anxiété, céphalées,</p> <p>Affections gastro-intestinales</p>	<p>Thrombocytopénie, anémie</p> <p>Fièvre, infection du tractus urinaire</p> <p>Céphalées, Hypertension, hypokaliémie, hyperglycémie, hyperlipidémie</p> <p>Douleur abdominale, œdème périphérique</p> <p>Arthralgie, douleur, acné</p> <p>Diarrhée, constipation, nausée, hypercréatinémie, etc.</p>
	Graves :	Graves :	/	/	Graves :
	<p>Néphrotoxicité aiguë et chronique</p>	<p>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC, des néphropathies à virus bacille de Koch (BK)</p> <p>Émergence tumeurs bénignes, malignes ou des cancers cutanés</p>			<p>LEMP</p> <p>Hépatotoxicité</p> <p>Bronchiolites oblitérantes et fibroses pulmonaires</p>

	Azathioprine	Mycophénolate mofétil	Mycophénolate sodique	Bélatcept
Mécanisme d'action	Inhibe la biosynthèse de nucléotides entrant dans la constitution des acides nucléiques	Inhibiteur de la synthèse des nucléotides à base guanine	Inhibiteur de la synthèse des nucléotides à base guanine	Protéine de fusion ciblant les CD80/CD86
Absorption	Pic concentration sanguine atteint en 1 à 2 heures Demi-vie plasmatique 3 à 5 heures	Biodisponibilité orale : 94% L'alimentation n'a aucun effet sur l'absorption mais la Cmax du MPA a été réduite de 40% en présence d'aliments	Absorption digestive : 93% Pic concentration maximale en 1h30- 2heures Biodisponibilité : 72% La prise de nourriture est possible	Concentration sérique atteint l'état d'équilibre : <ul style="list-style-type: none"> • A la 8^{ème} semaine phase initiale post-transplantation • Avant la fin du mois n°6 lors de la phase de maintenance
Distribution	Liaison aux protéines plasmatiques : 30% 12,5% passent dans le liquide céphalo-rachidien	Liaison aux protéines plasmatiques : 97% à l'albumine plasmatique	Liaison aux protéines plasmatiques : MPA 97% Glucuronide de MPA (MPAG) 82%	/
Métabolisation	/	<u>Substrat</u> UGT1A8/9	/	/
Élimination	50% dans les urines 12% dans les fèces	Urines majoritairement Élimination dépendante des transporteurs MPA <u>substrat</u> : MRP2 et AOTP1/3 <u>Inhibiteur</u> : MRP2/4	Urines sous forme de MPAG	/

Les effets indésirables fréquents ou graves	<p>Très fréquents/fréquents :</p> <p>Infections virales/bactériennes/fongiques Cancer de la vulve Dysfonction moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie</p> <p>Nausées, vomissements</p> <p>Anorexie, pancréatite, affections hépatobiliaires</p>	<p>Fréquents :</p> <p>Hépatite</p> <p>Hyper bilirubinémie, augmentation phosphatase alcalines/lactate déshydrogénase, etc.</p> <p>Acné, alopecie, rash, arthralgie/faiblesse musculaire</p> <p>Dysfonction rénale, asthénie</p> <p>Œdème, fièvre, frissons, etc.</p>	<p>Fréquents :</p> <p>Infections virales/bactériennes/fongiques Pneumonie, toux, dyspnée</p> <p>Leucopénie, anémie, thrombocytopénie</p> <p>Hypocalcémie, hypo/hyperkaliémie, hyperuricémie</p> <p>Anxiété, étourdissements, céphalées</p> <p>Hypertension, hypotension</p> <p>Diarrhées, constipation, nausées, vomissements, etc.</p> <p>Acné, prurit</p> <p>Arthralgie, myalgie</p> <p>Asthénie, fatigue</p>	<p>Très fréquents/fréquents :</p> <p>Infections voies urinaires/aériennes/CMV/BK Septicémie, zona, herpès, candidoses buccales Carcinome spinocellulaire/basocellulaire</p> <p>Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, leucocytose, lymphopénie</p> <p>Hypo/hyperkaliémie, hyperglycémie, hypocalcémie, dyslipidémies, diabète sucré, déshydratation, syndrome cushingoïde Insomnie, anxiété, dépression</p> <p>Céphalées, tremblements, paresthésies, vertiges, acouphènes, neuropathies périphériques, fièvre</p> <p>Cataracte, troubles de la vision Tachycardie, bradycardie, hyper/hypotension, etc.</p> <p>Dyspnée, toux, œdème pulmonaire, épistaxis</p> <p>Diarrhées, vomissements, etc.</p> <p>Acné, prurit, alopecie, etc.</p> <p>Arthralgie, dysurie, hématurie, nécrose tubulaire rénale</p>
	<p>Graves :</p> <p>Varicelles graves et atypiques, zona</p> <p>Colites, diverticulites, perforation de l'intestin</p> <p>Maladie hépatique veino-occlusive rare</p>	<p>Graves :</p> <p>Septicémie, péritonite, méningite, endocardite, tuberculose, infections à mycobactéries atypiques Néphropathie à virus BK et LEMP</p>	<p>Graves :</p> <p>LEMP Néphropathie associée au virus BK Méningite, endocardite infectieuse, tuberculose, infections à mycobactéries atypiques</p>	<p>Graves :</p> <p>Réactions anaphylactiques Tuberculose, cytomégalovirus, zona, autres infections par herpès virus LEMP</p>

Partie C. Mise en place d'un outil pour la recherche d'interactions entre les traitements conventionnels et les traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Les interactions pharmacocinétiques sont nombreuses avec les médicaments à marge thérapeutique étroite et doivent être prise en compte.

Cet outil montre les interactions possibles entre les médicaments d'entretien et les autres médicaments. Les interactions pharmacocinétiques étudiées sont celles de la partie distribution, métabolisation et élimination. La pharmacocinétique comporte quatre grandes étapes : absorption, distribution, métabolisation et élimination.

Néanmoins, le choix s'est porté sur trois étapes en particulier : étape de la **distribution** avec la liaison aux protéines plasmatiques, l'étape de la **métabolisation** et l'étape de **l'élimination** avec les transporteurs. Éléments cruciaux du fait de la gravité engendrée lors d'un problème de pharmacocinétique entre deux molécules, pouvant inclure un surdosage, un sous-dosage ou un déplacement par liaisons aux protéines plasmatiques.

Les substances inductrices dites le plus souvent, inducteur enzymatique, vont accélérer le métabolisme des médicaments. En revanche, les substances inhibitrices, inhibiteur enzymatique, vont inhiber le métabolisme de certains médicaments (49).

Les risques sont soit une augmentation de l'activité de l'immunosuppresseurs et une potentialisation des effets indésirables ainsi que sa toxicité soit une diminution de l'activité et un risque de non-efficacité.

1 Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail est de construire un outil d'aide à la recherche rapide d'interactions médicamenteuses, de type pharmacocinétiques, entre les différents traitements des patients greffés rénaux : les traitements conventionnels et des comorbidités et les traitements spécifiques de la prise en charge post-greffe.

La création du tableau permettra de détecter rapidement des médicaments interagissant mais également d'orienter vers un autre traitement moins à risque d'interaction.

Cet outil pourra servir aux pharmaciens d'officine ou hospitalier et également aux prescripteurs lors de l'instauration d'un nouveau traitement chez un patient transplanté rénal.

2 Matériel et méthode

L'étude s'est déroulée en trois parties :

- La première partie consistait à identifier les traitements couramment utilisés dans la prise en charge des patients dans le service de néphrologie.
- La deuxième partie consistait à identifier les paramètres pharmacocinétiques de ces traitements par une méthode de revue systématique de la littérature (méthode PRISMA).
- Ce qui a permis d'établir un tableau de croisement d'interactions entre les différents traitements utilisés dans le service de néphrologie et les traitements immunosuppresseurs.

L'identification des traitements a reposé sur un recueil rétrospectif des prescriptions d'hospitalisation effectuées dans le service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, entre la période du 1^{er} janvier 2022 au 31 mars 2022.

Les médicaments conventionnels sélectionnés sont ceux qui ont eu au moins 40 occurrences de prescriptions durant cette période.

Ils ont été regroupés selon leurs propriétés pharmaco-thérapeutiques.

La deuxième partie concernait les paramètres pharmacocinétiques de tous ces traitements.

Il s'agit d'une recherche bibliographique selon la méthode PRISMA, *Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (50).

La sélection, l'éligibilité et l'inclusion des articles dépendent des critères d'inclusion et d'exclusion fixés *a priori* indiqués ci-après.

Pour chaque spécialité retrouvée en partie 1 et les traitements immunosuppresseurs, les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été recherchés :

- Le métabolisme par les cytochromes P450 (CYP) dont la recherche des différents termes : substrat, inducteur et inhibiteur, ainsi que leur puissance (mineure ou majeure).
- Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT).
- Sulfotransférases (SULT).

- Les transporteurs glycoprotéines-P (P-gp).
- Multi-drug resistance related protein (MRP).
- Breast cancer resistance protein (BRCP).
- Organic-anion-transporting polypeptide (OATP).
- La liaison aux protéines plasmatiques.

La notion de *in vivo* ou *in vitro* a été également relevée.

Les outils utilisés pour la revue de la littérature sont : les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, Pubmed, Micromedex®, DDI Predictor®. Les publications ont été sélectionnées sans restriction chronologique (date limite février 2023).

Les termes de recherche étaient « nom de la molécule » (dénominations anglaises et françaises ont toutes deux été utilisées) ET « *metabolism* » OU « *cytochrom* » OU « *transporter* » OU « *CYP* » OU « *UGT* » OU « *P-gP* » OU « *glycoprotein* » OU « *BCRP* » OU « *MRP* » OU « *OATP* » OU « *transporter* ».

La sélection des revues et articles s'est effectuée sur les publications en anglais et français uniquement. Les articles ont été sélectionnés en fonction du titre et du contenu du résumé. Des recherches plus approfondies ont eu lieu lors d'une incohérence entre deux articles scientifiques.

La troisième partie correspond à la création du tableau de synthèse double-entrées. En abscisse se trouvent les traitements immunosuppresseurs et en ordonnée, les traitements habituels ou conventionnels recueillis en première partie.

Un code couleur incluant trois types d'interactions médicamenteuses a été mis en place selon le risque d'interaction prouvé par la littérature ou non :

- **Vert : aucune interaction** retrouvée entre chaque molécule lors de la recherche systématique et après analyse.
- **Orange : risque identifié par le pharmacien suite à l'analyse plus fine de la littérature.** Aucune source ne retrouve une interaction entre les deux molécules mais après analyse des paramètres pharmacocinétiques, un risque est identifié par l'utilisation commune de certains paramètres (cytochromes, transporteurs etc.) et par le type d'interaction (inhibition, substrat ou induction).
- **Rouge : interactions médicamenteuses prouvées par la littérature :** Au moins une source scientifique décrit l'interaction entre les 2 molécules.

- **Bleu hachuré : autres types d'interaction** : Lors la recherche scientifiques et l'analyse des interactions, nous avons pu retrouver d'autres types d'interactions, comme des interactions pharmacodynamiques. Afin de ne pas biaiser le lecteur dans la sécurité d'utilisation de l'outil, ces interactions retrouvées ont été incluent.



Figure 8 : Légende des interactions médicamenteuses

3 Résultats

3.1 Recueil des traitements couramment utilisés dans le service de néphrologie

Au total, 2533 lignes de prescriptions ont été analysées du 01/01/2023 au 31/03/2023 et un total de 111 médicaments ont été sélectionnés, correspondant à 19 classes de médicaments.

Les différentes classes regroupent les médicaments ci-dessous :

- **Anti-infectieux** : amoxicilline/ac.clavulanique, amoxicilline, amphotericine B, atovaquone, cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacine, clindamycine, daptomycine, doxycycline, levofloxacine, metronidazole, oseltamivir, piperacilline/tazobactam, rifampicine, sulfamethoxazole/trimethoprim, valaciclovir, valganciclovir, voriconazole
- **Antidiabétiques** : dapaglifozine, empaglifozine, ezetimibe, insuline, metformine, repaglinide, vildagliptine.
- **Hypocholestérolémiant** : atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine.
- **Inhibiteurs de la pompe à protons** : lansoprazole, pantoprazole.
- **Antémétiques / anti-diarrhéiques / laxatifs/antispasmodique** : diosmectine, lactulose, loperamide, macrogol, métoclopramide, monmectine, pgloroglucinol, racécadotril.

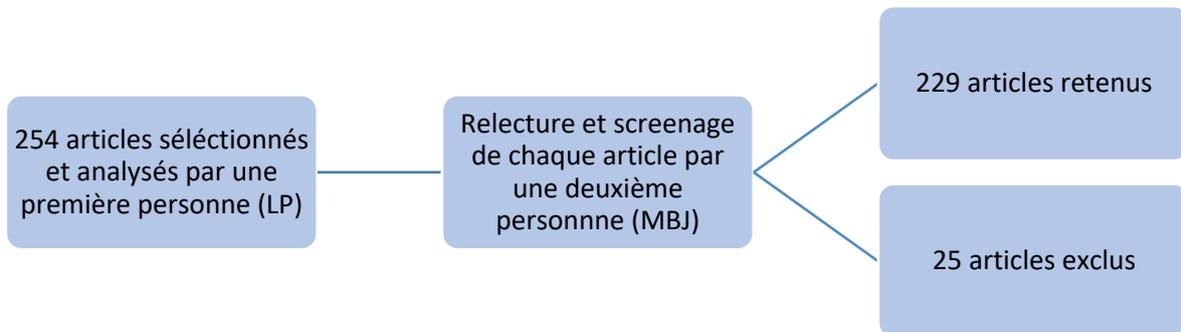
- **Inhibiteurs calciques / inhibiteurs de l'enzyme de conversion / Sartans** : amlodipine, candésartan, lercanidipine, nicardipine, périndopril, ramipril, rilmenidine, urapidil, valsartan.
- **Bétabloquants** : acebutolol, bisoprolol.
- **Diurétiques/ autres** : amiodarone, furosémide, hydrochlorothiazide, spironolactone.
- **Anticoagulants** : apixaban, exanoparine sodique, fluindione, heparine sodique/calciq, rivaroxaban, warfarine.
- **Antiagrégants plaquettaires** : acide acétylsalicylique, clopidogrel, ticagrelor.
- **Agents stimulants de l'érythropoïèse** : époiétine alpha, roxadustat.
- **Système respiratoire** : ipratropium, sulbutamol.
- **Hypertrophie bénigne de la prostate** : finastéride, tamsulosine, tropsium chlorure.
- **Syndrome antidépressif** : alprazolam, cyamémazine, mianserine, mirtazapine, oxazepam, paroxétine, prégabaline.
- **Autres médicaments du système nerveux central** : buprénorphine, carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, valproate de sodium, valpromide, zolpidem, zopiclone.
- **Antalgiques** : codéine, fentanyl, morphine, oxycodone, paracetamol, tramadol.
- **Hormones systémiques** : cinacalcet, levothyroxine.
- **Médicament contre la crise de goutte** : allopurinol, colchicine, fébuxostat.

- **Autres médicaments** : acide folique, bicarbonate sodium, calcium carbonate, carbonate sévélamer, cétirizine, natriumthiosulfate, polystyrène sulfonate de sodium, potassium chlorure, pyridoxine.

Auxquels s'ajoutent les traitements **immunosuppresseurs** : azathioprine, basilixizumab, belatacept, ciclosporine, évérolimus, méthylprednisolone, immunoglobuline de lapin anti-lymphocytes T humain, mycophenolate, prédnisone, sirolimus, tacrolimus.

3.2 Revue de la littérature sur les paramètres pharmacocinétiques des traitements

Au total :



(51- 279)

Les détails des paramètres pharmacocinétiques de chaque molécule ainsi que les références bibliographiques associées sont disponibles dans l'annexe 2.

Le tableau III regroupe les médicaments étudiés dans notre étude.

3.3 Tableau double-entrée

Le tableau double-entrées contient en abscisse, 11 médicaments immunosuppresseurs et, en ordonnée, les 111 médicaments conventionnels.

Il centralise au total 291 interactions dont :

- 55 interactions sont retrouvées dans la littérature.
- 236 interactions sont identifiées suite à l'analyse plus fine de la littérature.

Nous pouvons remarquer qu'un ensemble de molécules, dont la plupart des immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, évérolimus, méthylprednisolone, mycophénolate, prednisone, sirolimus et tacrolimus), sont impliquées dans des interactions médicamenteuses. En ce qui concerne les classes thérapeutiques étudiées, au moins une molécule pouvant induire une interaction possible est remarquée, à l'exception de la dernière classe « autres » qui ne possède aucune donnée pharmacocinétique notable (CYP, UGT, SULT, P-gp, OAT, OATP et liaison aux protéines plasmatiques).

Les résultats sont détaillés par grande classe pharmacothérapeutique (tableaux II à XX).

3.3.1 Les anti-infectieux

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux figurent dans le tableau II. Le principal anti infectieux pourvoyeur d'interaction est la rifampicine, bien connue par son induction du CYP3A4 (59,90-92). Le risque d'interaction est majeur avec la ciclosporine, le mycophénolate, la méthylprednisolone, la prednisone, le sirolimus et le tacrolimus.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 dans la majorité, à l'exception du mycophénolate qui repose sur la liaison aux protéines plasmatiques.

Le voriconazole, antifongique azolé, est également pourvoyeur d'interactions par l'inhibition du CYP3A4 (51,100-102). Il peut interagir fortement avec le tacrolimus, le sirolimus, la méthylprednisolone, l'évérolimus et la ciclosporine. D'après l'analyse de la littérature, le voriconazole a un risque d'interaction avec la prednisone par le mécanisme d'inhibition du CYP3A4 (51).

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu) sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Comme par exemple, une augmentation significative de la néphrotoxicité lors de l'association tacrolimus/amphotéricine B ou tacrolimus/valganciclovir, retrouvée par la littérature (282).

Tableau II : Analyse des interactions entre les anti-infectieux et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CYCLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
ANTIINFECTIEUX											
AMOXICILLINE/AC. CLAVULANIQUE											
AMOXICILLINE											
AMPHOTHERICINE B											
ATOVAQUONE											
CEFOTAXIME											
CEFTAZIDIME											
CEFTRIAXONE											
CIPROFLOXACINE											
CLINDAMYCINE											
DAPTOMYCINE											
DOXYXYCLINE											
LEVOFLOXACINE											
METRONIDAZOLE											
OSELTAMIVIR											
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM											
RIFAMPICINE											
SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIME											
VALACICLOVIR											
VALGANCICLOVIR											
VORICONAZOLE											

3.3.2 Les antidiabétiques

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les antidiabétiques figurent dans le tableau III.

Les principaux antidiabétiques pourvoyeurs d'interaction sont l'ezetimibe, substrat OATP1B1 et P-gp (108,109) et le répaglinide, substrat CYP3A4 (113-116).

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir les UGT et les transporteurs OATP dans la majorité des cas.

Par exemple, le mycophenolate et la dapaglifozine sont des substrats UGT1A9 (51,65,66,103,104) donc il existe un risque de compétition entre les deux substrats.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu) sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables, retrouvée seulement pour la vildagliptine avec l'évérolimus et sirolimus provoquant un risque élevé d'angio-œdème (282).

Tableau III : Analyse des interactions entre les antidiabétiques et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
ANTI-DIABÉTIQUES											
DAPAGLIFOZINE											
EMPAGLIFOZINE											
EZETIMIBE											
INSULINE											
METFORMINE											
REPAGLINIDE											
VILDAGLIPTINE											

3.3.3 Les traitements hypocholestérolémiants

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les traitements hypocholestérolémiants figurent dans le tableau IV.

Le principal immunosuppresseur pourvoyeur d'interaction est la ciclosporine avec l'ensemble des hypocholestérolémiants, par son induction du CYP3A4 (53-57) et donc une augmentation des toxicités des statines.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 et les transporteurs OAPT et P-gp dans la majorité. Par exemple, l'évérolimus (51,62,63) et l'atorvastatine sont des substrats CYP3A4 (51,59,79,120) donc il existe un risque de compétition entre les deux substrats.

Aucune interaction d'ordre pharmacodynamique n'est retrouvée (en bleu) (51) (282).

Tableau IV : Analyse des interactions entre les hypocholestérolémiants et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
HYPOCHOLESTÉROLÉMIANTS											
ATORVASTINE											
FLUVASTATINE											
PRAVASTATINE											
ROSUVASTATINE											
SIMVASTATINE											

3.3.4 Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les inhibiteurs de la pompe à protons figurent dans le tableau V.

Le seul inhibiteur de la pompe à proton pourvoyeur d'interaction est le lansoprazole, substrat du CYP3A4 (51,59,137).

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 dans la majorité. Par exemple, la ciclosporine est substrat et inhibiteur CYP3A4 (53-54) et le lansoprazole, lui substrat CYP3A4, donc il existe un risque de compétition entre les deux substrats et une élévation du taux de ciclosporine par l'inhibition du CYP3A4 donc une toxicité.

Les interactions d'ordre pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), impactent l'absorption du mycophénolate par le mécanisme des inhibiteurs de la pompe à protons (282).

Tableau V : Analyse des interactions entre les inhibiteurs de la pompe à protons et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CYCLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS											
LANSOPRAZOLE											
PANTOPRAZOLE											

3.3.5 Les traitements antiémétiques, anti-diarrhéiques, les laxatifs et les antispasmodiques

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les traitements utilisés dans le système digestif figurent dans le tableau VI.

Le seul pourvoyeur d'interaction est le métoclopramide, par une augmentation du taux de tacrolimus dans l'organisme, via l'inhibition du CYP3A4 (51,59,60,147).

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 dans la majorité. Par exemple, le tacrolimus est substrat et inhibiteur CYP3A4 (51,59,60) et le lopéramide est substrat CYP3A4 (51,142,143,151) donc une augmentation des concentrations en lopéramide est possible, avec un risque de toxicité majoré.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Comme par exemple, une dysfonction rénale lors de l'association ciclosporine métoclopramide ou une toxicité hématologique avec le sirolimus, retrouvée par la littérature (282).

Tableau VI : Analyse des interactions entre les médicaments de la sphère digestive et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
ANTI ÉMÉTIQUES/ANTI DIARRHÉIQUES/ LAXATIFS/ ANTISPASMODIQUES											
DIOSMECTITE											
LACTULOSE											
LOPERAMIDE											
MACORGOL											
MÉTOCLOPRAMIDE											
MONMECTITE											
PHLOROGLUCINOL											
RACÉCADOTRIL											

3.3.6 Les inhibiteurs calciques, inhibiteurs enzyme de conversion et les sartans

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs calciques, les sartans figurent dans le tableau VII.

Le principal pourvoyeur d'interactions est la nicardipine, par son inhibition du CYP3A4 (60) (152,154). Le risque d'interaction est majeur avec la ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 et la liaison aux protéines plasmatiques dans la majorité.

L'amlodipine, inhibiteur calcique, est également pourvoyeur d'interaction par la métabolisation du CYP3A4 (51,59,60,149). Il peut interagir fortement avec le tacrolimus, sirolimus, methylprednisolone, évérolimus et ciclosporine. D'après l'analyse de la littérature, l'amlodipine a un risque d'interaction avec l'évérolimus par le mécanisme pharmacocinétique : substrat CYP3A4 (51,62,63). Avec un risque de compétition entre les deux substrats.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Comme par exemple, une augmentation du risque d'angio-oedème lors de l'association sirolimus/ramipril ou encore d'une myélosuppression lors de l'association entre azathioprine/ramipril ou perindopril, retrouvée par la littérature (282).

Tableau VII : Analyse des interactions entre les inhibiteurs calciques/ inhibiteurs de conversion/ sartans et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
INHIBITEURS CALCIFIQUES/ INHIBITEURS ENZYME DE CONVERSION/ SARTANS											
AMLODIPINE											
CANDESARTAN											
LERCANIDIPINE											
NICARDIPINE											
PERINDOPRIL											
RAMIPRIL											
RILMENIDINE											
URAPIDIL											
VALSARTAN											

3.3.7 Les bêtabloquants et amiodarone

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les bêtabloquants et l'amiodarone figurent dans le tableau VIII.

Aucun bêtabloquant n'est pourvoyeur d'interaction selon la littérature.

Le seul pourvoyeur d'interactions est l'amiodarone, bien connue pour être substrat du CYP3A4 important (51,59,160). Le risque d'interaction est majeur avec la ciclosporine, la prednisone, le sirolimus et le tacrolimus.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) font intervenir le cytochrome CYP3A4 en majorité. Par exemple, le bisoprolol (59,157) et le sirolimus sont des substrats CYP3A4 (51,59,60,70) donc il existe un risque de compétition entre les deux substrats.

Aucune interaction pharmacodynamique n'est retrouvée (en bleu) (51) (282).

Tableau VIII : Analyse des interactions entre les bêtabloquants, amiodarone et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
BÉTABLOQUANTS ET AMIODARONE											
ACEBUTOLOL											
AMIODARONE											
BISOPROLOL											

3.3.8 Les diurétiques

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les diurétiques figurent dans le tableau IX. Aucun n'est pourvoyeur d'interaction selon la littérature.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Une hyperkaliémie est relevée lors de l'association entre spironolactone avec la ciclosporine et le tacrolimus. L'association entre le furosémide et la ciclosporine peut augmenter le risque de crise de goutte (282).

Tableau IX : Analyse des interactions entre les diurétiques et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CYCLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
DIURÉTIQUES											
FUROSÉMIDE											
HYDROCHLOROTHIAZIDE											
SPIRONOLACTONE											

3.3.9 Les anticoagulants

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les anticoagulants figurent dans le tableau X. Le principal immunosuppresseur pourvoyeur d'interaction est la ciclosporine, connue par son induction du CYP3A4 (53-57). Le risque d'interaction est majeur avec l'apixaban et le rivaroxaban.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 et le transporteur P-gp dans la majorité. La warfarine, anticoagulant, est également pourvoyeur d'interaction via le déplacement par la liaison aux protéines plasmatiques (51). Il peut interagir fortement avec l'azathioprine (51). Cela produirait une augmentation de la warfarine ou de l'azathioprine dans le sang avec un risque de toxicité.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Comme par exemple, un risque accru d'hémorragie intestinale lors de l'association méthylprednisolone ou prednisone (en prise oral pour les deux) avec apixaban, retrouvée par la littérature (282).

Tableau X : Analyse des interactions entre les anticoagulants et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
ANTICOAGULANTS											
APIXABAN											
ENOXAPARINE SODIQUE											
FLUINDIONE											
HEPARINE SODIQUE											
HEPARINE CALCIQUE											
RIVAROXABAN											
WARFARINE											

3.3.10 Les antiagrégants plaquettaires

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les antiagrégants plaquettaires figurent dans le tableau XI.

Le seul antiagrégant plaquettaire pourvoyeur d'interaction est le ticagrelor, connu pour être substrat du CYP3A4 (51,59,183,186) et sa forte liaison aux protéines plasmatiques. Le risque d'interaction est possible avec le sirolimus, lui aussi substrat CYP3A4 (59,60,70) selon la littérature.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 dans la majorité. Par exemple, le ticagrelor et la méthylprednisolone sont des substrats CYP3A4 (51,60,189,190) donc il existe un risque de compétition entre les deux substrats.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Comme pour l'acide acétylsalicylique, une augmentation significative de la néphrotoxicité lors de l'association avec ciclosporine ou encore un risque accru d'ulcère gastro-intestinal et également de saignement lors de l'association la méthylprednisolone ou la prednisone, retrouvée par la littérature (282).

Tableau XI : Analyse des interactions entre les antiagrégants plaquettaires et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES											
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE											
CLOPIDOGREL											
TICAGRELOR											

3.3.11 Les agents stimulants l'érythropoïèse

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les agents stimulants l'érythropoïèse figurent dans le tableau XII.

Aucun n'est pourvoyeur d'interaction selon la littérature.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) font intervenir le cytochrome CYP2C8 pour l'évérolimus et les UGT le mycophénolate. Par exemple, l'évérolimus et le roxadustat sont des substrats CYP2C8 (51,274) donc il existe un risque de compétition entre les deux substrats.

Aucune interaction pharmacodynamique n'est retrouvée (en bleu), selon la littérature (51) (282).

Tableau XII : Analyse des interactions entre les agents stimulants de l'érythropoïèse et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
AGENTS STIMULANTS ÉRYTHROPOÏÈSE											
EPOIÉTINE ALFA											
ROXADUSTAT											

3.3.12 Les médicaments du système respiratoire

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les médicaments du système respiratoire figurent dans le tableau XIII. Aucune interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique n'est ressortie d'après l'analyse et selon la littérature (51) (282).

Tableau XIII : Analyse des interactions entre les médicaments du système respiratoire et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
SYSTÈME RESPIRATOIRE											
IPRATROPIUM											
SALBUTAMOL NEBULISATEUR											

3.3.13 Les médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate figurent dans le tableau XIV.

Aucun n'est pourvoyeur d'interaction selon la littérature.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 dans la majorité. Par exemple, le finastéride (51,59,191) et la prednisone (51) sont des substrats CYP3A donc il existe un risque de compétition entre les deux substrats.

Aucune interaction pharmacodynamique n'est retrouvée (en bleu), selon la littérature (51) (282).

Tableau XIV : Analyse des interactions entre les médicaments pour l'hypertrophie bénigne de la prostate et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE											
FINASTERIDE											
TAMSULOSINE											
TROSPIDIUM CHLORURE											

3.3.14 Les médicaments utilisés dans le syndrome anxiodépressif

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les médicaments utilisés dans le syndrome anxiodépressif figurent dans le tableau XV.

Le seul pourvoyeur d'interaction est l'alprazolam, bien connue par être métabolisé par le CYP3A4 (59,195,196). Le risque d'interaction est majeur avec la ciclosporine.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 dans la majorité. Par exemple, la paroxétine inhibiteur P-gp (210) et le sirolimus substrats P-gp (51) donc il existe un risque de toxicité du sirolimus.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Comme par exemple, un allongement de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires lors de l'association tacrolimus/mirtazapine ou paroxétine, retrouvées par la littérature (282).

Tableau XV : Analyse des interactions entre les médicaments du syndrome anxiodépressifs et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
SYNDROME ANXIODEPRESSIF											
ALPRAZOLAM											
CYAMÉMAZINE											
MIANSERINE											
MIRTAZAPINE											
OXAZEPAM											
PAROXÉTINE											
PREGABALINE											

3.3.15 Les autres médicaments du système nerveux central

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les médicaments du système nerveux central figurent dans le tableau XVI.

Le principal médicament pourvoyeur d'interactions dans cette classe est la carbamazépine, bien connue par son induction du CYP3A4 (59,60,214). Le risque d'interaction est majeur avec la ciclosporine, l'évérolimus, la méthylprednisolone et le tacrolimus.

La buprenorphine, utilisée dans la dépendance aux opioïdes, est également pourvoyeur d'interactions par le métabolisme du CYP3A4 (51,59,211,213). Elle peut interagir fortement avec la ciclosporine et la prednisone.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 dans la majorité, à l'exception du mycophénolate qui repose sur la liaison aux protéines plasmatiques et le métabolisme des UGT. Par exemple, le topiramate inducteur CYP3A4 (216,219,221) et le sirolimus substrat CY3A4 (51), l'association induirait une diminution du taux de sirolimus et donc une efficacité moindre de l'immunosuppresseur.

Les interactions pharmacodynamiques retrouvées (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Ici, l'association entre tacrolimus et buprenorphine a un risque accru d'augmentation de l'intervalle QT (282).

Tableau XVI : Analyse des interactions entre les autres médicaments du système nerveux central et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
AUTRES MÉDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL											
BUPRÉNOPHRINE											
CARBAMAZÉPINE											
GABAPENTINE											
LAMOTRIGINE											
LEVETIRACETAM											
TOPIRAMATE											
VALPROATE DE SODIUM											
VALPROMIDE											
ZOLPIDEM											
ZOPICLONE											

3.3.16 Les antalgiques

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les antalgiques figurent dans le tableau XVII. Le principal immunosuppresseur pourvoyeur d'interactions est la ciclosporine, bien connue par son inhibition du CYP3A4 et de la P-gp. Le risque d'interaction est majeur avec la codéine, le fentanyl, la morphine, l'oxycodone et le tramadol.

La prednisone génère elle aussi, des interactions importantes lors de l'association avec la codéine, le fentanyl, l'oxycodone et le tramadol par le métabolisme du CYP3A4 (51).

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 et UGT2B7 dans la majorité. Par exemple, la morphine et le mycophénolate sont deux substrats UGT2B7 (51,65,69,246,248) donc une compétition est possible avec l'un prenant la place de l'autre sur le récepteur. Aucune interaction pharmacodynamique n'est retrouvée (en bleu) (51) (282).

Tableau XVII : Analyse des interactions entre les antalgiques et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
ANTALGIQUES											
CODÉINE											
FENTANYL											
MORPHINE											
OXYCODONE											
PARACETAMOL											
TRAMADOL											

3.3.17 Les hormones systémiques

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les hormones systémiques figurent dans le tableau XVIII.

Aucun immunosuppresseur n'est pourvoyeur d'interaction selon la littérature.

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour le cinacalcet font intervenir le cytochrome CYP3A4 (51,60,267). Par exemple, l'association avec le tacrolimus inhibiteur CYP3A4 (59,72), va induire une toxicité du tacrolimus avec une augmentation de sa concentration.

Aucune interaction pharmacodynamique n'est retrouvée (en bleu) (51) (282).

Tableau XVIII : Analyse des interactions entre les hormones systémiques et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CYCLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
HORMONES SYSTÉMIQUES											
CINACALCET											
LEVOTHYROXINE											

3.3.18 Les médicaments utilisés dans la crise de goutte

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les médicaments de la crise de goutte figurent dans le tableau XIX.

Le principal médicament de la goutte pourvoyeur d'interactions est la colchicine, bien connue pour être substrat du CYP3A4 (51,272,275) et de la P-gp (59,274,276). Le risque d'interaction est majeur avec la ciclosporine et le tacrolimus. Le febuxostat, médicament hypo-uricémiant, est également pourvoyeur d'interaction par son pourcentage élevé de la liaison aux protéines plasmatiques supérieur à 99%. Il peut interagir fortement avec l'azathioprine (50).

Les interactions retrouvées par analyse de la revue de la littérature (en jaune) pour l'ensemble des molécules font intervenir le cytochrome CYP3A4 et 2C9 dans la majorité. Par exemple, la colchicine et le sirolimus sont substrats P-gp (51) donc une compétition possible entre les deux est prévisible avec une diminution de l'efficacité de l'un par rapport à l'autre.

L'interaction pharmacodynamique retrouvée (en bleu), est une interaction importante à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. L'association entre

azathioprine et allopurinol provoque une augmentation des effets indésirables du type : nausées, vomissements, leucopénie et anémie (282).

Tableau XIX : Analyse des interactions entre les médicaments de la goutte et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
PRISE EN CHARGE CRISE DE GOUTTE											
ALLOPURINOL											
COLCHICINE											
FÉBUXOSTAT											

3.3.19 Les autres médicaments non classés

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux figurent dans le tableau XX. Aucun immunosuppresseur n'est pourvoyeur d'interaction selon la littérature. Et aucune interaction n'est retrouvée par analyse de la revue de la littérature (en jaune).

Pour les interactions pharmacodynamiques (en bleu), sont des interactions importantes à prendre en compte, par le fait d'une augmentation des effets indésirables. Comme par exemple, une diminution de l'absorption lors de l'association ciclosporine ou mycophénolate avec le carbonate de sevelamer, retrouvée par la littérature (51).

Tableau XX : Analyse des interactions entre les médicaments non classés et les immunosuppresseurs

MOLÉCULES	AZATHIOPRINE	BASILIXIZUMAB	BÉLATACEPT	CICLOSPORINE	ÉVÉROLIMUS	IMMUNO-GLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS	MÉTHYL-PREDNISOLONE	MYCOPHÉNOLATE	PRÉDNISONE	SIROLIMUS	TACROLIMUS
AUTRES											
ACIDE FOLIQUE											
BICARBONATE SODIUM											
CALCIUM CARBONATE											
CARBONATE DE SÉVÉLAMER											
CETIRIZINE											
NATRIUMTHIOSULFATE											
POLYSTYRÈNE											
SULFONATE DE SODIUM											
POTASSIUM CHLORURE											
PYRIDOXINE											

De nombreuses interactions sont observables, pouvant faire découler un problème lors de la prise en charge, qui peut être contré à l'aide du tableau double entrée.

Cette étude met en évidence que d'une molécule à l'autre, l'association à son importance. Sachant que la prise en charge post-greffe rénale par le traitement d'entretien est sous forme de bithérapie, trithérapie ou thérapie séquentielle, le croisement de plusieurs molécules peut majorer ses interactions pharmacocinétiques.

4 Discussion

L'objectif de cette thèse est de mettre en place un outil d'aide à la recherche rapide d'interactions médicamenteuses pour la population de patients transplantés rénaux. Le risque d'interactions pour ce type de population est majeur car les traitements utilisés dans le rejet de greffe sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Dans un premier temps, nous avons recueillis les traitements conventionnels couramment utilisés en néphrologie afin de pouvoir réaliser une revue de la littérature sur les données pharmacocinétiques. Toutes les données scientifiques retrouvées, ont pu amener à la réalisation d'un tableau double entrée, permettant l'analyse rapide d'une éventuelle interaction médicamenteuse.

La prise en compte des paramètres pharmacocinétiques est au cœur même de la prise en charge médicamenteuse. La plupart des molécules utilisées dans les traitements entretien post-greffe rénale, ont des paramètres pharmacocinétiques qui peuvent interagir avec les paramètres pharmacocinétiques pouvant entrer en interaction avec des médicaments utilisés dans la prise en charge globale du patient. La prise en charge du rejet de greffe n'est pas le seul problème chez ces patients. De nombreuses comorbidités y sont associées.

D'après notre recueil, presque toutes les classes thérapeutiques ont au moins une molécule potentiellement sujette à une interaction médicamenteuse.

La lecture du tableau double-entrée pourra orienter le pharmacien ou le prescripteur dans les alternatives possibles en minimisant le risque d'interaction pour le patient.

La difficulté de cette étude réside dans l'analyse de la recherche des interactions. Certaines publications remontent une interaction certaine et détaillée entre deux traitements. Alors que pour d'autres, l'interaction est supposée par l'étude approfondie des paramètres pharmacocinétiques entre deux molécules. Afin de distinguer ces deux paramètres, nous avons mis en place un code couleur pour le lecteur (interaction prouvée ou supposée par l'analyse fine des paramètres pharmacocinétiques et un code pour la pharmacodynamie intégrée dans l'outil).

Par exemple, l'interaction est bien retrouvée entre l'acide mycophenolate mofetil et la rifampicine (publication retrouvée et Micromedex®). Alors que pour l'apixaban, substrat du cytochrome P450 3A5 et le tacrolimus, substrat et inhibiteur du cytochrome P450 3A4, aucune

interaction n'est réellement retrouvée dans la littérature (DDi predictor[®], Micromedex[®], ou Vidal[®]) mais le risque est présent par le partage du même cytochrome. La majoration des saignements par exemple, pourrait être supposée.

De plus, nous avons fait le choix d'intégrer les interactions pharmacodynamiques lorsqu'elles étaient retrouvées dans la littérature. Le risque étant présent, nous ne pouvions l'ignorer au risque de biaiser le lecteur en cas d'absence d'interactions pharmacocinétiques alors qu'une interaction pharmacodynamique existe.

Au cours des recherches à partir des articles scientifiques, nous avons pu remarquer que des polymorphismes génétiques pour certains cytochromes peuvent être impliqués dans les interactions. Nous ne sommes pas rentrés dans le détail de cette subtilité. Par exemple, selon une étude portant sur les génotypes CYP3A4/5, le taux sanguin et les doses de cyclosporine, démontre qu'un patient hétérozygote CYP3A4/5 est un critère à prendre en compte, car une différence significative a été montrée entre la première dose et la deuxième dose reçue de cyclosporine. Chez ces patients, une étude pharmaco génotypique pourrait aider à trouver la meilleure dose de cyclosporine à administrer (54).

De même, une association avec le mycophénolate mofétil et les porteurs halotype UFT1A8 H5/H2, induirait une augmentation d'effets indésirables et d'infections (280). Ces polymorphismes UGT peuvent être des facteurs influençant la prise en charge clinique.

Un autre immunosuppresseur étudié a relevé des subtilités. Les patients porteurs du génotype CYP3AP1, fréquemment retrouvé chez les populations afro-américaines et hautement associé à l'activité du CYP3A5. Le génotype CYP3AP1 est à prendre en compte pour déterminer la dose requise en tacrolimus (281). De plus, les patients transplantés rénaux possédant une activité plus importante du CYP3A4*1G et CYP3A5*1 que la normale, augmente la clairance apparente du tacrolimus, donc l'élimination du tacrolimus est plus rapide chez les patients porteurs de ces polymorphismes génétiques (73).

Pour la paroxétine utilisée dans la prise en charge du syndrome antidépresseur, la pharmacocinétique varie si le patient est un métaboliseur lent (208).

Pour l'oxycodone, médicament utilisé dans la prise en charge de la douleur, sa pharmacocinétique est affectée par les interactions médicamenteuses du CYP2D6 et du CYP3A et dépendait du génotype du CYP2D6 (253).

Certaines études, assez complètes, nous ont permis d'écarter une interaction alors qu'elle était supposée. Par exemple pour la lercanidipine : il est indiqué dans le RCP que l'inhibition par la lercanidipine de la biotransformation des médicaments métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6, n'est pas attendue aux doses thérapeutiques (51).

D'autres molécules manquent de détails, comme pour l'urapidil car son métabolisme est encore inconnu selon les recherches scientifiques (51).

Parfois, une divergence est retrouvée entre les référentiels bibliographiques. Par exemple, concernant l'interaction entre amiodarone et prednisone. Selon la littérature de Micromedex[®], une interaction de type contre-indication est recensée, alors que selon le thesaurus national (Vidal[®]) rien ne ressort. En effet, une association prolongée de prednisone avec des médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A peut augmenter ses concentrations plasmatiques (50). Cela renforce la puissance de notre étude sur le fait de se baser sur plusieurs référentiels permet d'obtenir un recueil le plus exhaustif possible.

Conclusion

La transplantation rénale représente une avancée majeure dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Depuis des années, les progrès scientifiques diversifient la prise en charge, qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale.

La prise en charge médicamenteuse post-greffe se fait en deux temps, avec d'une part le traitement inducteur comprenant trois médicaments : Thymoglobuline® ou Grafalon® et *Basiliximab* Simulect®. Puis le traitement d'entretien est introduit avec cinq grandes classes thérapeutiques utilisables : les inhibiteurs de la calcineurine, les glucocorticoïdes, les inhibiteurs de mTOR, les antimétaboliques et les bloqueurs de la co-stimulation. Les stratégies d'immunosuppression visent à utiliser un ou plusieurs immunosuppresseurs pour éviter le rejet du greffon.

Ces traitements antirejet viennent s'ajouter à la prise en charge du patient souvent déjà traité pour d'autres comorbidités. L'association entre toutes ces molécules peut générer des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques.

Cette étude a permis la mise en place d'un outil d'aide à la recherche d'interactions médicamenteuses pour les patients transplantés rénaux. Elle a soulevé un nombre élevé d'interactions potentielles entre les immunosuppresseurs et les traitements des comorbidités.

L'importance de l'analyse pharmacocinétique à une place majeure dans la prise en charge des patients, par la complexité des molécules utilisées et l'importance de leur donner une prise en charge la plus optimale possible.

Cet outil pourra être complété au fur-et-à-mesure du temps en étoffant les traitements conventionnels et lors de l'arrivée de nouveaux traitements immunosuppresseurs.

Bibliographie

1. A D, A D. Permettre la greffe d'organes entre un donneur et un receveur infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/permets-la-greffe-d-organes-entre-un-donneur-et-un-receveur-infectés-par-le](https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/permets-la-greffe-d-organes-entre-un-donneur-et-un-receveur-infectés-par-le-virus-de-l-immunodéficience-humaine-vih)
2. Greffe : un outil pour optimiser l'attribution des greffons lors de la transplantation rénale [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. 2023 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/greffes/attribution-greffon>
3. informations_pour_les_professionnels_de_sante_et_les_equipes_de_soins.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/informations_pour_les_professionnels_de_sante_et_les_equipes_de_soins.pdf
4. rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf
5. Les complications de la greffe à moyen et long terme | La ville du Rein [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <http://villedurein.renallo.com/service-de-transplantation/le-suivi-post-greffe/les-complications-a-moyen-et-long-terme/>
6. BREL Ouliana. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique: ses nouvelles missions [Thèse d'exercice]. [France]: Unversité de Lorraine; 2015.
7. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Greffes et don d'organes [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/greffes-et-don-d-organes>
8. Transplantation rénale : préparation et suivi des patients porteurs d'une greffe de rein | Fiche santé HCL [Internet]. Transplantation rénale : préparation et suivi des patients porteurs d'une greffe de rein. 2022 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/transplantation-renale-preparation-et-suivi-des-patients-porteurs-dune-greffe-de-rein>
9. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
10. Une hausse de 19,3% des greffes d'organes en 2021 grâce à la mobilisation et l'engagement de tous les professionnels de la chaîne du don à la greffe - Agence de la biomédecine [Internet]. 2022 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://presse.agence-biomedecine.fr/une-hausse-de-193-des-greffes-dorganes-en-2021-grace-a-la-mobilisation-et-lengagement-de-tous-les-professionnels-de-la-chaine-du-don-a-la-greffe/>
11. NEPHROLOGIE. 9ème. ellipses; 2020. 432 p.
12. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0289 du 12/12/2021 [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Oz_6gwCGDRebUql-vqlZhMucBpgrpT_3e6KmHkSQ4Zw=
13. DGOS. Les modalités du don d'organes ou de tissus [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-de-sante-vos-droits/respect-de-la-personne-et-vie-privee/article/les-modalites-du-don-d-organes-ou-de-tissus>
14. v25guide-regles-de-repartition.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v25guide-regles-de-repartition.pdf>
15. fiche_pedagogique_greffe.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur:

- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/fiche_pedagogique_greffe.pdf
16. Règles de répartition - Agence de la biomédecine [Internet]. 2022 [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Regles-de-repartition>
 17. DEVAUX S. Physiologie rénale. 2018.
 18. Anatomie du rein - Cancer du rein [Internet]. institut national du cancer. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>
 19. appareil urinaire - LAROUSSE [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_urinaire/16813
 20. Anatomie urinaire [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/anatomie-urinaire.html>
 21. Organes - Les reins - Pendant la transplantation - Transplantation.be [Internet]. 2023 [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.transplantation.be/organes/les-reins/pendant-la-transplantation>
 22. recommandations_atelier_2_cfm_2019.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_atelier_2_cfm_2019.pdf
 23. Référentiel néphrologie. 415 p.
 24. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 févr 2011;7(1):18-26.
 25. Organes - Les reins - Les bases immunologiques de la transplantation rénale - Transplantation.be [Internet]. 2023 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.transplantation.be/organes/les-reins/les-bases-immunologiques-de-la-transplantation-renale>
 26. Kolopp-Sarda MN, Malcus C, Kohler C. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2008;2008(403):23-30.
 27. GODET Y. immunologie 2ème année de Pharmacie. 2018.
 28. Karam G, Maillet F, Braud G, Battisti S, Hétet JF, Glémain P, et al. Complications chirurgicales de la transplantation rénale. *Ann Urol*. 1 déc 2007;41(6):261-75.
 29. Scemla A, Mamzer-Bruneel MF. Infections virales après transplantation rénale. *sept 2012*;5):194-7.
 30. Masson E. Diabète post-transplantation rénale [Internet]. EM-Consulte. 2017 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1123723/diabetes-post-transplantation-renale>
 31. Kastali M, Boulgheraif A, Bezzi L, Benkacimi N, Benrabeh K, Bouharaoua I, et al. Diabète post-transplantation. 2018;14-6.
 32. Zoukal S, Baba A, Ramdani B, Nani S. Le diabète de novo post-transplantation au service de néphrologie de Casablanca - Prévalence et facteurs de risques. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 août 2022;70:S247-8.
 33. WILEY J. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. 9 déc 2014;10-21.
 34. Pol S, Fontaine H, Vallet-Pichard A, Lebray P. 23. Virus de l'hépatite C, dialyse et transplantation rénale. In: 23 Virus de l'hépatite C, dialyse et transplantation rénale [Internet]. EDP Sciences; 2004 [cité 8 févr 2023]. p. 373-86. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-84254-224-5.c026/html>
 35. Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Med*. 13 déc 2020;10(7):2205-15.
 36. Cordier A. Les traitements immunosuppresseurs en post-transplantation rénale. 21 mai 2021;0-95.

37. THYMOGLOBULINE 5 mg/ml pdre p sol p perf [Internet]. VIDAL. 2023 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/thymoglobuline-5-mg-ml-pdre-p-sol-p-perf-16312.html>
38. Masson E. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien [Internet]. EM-Consulte. 2008 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/173167/mecanismes-moleculaires-de-lactivite-des-immunosup>
39. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 déc 2011;7(7):566-81.
40. SIMULECT 10 mg pdre/solv p sol inj perfusion [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/simulect-10-mg-pdre-solv-p-sol-inj-perfusion-20696.html>
41. [simulect-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simulect-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simulect-epar-product-information_fr.pdf
42. Résumé des caractéristiques du produit - PROGRAF - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61217812&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
43. PRISE EN CHARGE DU PATIENT TRANSPLANTÉ D'ORGANE [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732678/document>
44. rapamune-RCP [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_fr.pdf
45. Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63479140&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
46. CELLCEPT - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62173094>
47. Résumé des caractéristiques du produit - MYFORTIC - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67858369&typedoc=R>
48. nulojix-ema europa [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulojix-epar-product-information_fr.pdf
49. 2016-jni-sympo-msd-vhc-interactions-medicamenteuses-breilh.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2016/sympo/2016-jni-sympo-msd-vhc-interactions-medicamenteuses-breilh.pdf>
50. Mateo S. Procédure pour conduire avec succès une revue de littérature selon la méthode PRISMA. *Kinésithérapie Rev*. 1 oct 2020;20(226):29-37.
51. VIDAL, la base de référence sur les médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
52. Shitara Y, Nagamatsu Y, Wada S, Sugiyama Y, Horie T. Long-lasting inhibition of the transporter-mediated hepatic uptake of sulfobromophthalein by cyclosporin a in rats. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. juin 2009;37(6):1172-8.

53. Wu Q, Kuca K. Metabolic Pathway of Cyclosporine A and Its Correlation with Nephrotoxicity. *Curr Drug Metab.* 2019;20(2):84-90.
54. El-Shair S, Al Shhab M, Zayed K, Alsmady M, Zihlif M. Association Between CYP3A4 and CYP3A5 Genotypes and Cyclosporine's Blood Levels and Doses among Jordanian Kidney Transplanted Patients. 2019;20(8):682-94.
55. Kelly PA, Wang H, Napoli KL, Kahan BD, Strobel HW. Metabolism of cyclosporine by cytochromes P450 3A9 and 3A4. 1 déc 1999;24(4):321-8.
56. Amundsen R, Åsberg A, Ohm IK, Christensen H. Cyclosporine A- and tacrolimus-mediated inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 in vitro. *avr* 2012;40(4):655-61.
57. Brings A, Lehmann ML, Foerster KI, Burhenne J, Weiss J, Haefeli WE, et al. Perpetrator effects of ciclosporin (P-glycoprotein inhibitor) and its combination with fluconazole (CYP3A inhibitor) on the pharmacokinetics of rivaroxaban in healthy volunteers. *juill* 2019;85(7):1528-37.
58. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* juin 1993;24(6):472-95.
59. a5_cytochromes_6_2.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
60. CYP Contribution Tables - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/tools/cyp-contribution>
61. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):83-95.
62. Moes DJAR, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *oct* 2015;20(10):1243-9.
63. Tang SC, Sparidans RW, Cheung KL, Fukami T, Durmus S, Wagenaar E, et al. P-glycoprotein, CYP3A, and plasma carboxylesterase determine brain and blood disposition of the mTOR Inhibitor everolimus (Afinitor) in mice. 15 juin 2014;20(12):3133-45.
64. Kuhn B, Jacobsen W, Uwe C, Benet LZ, Kollman PA. Metabolism of Sirolimus and Its Derivative Everolimus by Cytochrome P450 3A4: Insights from Docking, Molecular Dynamics, and Quantum Chemical Calculations | *Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jm010079y?casa_token=HYz8QTWkxXEAAAAA%3AbFSS55Hj1oiIqXxm3jLduVH-QSpF_sTutKcdMVywbVqJ-DDHPQ2obICgew6luDpbZ4HgQCN9s1FciFmw
65. Betonico G, Abbud-Filho M, Goloni-Bertollo E, Pavarino É. Pharmacogenetics of mycophenolate mofetil: A promising different approach to tailoring immunosuppression? 1 *juill* 2008;21:503-9.
66. Johnson LA, Oetting WS, Basu S, Prausa S, Matas A, Jacobson PA. Pharmacogenetic effect of the UGT polymorphisms on mycophenolate is modified by calcineurin inhibitors. 1 *nov* 2008;64(11):1047-56.
67. Betônico GN, Abbud-Filho M, Goloni-Bertollo EM, Alvarenga MPS, Guillemette C, Villeneuve L, et al. Influence of UDP-Glucuronosyltransferase Polymorphisms on Mycophenolate Mofetil-Induced Side Effects in Kidney Transplant Patients. 1 *avr* 2008;40(3):708-10.
68. Barraclough KA, Lee KJ, Staatz CE. Pharmacogenetic influences on mycophenolate therapy. *mars* 2010;11(3):369-90.
69. Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, Le Meur Y, Marquet P. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. *janv* 2005;33(1):139-46.
70. Paine MF, Leung LY, Watkins PB. New insights into drug absorption: studies with

- sirolimus. *Ther Drug Monit.* oct 2004;26(5):463-7.
71. Campagne O, Mager DE, Tornatore KM. Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Transplant Recipients: What Did We Learn About Sources of Interindividual Variabilities? *J Clin Pharmacol.* mars 2019;59(3):309-25.
 72. Lecointre K, Furlan V, Taburet AM. In vitro effects of tacrolimus on human cytochrome P450. 2002;16(6):455-60.
 73. Zuo X cong, Ng CM, Barrett JS, Luo A jing, Zhang B kui, Deng C hui, et al. Effects of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in Chinese adult renal transplant recipients: a population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenet Genomics.* mai 2013;23(5):251-61.
 74. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. oct 2007;22(5):328-35.
 75. Huang L, Wang J, Yang J, Zhang H, Ni Y, Zhu Z, et al. Impact of CYP3A4/5 and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and response in pediatric primary nephrotic syndrome. oct 2019;20(15):1071-83.
 76. Hannachi I, Chadli Z, Kerkeni E, Kolsi A, Hammouda M, Chaabane A, et al. Influence of CYP3A polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. févr 2021;21(1):69-77.
 77. Beerah M. Clinical pharmacology of atovaquone and proguanil hydrochloride. *J Travel Med.* mai 1999;6 Suppl 1:S13-17.
 78. Rijpma SR, van den Heuvel JJMW, van der Velden M, Sauerwein RW, Russel FGM, Koenderink JB. Atovaquone and quinine anti-malarials inhibit ATP binding cassette transporter activity. *Malar J.* 13 sept 2014;13:359.
 79. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
 80. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2000;56(8):585-9.
 81. Zhang L, Wei M ji, Zhao C yun, Qi H min. Determination of the inhibitory potential of 6 fluoroquinolones on CYP1A2 and CYP2C9 in human liver microsomes. déc 2008;29(12):1507-14.
 82. Armengol Álvarez L, Van de Sijpe G, Desmet S, Metsemakers WJ, Spriet I, Allegaert K, et al. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. mai 2022;11(5):701.
 83. Wynalda MA, Hutzler JM, Koets MD, Podoll T, Wienkers LC. In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. juill 2003;31(7):878-87.
 84. Armengol Álvarez L, Van de Sijpe G, Desmet S, Metsemakers WJ, Spriet I, Allegaert K, et al. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. 21 mai 2022;11(5):701.
 85. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. sept 2006;1(3):323-39.
 86. Zhang L, Wei M ji, Zhao C yun, Qi H min. Determination of the inhibitory potential of 6 fluoroquinolones on CYP1A2 and CYP2C9 in human liver microsomes. déc 2008;29(12):1507-14.
 87. Federico S, Carrano R, Capone D, Gentile A, Palmiero G, Basile V. Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and ciclosporin or tacrolimus in kidney transplant recipients: ciclosporin, tacrolimus and levofloxacin in renal transplantation. 2006;45(2):169-75.
 88. Hersh EV, Moore PA. Three Serious Drug Interactions that Every Dentist Should

Know About. juin 2015;36(6):408-13; quiz 414, 416.

89. Kudo T, Endo Y, Taguchi R, Yatsu M, Ito K. Metronidazole reduces the expression of cytochrome P450 enzymes in HepaRG cells and cryopreserved human hepatocytes. mai 2015;45(5):413-9.

90. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. 2003;42(9):819-50.

91. Qian CQ, Zhao KJ, Chen Y, Liu L, Liu XD. Simultaneously predict pharmacokinetic interaction of rifampicin with oral versus intravenous substrates of cytochrome P450 3A/P-glycoprotein to healthy human using a semi-physiologically based pharmacokinetic model involving both enzyme and transporter turnover. 15 juin 2019;134:194-204.

92. Pan X, Yamazaki S, Neuhoﬀ S, Zhang M, Pilla Reddy V. Unraveling pleiotropic effects of rifampicin by using physiologically based pharmacokinetic modeling: Assessing the induction magnitude of P-glycoprotein-cytochrome P450 3A4 dual substrates. déc 2021;10(12):1485-96.

93. Britz H, Hanke N, Volz AK, Spigset O, Schwab M, Eissing T, et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic Models for CYP1A2 Drug-Drug Interaction Prediction: A Modeling Network of Fluvoxamine, Theophylline, Caffeine, Rifampicin, and Midazolam. mai 2019;8(5):296-307.

94. Elbe A, Foerster KI, Blank A, Rose P, Burhenne J, Haefeli WE, et al. Evaluation of CYP2C19 activity using microdosed oral omeprazole in humans. juin 2022;78(6):975-87.

95. Wen X, Wang JS, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. juin 2002;30(6):631-5.

96. In Vitro Hepatic Oxidative Biotransformation of Trimethoprim | Drug Metabolism & Disposition [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://dmd.aspetjournals.org/content/43/9/1372.short>

97. The CYP2C8 inhibitor trimethoprim increases the plasma concentrations of repaglinide in healthy subjects - Niemi - 2004 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2125.2003.02027.x>

98. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. juill 2017;102(1):45-51.

99. Blanco-Dorado S, Maroñas O, Latorre-Pellicer A, Rodríguez Jato MT, López-Vizcaíno A, Gómez Márquez A, et al. Impact of CYP2C19 Genotype and Drug Interactions on Voriconazole Plasma Concentrations: A Spain Pharmacogenetic-Pharmacokinetic Prospective Multicenter Study. janv 2020;40(1):17-25.

100. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. Clin Ther. 2006;45(7):649-63.

101. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. Clin Ther. mai 2003;25(5):1321-81.

102. Bolcato L, Khouri C, Veringa A, Alffenaar JWC, Yamada T, Naito T, et al. Combined Impact of Inflammation and Pharmacogenomic Variants on Voriconazole Trough Concentrations: A Meta-Analysis of Individual Data. J Clin Med. 13 mai 2021;10(10):2089.

103. Kasichayanula S, Liu X, Griffen SC, Lacreata FP, Boulton DW. Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. Diabetes Obes Metab. mars 2013;15(3):280-3.

104. Naagaard MD, Chang R, Någård M, Tang W, Boulton DW. Common UGT1A9 polymorphisms do not have a clinically meaningful impact on the apparent oral clearance of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. Br J Clin Pharmacol. févr 2022;88(4):1942-6.

105. van der Walt JS, Hong Y, Zhang L, Pfister M, Boulton D, Karlsson M. A Nonlinear Mixed Effects Pharmacokinetic Model for Dapagliflozin and Dapagliflozin 3-O-glucuronide in Renal or Hepatic Impairment. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2013;2(5):42.
106. Macha S, Koenen R, Sennewald R, Schöne K, Hummel N, Riedmaier S, et al. Effect of Gemfibrozil, Rifampicin, or Probenecid on the Pharmacokinetics of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Healthy Volunteers. *Clin Ther*. 1 févr 2014;36(2):280-290.e1.
107. Okada J, Yamada E, Saito T, Yokoo H, Osaki A, Shimoda Y, et al. Dapagliflozin Inhibits Cell Adhesion to Collagen I and IV and Increases Ectodomain Proteolytic Cleavage of DDR1 by Increasing ADAM10 Activity. *Mol Basel Switz*. 23 janv 2020;25(3):495.
108. Malagnino V, Duthaler U, Seibert I, Krähenbühl S, Meyer Zu Schwabedissen HE. OATP1B3-1B7 (LST-3TM12) Is a Drug Transporter That Affects Endoplasmic Reticulum Access and the Metabolism of Ezetimibe. *Mol Pharmacol*. août 2019;96(2):128-37.
109. Oswald S, Nassif A, Modess C, Keiser M, Hanke U, Engel A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the immunosuppressant sirolimus and the lipid-lowering drug ezetimibe in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. juin 2010;87(6):663-7.
110. Fahrmayr C, König J, Auge D, Mieth M, Fromm MF. Identification of drugs and drug metabolites as substrates of multidrug resistance protein 2 (MRP2) using triple-transfected MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 cells. *Br J Pharmacol*. mars 2012;165(6):1836-47.
111. Oswald S, König J, Lütjohann D, Giessmann T, Kroemer HK, Rimbach C, et al. Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1. *Pharmacogenet Genomics*. juill 2008;18(7):559-68.
112. Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, Wegner D, Roskopf D, Weitschies W, et al. Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe are influenced by single-dose coadministration of rifampin, an inhibitor of multidrug transport proteins. *Clin Pharmacol Ther*. nov 2006;80(5):477-85.
113. Kajosaari LI, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Metabolism of repaglinide by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: effect of fibrates and rifampicin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. oct 2005;97(4):249-56.
114. Bidstrup TB, Bjørnsdottir I, Sidemann UG, Thomsen MS, Hansen KT. CYP2C8 and CYP3A4 are the principal enzymes involved in the human in vitro biotransformation of the insulin secretagogue repaglinide. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2003;56(3):305-14.
115. Kudo T, Hisaka A, Sugiyama Y, Ito K. Analysis of the repaglinide concentration increase produced by gemfibrozil and itraconazole based on the inhibition of the hepatic uptake transporter and metabolic enzymes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. févr 2013;41(2):362-71.
116. Varma MVS, Lai Y, Kimoto E, Goosen TC, El-Kattan AF, Kumar V. Mechanistic modeling to predict the transporter- and enzyme-mediated drug-drug interactions of repaglinide. *Pharm Res*. avr 2013;30(4):1188-99.
117. Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2005;78(4):388-99.
118. Gan J, Chen W, Shen H, Gao L, Hong Y, Tian Y, et al. Repaglinide-gemfibrozil drug interaction: inhibition of repaglinide glucuronidation as a potential additional contributing mechanism. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2010;70(6):870-80.
119. Park JE, Kim KB, Bae SK, Moon BS, Liu KH, Shin JG. Contribution of cytochrome P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of atorvastatin. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. sept 2008;38(9):1240-51.
120. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(13):1141-60.
121. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug

- interactions. *Pharmacotherapy*. nov 2006;26(11):1601-7.
122. Mohamed MEF, Coppola S, Feng T, Camp HS, Kim E, Othman AA. Effect of Upadacitinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin or Atorvastatin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. nov 2021;10(11):1335-44.
123. Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):263-81.
124. Lee CK, Choi JS, Bang JS. Effects of Fluvastatin on the Pharmacokinetics of Repaglinide: Possible Role of CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition by Fluvastatin. *Korean J Physiol Pharmacol Off J Korean Physiol Soc Korean Soc Pharmacol*. juin 2013;17(3):245-51.
125. MATHIS Amélie. Rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Lorraine; 2022.
126. Metry M, Krug SA, Karra VK, Kane MA, Fink JC, Shu Y, et al. Differential effects of metformin-mediated BSEP repression on pravastatin and bile acid pharmacokinetics in humans: A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci*. oct 2022;15.
127. Deng F, Tuomi SK, Neuvonen M, Hirvensalo P, Kulju S, Wenzel C, et al. Comparative Hepatic and Intestinal Efflux Transport of Statins. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. sept 2021;49(9):750-9.
128. Wagner JB, Ruggiero M, Leeder JS, Hagenbuch B. Functional Consequences of Pravastatin Isomerization on OATP1B1-Mediated Transport. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. nov 2020;48(11):1192-8.
129. Scott LJ, Curran MP, Figgitt DP. Rosuvastatin: a review of its use in the management of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2004;4(2):117-38.
130. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002;20(4):303-28.
131. Nebot N, Won CS, Moreno V, Muñoz-Couselo E, Lee DY, Gasal E, et al. Evaluation of the Effects of Repeat-Dose Dabrafenib on the Single-Dose Pharmacokinetics of Rosuvastatin (OATP1B1/1B3 Substrate) and Midazolam (CYP3A4 Substrate). *Clin Pharmacol Drug Dev*. sept 2021;10(9):1054-63.
132. Research C for DE and. Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. FDA [Internet]. 24 août 2022 [cité 26 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>
133. Hirota T, Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(9):1435-47.
134. Balasubramanian R, Maideen NMP. HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and their Drug Interactions Involving CYP Enzymes, P-glycoprotein and OATP Transporters-An Overview. *Curr Drug Metab*. 2021;22(5):328-41.
135. Mykkänen AJH, Taskinen S, Neuvonen M, Paile-Hyvärinen M, Tarkiainen EK, Lilius T, et al. Genomewide Association Study of Simvastatin Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2022;112(3):676-86.
136. Ko JW, Jang IJ, Shin JG, Nam SK, Shin SG, Flockhart DA. Theophylline pharmacokinetics are not altered by lansoprazole in CYP2C19 poor metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. juin 1999;65(6):606-14.
137. Katsuki H, Hamada A, Nakamura C, Arimori K, Nakano M. Role of CYP3A4 and CYP2C19 in the stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2001;57(10):709-15.
138. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. avr 2014;37(4):201-11.

139. Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther.* nov 2000;22(11):1268-93.
140. Beil W, Sewing KF, Kromer W. Basic aspects of selectivity of pantoprazole and its pharmacological actions. *Drugs Today Barc Spain* 1998. oct 1999;35(10):753-64.
141. Kim KA, Chung J, Jung DH, Park JY. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of loperamide in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 2004;60(8):575-81.
142. Baker DE. Loperamide: a pharmacological review. *Rev Gastroenterol Disord.* 2007;7 Suppl 3:S11-18.
143. Niemi M, Tornio A, Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Backman JT. Itraconazole, gemfibrozil and their combination markedly raise the plasma concentrations of loperamide. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2006;62(6):463-72.
144. Wandel C, Kim R, Wood M, Wood A. Interaction of Morphine, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, and Loperamide with the Efflux Drug Transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology.* 1 avr 2002;96(4):913-20.
145. Vandenbossche J, Huisman M, Xu Y, Sanderson-Bongiovanni D, Soons P. Loperamide and P-glycoprotein inhibition: assessment of the clinical relevance. *J Pharm Pharmacol.* avr 2010;62(4):401-12.
146. Camilleri M, Shin A. Lessons from Pharmacogenetics and Metoclopramide: Towards the Right Dose of the Right Drug for the Right Patient. *J Clin Gastroenterol.* juill 2012;46(6):437-9.
147. Livezey MR, Briggs ED, Bolles AK, Nagy LD, Fujiwara R, Furge LL. Metoclopramide is metabolized by CYP2D6 and is a reversible inhibitor, but not inactivator, of CYP2D6. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* avr 2014;44(4):309-19.
148. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* mars 2002;30(3):336-43.
149. De Schryver N, Wittebole X, Van den Bergh P, Haufroid V, Goffin E, Hantson P. Severe rhabdomyolysis associated with simvastatin and role of ciprofloxacin and amlodipine coadministration. *Case Rep Nephrol.* 2015;2015:761393.
150. Bergmann TK, Isbel NM, Barraclough KA, Campbell SB, McWhinney BC, Staatz CE. Comparison of the influence of cyclosporine and tacrolimus on the pharmacokinetics of prednisolone in adult male kidney transplant recipients. *Clin Drug Investig.* mars 2014;34(3):183-8.
151. Thompson A. Minimising risk of cardiovascular drug interactions with statins. *Prescriber.* 2021;32(8-9):36-8.
152. Ma B, Prueksaritanont T, Lin JH. Drug interactions with calcium channel blockers: possible involvement of metabolite-intermediate complexation with CYP3A. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* févr 2000;28(2):125-30.
153. Influence of CYP2D6-dependent metabolism on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol and nicardipine, alone and in combination - LAURENT-KENESI - 1993 - *British Journal of Clinical Pharmacology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.1993.tb00411.x>
154. Hooper DK, Fukuda T, Gardiner R, Logan B, Roy-Chaudhury A, Kirby CL, et al. Risk of tacrolimus toxicity in CYP3A5 nonexpressors treated with intravenous nicardipine after kidney transplantation. *Transplantation.* 27 avr 2012;93(8):806-12.
155. Mohammed Alkreathy H, Mohammed Eid Alsayyid K, Alaama JY, Al Ghalayini K, Karim S, Esmat A, et al. Bisoprolol responses (PK/PD) in hypertensive patients: A cytochrome P450 (CYP) 2D6 targeted polymorphism study. *Saudi J Biol Sci.* 1 oct

2020;27(10):2727-32.

156. Gore M, Sadosky A, Leslie D, Sheehan AH. Selecting an appropriate medication for treating neuropathic pain in patients with diabetes: a study using the U.K. and Germany Mediplus databases. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2008;8(4):253-62.
157. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and Metabolism of Bisoprolol Enantiomers in Humans. *J Pharm Sci*. 1 mars 1998;87(3):289-94.
158. Wu Q, Ning B, Xuan J, Ren Z, Guo L, Bryant MS. The role of CYP 3A4 and 1A1 in amiodarone-induced hepatocellular toxicity. *Toxicol Lett*. 24 juin 2016;253:55-62.
159. Hammann F, Gotta V, Conen K, Medinger M, Cesana P, Rochlitz C, et al. Pharmacokinetic interaction between taxanes and amiodarone leading to severe toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2017;83(4):927-30.
160. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. nov 2000;28(11):1303-10.
161. Bates SE, Meadows B, Goldspiel BR, Denicoff A, Le TB, Tucker E, et al. A pilot study of amiodarone with infusional doxorubicin or vinblastine in refractory breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995;35(6):457-63.
162. Neag MA, Muntean DM, Nacu A, Catinean A, Farcas A, Vesa S, et al. Influence of concomitant medication on plasma concentration of amiodarone in patients with atrial fibrillation - a pilot study. *Med Pharm Rep*. avr 2019;92(2):129-33.
163. Britz H, Hanke N, Taub ME, Wang T, Prasad B, Fernandez É, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Probenecid and Furosemide to Predict Transporter Mediated Drug-Drug Interactions. *Pharm Res*. 25 nov 2020;37(12):250.
164. Huledal G, Olsson B, Önnestam K, Dalén P, Lindqvist D, Kruse M, et al. Non randomized study on the potential of nitisinone to inhibit cytochrome P450 2C9, 2D6, 2E1 and the organic anion transporters OAT1 and OAT3 in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 mars 2019;75(3):313-20.
165. Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Probenecid and Furosemide to Predict Transporter Mediated Drug-Drug Interactions - PMC [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7688195/>
166. Yang KH, Choi YH, Lee U, Lee JH, Lee MG. Effects of cytochrome P450 inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous furosemide in rats: involvement of CYP2C11, 2E1, 3A1 and 3A2 in furosemide metabolism. *J Pharm Pharmacol*. janv 2009;61(1):47-54.
167. Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos AD, Lizotte D, Dresser GK, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis*. 1 févr 2020;49(2):294-303.
168. Hanigan S, Das J, Pogue K, Barnes GD, Dorsch MP. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *J Thromb Thrombolysis*. mai 2020;49(4):636-43.
169. Wong PC, Pinto DJP, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 1 mai 2011;31(4):478-92.
170. Bashir B, Stickle DF, Chervoneva I, Kraft WK. Drug-Drug Interaction Study of Apixaban with Cyclosporine and Tacrolimus in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*. nov 2018;11(6):590-6.
171. Verstuyft C, Delavenne X, Rousseau A, Robert A, Tod M, Diquet B, et al. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy. *Clin Pharmacokinet*. 1 janv 2012;51(1):41-53.

172. Impact of genetic factors (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 and EPHX1) on the anticoagulation response to fluindione - PubMed [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883387/>
173. Zhao T, Chen Y, Wang D, Wang L, Dong P, Zhao S, et al. Identifying the Dominant Contribution of Human Cytochrome P450 2J2 to the Metabolism of Rivaroxaban, an Oral Anticoagulant. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1 févr 2022;36(1):121-9.
174. Sebuhyan M, Crichi B, Abdallah NA, Bonnet C, Deville L, Marjanovic Z, et al. Drug-drug interaction (DDI) with direct oral anticoagulant (DOAC) in patients with cancer. *J Med Vasc.* nov 2020;45(6S):6S31-36S38.
175. Mj G, U B, U M, T S, S S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* juill 2011;338(1).
176. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother.* nov 2013;47(11):1478-87.
177. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost JTH.* févr 2017;15(2):273-83.
178. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2013;76(3):455-66.
179. Kou W, Sodhi JK, Wu X, Benet LZ. Investigating Intestinal Transporter Involvement in Rivaroxaban Disposition through Examination of Changes in Absorption. *Pharm Res.* mai 2021;38(5):795-801.
180. Jacqueroux E, Hodin S, Saib S, He Z, Bin V, Delézay O, et al. Value of quantifying ABC transporters by mass spectrometry and impact on in vitro-to-in vivo prediction of transporter-mediated drug-drug interactions of rivaroxaban. *Eur J Pharm Biopharm.* mars 2020;148:27-37.
181. Kim SY, Kang JY, Hartman JH, Park SH, Jones DR, Yun CH, et al. Metabolism of R- and S-warfarin by CYP2C19 into four hydroxywarfarins. *Drug Metab Lett.* 1 sept 2012;6(3):157-64.
182. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther.* déc 2002;72(6):702-10.
183. Clopidogrel Pharmacogenetics - PubMed [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30998396/>
184. Zeb I, Krim N, Bella J. Role of CYP2C19 genotype testing in clinical use of clopidogrel: is it really useful? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* mai 2018;16(5):369-77.
185. Tirkkonen T, Heikkilä P, Vahlberg T, Huupponen R, Laine K. Epidemiology of CYP3A4-mediated clopidogrel drug-drug interactions and their clinical consequences. *Cardiovasc Ther.* déc 2013;31(6):344-51.
186. Chetty M, Ravenstijn P, Manchandani P. Clopidogrel Dosing: Current Successes and Emerging Factors for Further Consideration. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2021;109(5):1203-11.
187. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost JTH.* déc 2007;5(12):2429-36.
188. Shah MB. Inhibition of CYP2C8 by Acyl Glucuronides of Gemfibrozil and Clopidogrel: Pharmacological Significance, Progress and Challenges. *Biomolecules.* 1 sept 2022;12(9):1218.
189. Thompson A. Minimising risk of cardiovascular drug interactions with statins.

Prescriber. 2021;32(8-9):36-8.

190. Teng R. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor. *Clin Pharmacokinet.* 1 mai 2012;51(5):305-18.
191. Huskey SW, Dean DC, Miller RR, Rasmusson GH, Chiu SH. Identification of human cytochrome P450 isozymes responsible for the in vitro oxidative metabolism of finasteride. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* oct 1995;23(10):1126-35.
192. Kim KA, Park IB, Park JY. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genetic polymorphisms on steady-state pharmacokinetics and hemodynamic effects of tamsulosin in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 oct 2018;74(10):1281-9.
193. Troost J, Tatami S, Tsuda Y, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M, et al. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol.* août 2011;72(2):247-56.
194. Franco-Salinas G, de la Rosette JJMCH, Michel MC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamsulosin in its Modified-Release and Oral Controlled Absorption System Formulations. *Clin Pharmacokinet.* 1 mars 2010;49(3):177-88.
195. Molanaei H, Stenvinkel P, Qureshi AR, Carrero JJ, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Metabolism of alprazolam (a marker of CYP3A4) in hemodialysis patients with persistent inflammation. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2012;68(5):571-7.
196. Yasui N, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Sugawara K, et al. A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in alprazolam metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* mai 1996;59(5):514-9.
197. Dahl ML, Tybring G, Elwin CE, Alm C, Andreasson K, Gyllenpalm M, et al. Stereoselective disposition of mianserin is related to debrisoquin hydroxylation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* août 1994;56(2):176-83.
198. Correlation between steady-state plasma concentrations of mianserin and trazodone in depressed patients | SpringerLink [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002280050391>
199. Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y, Coutts RT, Baker GB. Metabolism of Some “Second”– and “Fourth”–Generation Antidepressants: Iprindole, Viloxazine, Bupropion, Mianserin, Maprotiline, Trazodone, Nefazodone, and Venlafaxine. *Cell Mol Neurobiol.* 1 août 1999;19(4):427-42.
200. Eap CB, Yasui N, Kaneko S, Baumann P, Powell K, Otani K. Effects of carbamazepine coadministration on plasma concentrations of the enantiomers of mianserin and of its metabolites. *Ther Drug Monit.* avr 1999;21(2):166-70.
201. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet.* juin 2000;38(6):461-74.
202. Borobia AM, Novalbos J, Guerra-López P, López-Rodríguez R, Tabares B, Rodríguez V, et al. Influence of sex and CYP2D6 genotype on mirtazapine disposition, evaluated in Spanish healthy volunteers. *Pharmacol Res.* juin 2009;59(6):393-8.
203. Grasmäder K, Verwohlt PL, Kühn KU, Dragicevic A, von Widdern O, Zobel A, et al. Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2004;60(7):473-80.
204. Störmer E, von Moltke LL, Shader RI, Greenblatt DJ. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* oct 2000;28(10):1168-75.
205. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* août 2015;98(2):127-34.

206. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit.* déc 2003;25(6):738-42.
207. Preskorn SH, Shah R, Neff M, Golbeck AL, Choi J. The potential for clinically significant drug-drug interactions involving the CYP 2D6 system: effects with fluoxetine and paroxetine versus sertraline. *J Psychiatr Pract.* janv 2007;13(1):5-12.
208. Sindrup SH, Brøsen K, Gram LF, Hallas J, Skjelbo E, Allen A, et al. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* mars 1992;51(3):278-87.
209. Schoedel KA, Pope LE, Sellers EM. Randomized open-label drug-drug interaction trial of dextromethorphan/quinidine and paroxetine in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 1 mars 2012;32(3):157-69.
210. Feng B, Mills JB, Davidson RE, Mireles RJ, Janiszewski JS, Troutman MD, et al. In vitro P-glycoprotein assays to predict the in vivo interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* févr 2008;36(2):268-75.
211. Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Bail JP, Berthou F. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci.* 25 avr 1997;60(22):1953-64.
212. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):661-80.
213. Fihlman M, Hemmilä T, Hagelberg NM, Backman JT, Laitila J, Laine K, et al. Voriconazole greatly increases the exposure to oral buprenorphine. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2018;74(12):1615-22.
214. Fuhr LM, Marok FZ, Hanke N, Selzer D, Lehr T. Pharmacokinetics of the CYP3A4 and CYP2B6 Inducer Carbamazepine and Its Drug-Drug Interaction Potential: A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach. *Pharmaceutics.* 17 févr 2021;13(2):270.
215. Zhao GX, Zhang Z, Cai WK, Shen ML, Wang P, He GH. Associations between CYP3A4, CYP3A5 and SCN1A polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* juill 2021;173:106615.
216. Matos A, Bain KT, Bankes DL, Furman A, Skalski B, Verzicco J, et al. Cytochrome P450 (CYP450) Interactions Involving Atypical Antipsychotics Are Common in Community-Dwelling Older Adults Treated for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Pharmacy.* juin 2020;8(2):63.
217. Mahabba N, Eldernawi, Gafri FM. Unveiling of cannabidiol in the treatment of rare childhood epilepsies: Dravet and Lennox Gastaut syndromes. 29 juin 2022;
218. Topiramate and Phenytoin Pharmacokinetics During Repetitive Monotherapy and Combination Therapy to Epileptic Patients - Sachdeo - 2002 - Epilepsia - Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1528-1157.2002.41701.x>
219. Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000;14(4):301-19.
220. Nallani SC, Glauser TA, Hariparsad N, Setchell K, Buckley DJ, Buckley AR, et al. Dose-dependent Induction of Cytochrome P450 (CYP) 3A4 and Activation of Pregnane X Receptor by Topiramate. *Epilepsia.* 2003;44(12):1521-8.
221. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1 oct 2016;126:98-101.
222. Effects of the Anticonvulsant, Valproate, on the Expression of Components of the Cytochrome-P-450-Mediated Monooxygenase System and Glutathione S-Transferases - Rogiers - 1995 - European Journal of Biochemistry - Wiley Online Library [Internet]. [cité 4

- mai 2023]. Disponible sur: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1432-1033.1995.0337e.x>
223. Monostory K, Nagy A, Tóth K, Búdi T, Kiss Á, Déri M, et al. Relevance of CYP2C9 Function in Valproate Therapy. *Curr Neuropharmacol*. janv 2019;17(1):99.
224. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. avr 2013;23(4):236-41.
225. Gunes A, Bilir E, Zengil H, Babaoglu MO, Bozkurt A, Yasar U. Inhibitory Effect of Valproic Acid on Cytochrome P450 2C9 Activity in Epilepsy Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100(6):383-6.
226. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to Valproic Acid Metabolism in Hepatic Microsomes from Individuals with the CYP2C9*1/*1 Genotype | *Toxicological Sciences* | Oxford Academic [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/toxsci/article/94/2/261/1645563>
227. Pichard L, Gillet G, Bonfils C, Domergue J, Thénot JP, Maurel P. Oxidative metabolism of zolpidem by human liver cytochrome P450S. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 1 déc 1995;23:1253-62.
228. Metabolism of Anxiolytics and Hypnotics: Benzodiazepines, Buspirone, Zopiclone, and Zolpidem | SpringerLink [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006943009192>
229. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.0306-5251.2003.01852.x>
230. Bomsien S, Skopp G. An in vitro approach to potential methadone metabolic-inhibition interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 sept 2007;63(9):821-7.
231. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Duan SX, Grassi JM, Venkatakrisnan K, et al. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(1):89-97.
232. Lee CM, Jung EH, Byeon JY, Kim SH, Jang CG, Lee YJ, et al. Effects of steady-state clarithromycin on the pharmacokinetics of zolpidem in healthy subjects. *Arch Pharm Res*. déc 2019;42(12):1101-6.
233. Effect of zolpidem on human Cytochrome P450 activity, and on transport mediated by P-glycoprotein - von Moltke [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdd.329>
234. Co-prescription of cytochrome P450 2D6/3A4 inhibitor-substrate pairs in clinical practice. A retrospective analysis of data from Norwegian primary pharmacies [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-004-0877-2>
235. Villikka K, Kivistö KT, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(5):471-4.
236. Tornio A, Neuvonen PJ, Backman JT. The CYP2C8 inhibitor gemfibrozil does not increase the plasma concentrations of zopiclone. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2006;62(8):645-51.
237. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc*. juill 2009;84(7):613-24.
238. Coffman BL, Rios GR, King CD, Tephly TR. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. janv 1997;25(1):1-4.
239. Nielsen L, Sverrisdóttir E, Stage T, Feddersen S, Brøsen K, Christrup L, et al. Lack of genetic association between OCT1, ABCB1, and UGT2B7 variants and morphine pharmacokinetics. *Eur J Pharm Sci*. 1 mars 2017;99:337-42.
240. Ofoegbu A, B Ettienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol*. sept

2021;61(9):1149-55.

241. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/6500406>
242. Susce MT, Murray-Carmichael E, de Leon J. Response to hydrocodone, codeine and oxycodone in a CYP2D6 poor metabolizer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 sept 2006;30(7):1356-8.
243. Hanke N, Frechen S, Moj D, Britz H, Eissing T, Wendl T, et al. PBPK Models for CYP3A4 and P-gp DDI Prediction: A Modeling Network of Rifampicin, Itraconazole, Clarithromycin, Midazolam, Alfentanil, and Digoxin. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. oct 2018;7(10):647-59.
244. Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, Whittington D. Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J Clin Pharmacol*. mars 2004;44(3):224-33.
245. Mercer SL, Coop A. Opioid Analgesics and P-glycoprotein Efflux Transporters: A Potential Systems-Level Contribution to Analgesic Tolerance. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(9):1157-64.
246. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc*. juill 2009;84(7):613-24.
247. Coffman BL, Rios GR, King CD, Tephly TR. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. janv 1997;25(1):1-4.
248. Ofoegbu A, B Ettienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol*. sept 2021;61(9):1149-55.
249. Tzvetkov MV, dos Santos Pereira JN, Meineke I, Saadatmand AR, Stingl JC, Brockmöller J. Morphine is a substrate of the organic cation transporter OCT1 and polymorphisms in OCT1 gene affect morphine pharmacokinetics after codeine administration. *Biochem Pharmacol*. 1 sept 2013;86(5):666-78.
250. Meyer MJ, Neumann VE, Friesacher HR, Zdražil B, Brockmöller J, Tzvetkov MV. Opioids as Substrates and Inhibitors of the Genetically Highly Variable Organic Cation Transporter OCT1. *J Med Chem*. 14 nov 2019;62(21):9890-905.
251. Kane M. Oxycodone Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, éditeurs. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
252. Rytönen J, Ranta VP, Kokki M, Kokki H, Hautajärvi H, Rinne V, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of oxycodone drug-drug interactions. *Biopharm Drug Dispos*. févr 2020;41(1-2):72-88.
253. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol*. juin 2010;160(4):907-18.
254. Söderberg Löfdal KC, Andersson ML, Gustafsson LL. Cytochrome P450-mediated changes in oxycodone pharmacokinetics/pharmacodynamics and their clinical implications. *Drugs*. mai 2013;73(6):533-43.
255. Kalsi SS, Wood DM, Waring WS, Dargan PI. Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? *Open Access Emerg Med OAEM*. 2011;3:69-76.
256. Gill P, Bhattacharyya S, McCullough S, Letzig L, Mishra PJ, Luo C, et al. MicroRNA regulation of CYP 1A2, CYP3A4 and CYP2E1 expression in acetaminophen toxicity. *Sci Rep*. 26 sept 2017;7(1):12331.
257. Rahman MA, Kodidela S, Sinha N, Haque S, Shukla PK, Rao R, et al. Plasma exosomes exacerbate alcohol- and acetaminophen-induced toxicity via CYP2E1 pathway. *Sci Rep*. 25 avr 2019;9(1):6571.

258. Smoking and anaesthesia: the pharmacological implications - Sweeney - 2009 - Anaesthesia - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2008.05686.x>
259. Gumbrevičius G, Sveikata A, Sveikatiene R, Stankevičius E. Paracetamol and Simvastatin: A Potential Interaction Resulting in Hepatotoxicity. *Medicina (Mex)*. juill 2012;48(7):56.
260. Aleksunes LM, Campion SN, Goedken MJ, Manautou JE. Acquired resistance to acetaminophen hepatotoxicity is associated with induction of multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4) in proliferating hepatocytes. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. août 2008;104(2):261-73.
261. Koenderink JB, van den Heuvel JJMW, Bilos A, Vredenburg G, Vermeulen NPE, Russel FGM. Human multidrug resistance protein 4 (MRP4) is a cellular efflux transporter for paracetamol glutathione and cysteine conjugates. *Arch Toxicol*. sept 2020;94(9):3027-32.
262. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
263. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. janv 2017;124(1):44-51.
264. Lassen D, Damkier P, Brøsen K. The Pharmacogenetics of Tramadol. *Clin Pharmacokinet*. août 2015;54(8):825-36.
265. Hagelberg NM, Saarikoski T, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Turpeinen M, et al. Ticlopidine inhibits both O-demethylation and renal clearance of tramadol, increasing the exposure to it, but itraconazole has no marked effect on the ticlopidine-tramadol interaction. *Eur J Clin Pharmacol*. avr 2013;69(4):867-75.
266. Delafoy C, Dolladille C, Besnier P, Sassier M, Bourguine J, Lelong-Boulouard V, et al. Clinically significant drug-drug interactions between tramadol and CYP3A4 inhibitors: disproportionality analysis in VigiBase® and hypothesis on the underlying mechanism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juill 2020;76(7):1049-51.
267. Padhi D, Harris R. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Cinacalcet Hydrochloride. *Clin Pharmacokinet*. 1 mai 2009;48(5):303-11.
268. Kilford P, Khoshaein N, Southall R, Gardner I. Physiologically-Based Pharmacokinetic Models of CYP2D6 Substrate and Inhibitors Nebivolol, Cinacalcet and Mirabegron to Simulate Drug-Drug Interactions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. sept 2022;47(5):699-710.
269. Harris RZ, Salfi M, Sullivan JT, Padhi D. Pharmacokinetics of cinacalcet hydrochloride when administered with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(6):495-501.
270. Harris RZ, Salfi M, Posvar E, Hoelscher D, Padhi D. Pharmacokinetics of desipramine HCl when administered with cinacalcet HCl. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2007;63(2):159-63.
271. Ma JN, Owens M, Gustafsson M, Jensen J, Tabatabaei A, Schmelzer K, et al. Characterization of Highly Efficacious Allosteric Agonists of the Human Calcium-Sensing Receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 avr 2011;337(1):275-84.
272. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 21 juill 2021;42(28):2745-60.
273. Davis MW, Wason S, Digiacinto JL. Colchicine-antimicrobial drug interactions: what pharmacists need to know in treating gout. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. mars 2013;28(3):176-83.
274. Wiley Online Library. Colchicine toxicity precipitated by interaction with sunitinib [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.12047>

275. Davis MW, Wason S. Effect of steady-state atorvastatin on the pharmacokinetics of a single dose of colchicine in healthy adults under fasted conditions. *Clin Drug Investig.* avr 2014;34(4):259-67.
276. Silva R, Carmo H, Vilas-Boas V, Barbosa DJ, Palmeira A, Sousa E, et al. Colchicine effect on P-glycoprotein expression and activity: in silico and in vitro studies. *Chem Biol Interact.* 25 juill 2014;218:50-62.
277. Terkeltaub R, Furst D, Digiacinto J, Kook K, Davis M. Novel Evidence-Based Colchicine Dose-Reduction Algorithm to Predict and Prevent Colchicine Toxicity in the Presence of Cytochrome P450 3A4/P-Glycoprotein Inhibitors. *Arthritis Rheum.* 1 août 2011;63:2226-37.
278. Dixon DL, Patel J, Spence R, Talasaz AH, Abbate A, Wiggins BS. Select drug-drug interactions with colchicine and cardiovascular medications: A review. *Am Heart J.* 1 oct 2022;252:42-50.
279. Kamel B, Graham GG, Williams KM, Pile KD, Day RO. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet.* 1 mai 2017;56(5):459-75.
280. Betônico GN, Abbud-Filho M, Goloni-Bertollo EM, Alvarenga MPS, Guillemette C, Villeneuve L, et al. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on mycophenolate mofetil-induced side effects in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* avr 2008;40(3):708-10.
281. Macphee, Iain A. M., Fredericks. Pharmacogénétique du tacrolimus : polymorphismes associés à... : Transplantation [Internet]. Transplantation. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2002/12150/Tacrolimus_pharmacogenetics__polymorphisms.2.aspx
282. Micromedex [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

Annexes

Annexe 1

Les liens et titres des articles exclus de l'étude

Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Cinacalcet Hydrochloride

<https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200948050-00002>

Sirolimus and everolimus in kidney transplantation

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644615001968>

interaction of immunosuppressive drugs with human organic anion transporter AOT1 and OAT3, and multidrug resistance-associated protein MRP2 and MRP4

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24036158/>

The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization

[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)66840-7/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)66840-7/fulltext)

levofloxacin-induced life-threatening hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with ST-segment elevation myocardial infarction and community-acquired pneumonia

https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/66701

Gut microbiome affects the metabolism of metronidazole mice through regulation of hepatic cytochromes P450 expression

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0259643>

Does metronidazole interact with CYP3A substrates by inhibiting their metabolism through this metabolic pathway? or should other mechanisms be considered?

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374625/>

The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects

https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0801/p391.html?fbclid=IwAR18XtA9VMwmnC2DZciSHUojNGd6NwYbPyLi9qJ6vvEp7avKiqj_GeBWXWg

SLCO1B1 phenotype and CYP3A5 polymorphism significantly affect atorvastatin bioavailability

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33805706/#affiliation-1>

Urinary bladder tuberculosis and bacillus Calmette-guerin installation: reduced efficacy of bisoprolol in hypertension

<https://europepmc.org/article/med/21082517>

Rifampicin reverses nicardipine effect inducing uncontrolled essential hypertension

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28407303/>

Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974574/>

Safety and pharmacokinetics of the CIME combination of drugs and their metabolites after a single oral dosing in healthy volunteers

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465228/#affiliation-1>

A pharmacogenomic dissection of a rosuvastatin-induced rhabdomyolysis case evokes the polygenic nature of adverse drug reactions

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184647/>

A dangerous and unrecognized interaction of apixaban

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34934565/#affiliation-1>

Laboratory tests during direct oral anticoagulant treatment? Yes

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-013-0949-3>

Role of CYP2C19 genotype testing in clinical use of clopidogrel: is it really useful ?

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589775/>

Genetic determinants of on-clopidogrel high platelet reactivity

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21627411/>

CYP3A4*22 impairs the elimination of ticagrelor, but has no significant effect on the bioactivation of clopidogrel or prasugrel

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29998574/>

Grapefruit juice markedly increases the plasma concentrations and antiplatelet effects of ticagrelor in healthy subjects

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12026>

Fluvoxamine interaction with warfarin

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12452751/#affiliation-1>

Failure of warfarin anticoagulation therapy after administration of oral terbinafine

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331435/>

Possible antiretroviral therapy-warfarin drug interaction

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18576910/#affiliation-1>

Nonlinear mixed effects modeling of single dose and multiple dose data for an immediate TI and a controlled release CR dosage form of alprazolam

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9098872/>

Effects of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13129991/#affiliation-1>

Success of tardive electroconvulsive therapy sessions after loxapine-induced malignant syndrome in the context of very poor metabolism

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595717300872?casa_token=hh7SgDRQ0vA_AAAAA:UJttot5L_GENmRdrvU0sG_VVUdRF2nIGUDfFWR9_FTbUe8EafZFFZaDIUhMUCrGGW0Kp5YX_uUs

disopyramide and mianserin intoxication: A unique fatal case- Review of the literature

<https://doi.org/10.1111/1556-4029.12392>

Effects of genetics polymorphisms on the OCT1 and OCT1 mediated uptake of ranitidine

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236753/>

Cytochrome P450 (CYP) inhibition screening: comparison of three tests

<https://doi.org/10.1016/j.eips.2006.06.005>

Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.010>

Annexe 2

Tableau XXI : Tableau répertorient les paramètres pharmacocinétiques des médicaments

MOLÉCULES	CYP / UGT / SULT						Transporter (P-gp, OAT, OATP)						Liaison aux protéines plasmatiques
	Substrat		Inducteur		Inhibiteur		Substrat		Inducteur		Inhibiteur		
	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	
IMMUNOSSUPPRESSEURS : traitement d'induction													
BASILIXIZUMAB													
IMMUNOGLOBULINE DE LAPIN ANTI-LYMPHOCYTES T HUMAINS													
IMMUNOSUPPRESSEURS : traitement d'entretien													
AZATHIOPRINE													30% (51)
BÉLATACEPT													
CICLOSPORINE		CYP3A4 (53-58,60) CYP3A5 (53-56) CYP3A9 (rat) (52,55)			CYP3A4 (58,59)							OATP1A1 (51) OATP 1B2 (51) P-gp (51,57,59)	90% de la ciclosporine sont liées aux protéines dont les lipoprotéines (51)
EVEROLIMUS	CYP3A4 (51,61-63,64,60) CYP3A5 (61,62) CYP 2C8 (61,62)				Inhibiteur compétitif CYP3A4 (51) inhibiteur mixte CYP2D6 (51)		P-gp (51,62)					P-gp (51,62) (moderate)	74% chez sujets sains et patients avec Insuffisance hépatique modérée (51)

METHYLPREDNISOLONE		CYP3A4 (51,60)						P-gp (51)-					77% aux protéines plasmatiques (PP) (51)
MYCOPHÉROLATE	UGT1A9 (51,65-67,69) UGT2B7 (65,69) UGT1A8 (65,66) UGT1A7 (65) UGT1A10 (65)							OATP1 et 3 (51) MRP2 (51,68)					97% albumine plasmatique (51)
PREDNISONE	CYP3A (51)												
SIROLIMUS	CYP3A4 (51,59,60,70) CYP3A5 (60)							P-gp (51)					
TACROLIMUS	CYP3A4 (51,59,60,76) CYP3A5 (71,74)					CYP1A2 (59) CYP3A4 (59,72) CYP3A5(72, 74)		P-gp (51)					>98,8% albumine et alpha1- glycoprotéine acide (51)
ANTIINFECTIEUX													
AMOXICILLINE/ AC.CLAVULANIQUE													Acide clavulanique 25% amoxicilline 18% (51)

AMOXICILLINE													
AMPHOTHERICINE B													>90% PP (50)
ATOVAQUONE		chlorhydrate de proguanil partiellement métabolisé 2C19 CYP3A (51, 77)										BCRP et P-gp (78)	> 99% PP (51)
CEFOTAXIME													
CEFTAZIDIME													10% (51)
CEFTRIAZONE													95% pour des concentrations <100 mg/L (51)
CIPROFLOXACINE					CYP1A2 (51,59,60,79 ,80) CYP3A4 (59,60) CYP3A5 (59)	CYP2C9 (81)							20 à 30% (51)
CLINDAMYCINE		CYP3A4/5 (60, 82-84)											80 à 94% (51)
DAPTOMYCINE													90% (51)
DOXYXYCLINE													82 à 93% (51)

LEVOFLOXACINE					CYP2C9 (86,87)						P-gp (85)	30 à 40% (51)
METRONIDAZOLE					CYP2C9 (51,88,89)+							<10% (51)
OSELTAMIVIR												Négligeable (3%) (51)
PIPERACILLINE/ TAZOBACTAM												30% aux PP (51)
RIFAMPICINE					CYP3A4 (59,90-92) CYP2C19 (60,94) CYP2B6 (51,59) CYP1A2 (60,93) CYP2C9 (59)				UGT (51) BCRP (51) MRP-2 (51) P-gp (51,59)			80% (51)
SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIME					triméthopri me CYP2C8 (51,79,95, 96) sulfaméthox azole CYP2C9 (51,59,95, 97)					Triméthopri me inhibiteur du OCT2(51)		66% pour sulfaméthoxazole 45% triméthopri me (51)
VALACICLOVIR												15% (51)
VALGANCICLOVIR												

VORICONAZOLE	CYP2C19 (51,60,98-102) CYP2C9 (50,100,101) CYP3A4 (51,100-102)				CYP3A4 (51,60) <i>CYP2C19</i> (51,60) <i>CYP2C9</i> (51,60)								58% (51)
ANTI-DIABÉTIQUES													
DAPAGLIFOZINE	UGT1A9 (51,103-105)												91% (51)
EMPAGLIFOZINE		UGT2B7 (51,107) UGT1A3 (51, 107) UGT1A8 (51, 107) UGT1A9 (51, 107)						OATP1B1 (106) OATP1B3 (106)				OAT3 (106)	86% (51)
EZETIMIBE								OATP1B1 (108,109, 111) OATP 1B7 (108,109) P-gp (109,112) MRP-2 (110,112)				OATP1B3- 1B7 (108)	ézétimibe 99,7% ézétimibe glucuronide 88 à 92% (51)
INSULINE													
METFORMINE													Négligeable <1% (51)

REPAGLINIDE		CYP2C8 (113-116,118) CYP3A4 (113-116,118)					OATP1B1 (51, 116-118)						98% (51)
VILDAGLIPTINE													vildagliptine faible liaison 9,3% aux PP (51)
HYPOCHOLESTEROLÉMIANTS													
ATORVASTINE		CYP3A4 (51,59,60,79,113,120)					OATP1B1 (51) OATP1B3 (51,120,122) P-gp (51,120,7) BCRP (51,122)						>98% (51)
FLUVASTATINE		CYP2C9 (51,59,60,123,125) CYP3A4 (59)						P-gp (59,124)					98% (51)
PRAVASTATINE								BSEP (126) OATP1B1 (128) BCRP (127) MRP3 (127) P-gp (127)					50% (51)
ROSUVASTATINE		CYP2C9 (51,130,128) CYP2C19 (50) CYP3A4 (51,129,130) CYP2D6 (51)						OATP1B1 (51) OATP1B3 (131,132) BCRP (51,132)					90%, albumine (51)

SIMVASTATINE	CYP3A4 (51,59,60,133)						OATP1B1 (51,134, 135) BCRP (51)							>95% (51)
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS														
LANSOPRAZOLE	CYP2C19 (51,59,60,136) CYP3A4 (51,59,137)		CYP1A2 (59,136)											97% (51)
PANTOPRAZOLE	CYP2C19 (50,58, 59,138,139, 140) CYP3A4 (50,58,138, 140)													98% protéines sériques (51)
ANTI EMETIQUE / ANTI DIARRHEIQUE / LAXATIFS / ANTISPASMODIQUES														
DIOSMECTITE														
LACTULOSE														
LOPERAMIDE	CYP3A4 (51,141-143) CYP2C8 (51,141,143) CYP2B6 (141) CYP2D6 (141)						P-gp (51,143- 145)							95% albumine (51)
MACROGOL														
MÉTOCLOPRAMIDE	CYP2D6 (51,146-148)	CYP1A2 (147) CYP3A4 (147) CYP2C19 (147)				CYP2D6 (51,147, 148)								

MONMECTITE													
PHLOROGLUCINOL													
RACÉCADOTRIL													90% métabolite actif (51)
INHIBITEURS CALCIQUES/INHIBITEURS ENZYME DE CONVERSION/ SARTANS													
AMLODIPINE		CYP3A4 (51,59,60,149)											in vitro +/- 97,5% (51)
CANDESARTAN	CYP2C9 (51)												99% (50)
LERCANIDIPINE	CYP3A4 (51,150,151)					CYP3A4 (51,150) CYP2D6 (150)							>98% (51)
NICARDIPINE	CYP3A4 (51)					CYP3A4 (60,152, 154) CYP2D6 (60,152, 153)							Fortement liée aux PP (51)
PERINDOPRIL													20% (51)
RAMIPRIL													73% (51)
RILMENIDINE													<10% (51)
URAPIDIL													80% (51)
VALSARTAN													96 à 98% (51)

BÉTABLOQUANTS												
ACEBUTOLOL												9 à 11% (51)
BISOPROLOL	CYP2D6 (59,155-157) CYP3A4 (59,157)											30% (51)
DIURÉTIQUES/AUTRES												
AMIODARONE		CYP3A4 (51,59,160) CYP2C8 (51,160)			CYP2D6 (59,60,160)	CYP2C9 (59) CYP3A4 (59,158, 159) CYP2C19 (51,160) CYP1A1 (51) CYP1A2 (51,158, 160) CYP2A6 (51) CYP2B6 (51) CYP2C8 (51,159)					P-gp (51,161, 162) OCT2 (51,162)	
FUROSÉMIDE		Rat : CYP2C11, 2E1, 3A1/2 (163)					OAT1/OAT3 (163,164- 166)					96 à 98% (51)
HYDROCHLOROTHIAZIDE												40-70% (51)
SPIRONOLACTONE												

ANTICOAGULANTS													
APIXABAN	CYP3A4/5 (51,168,169, 170) CYP1A2 (51) CYP 2C8 (51,169) CYP2C9 (51,169) CYP 2C19 (51,169) CYP 2J2 (51)							P-gp (51,167, 168,169, 170) BCRP (51,167, 169,170)					87% (51)
ENOXAPARINE SODIQUE													
FLUINDIONE		CYP2C9 (79,171,172)											97% albumine (51)
HEPARINE SODIQUE PAN													
HEPARINE CALCIQUE INJ AMP													
RIVAROXABAN	CYP3A4 (51,173,174, 176,178) CYP2J2 (51,173,178) CYP2D6 (173)						P-gp (51,174,175 -178) BCRP (51,178- 180)						92 À 95%, albumine sérique (51)

WARFARINE		CYP2C9 (51,59,60,79,132) CYP1A2 (51,59) CYP3A4 (51,59) <i>CYP2C19</i> (51,59,181) <i>CYP2C8</i> (51) <i>CYP2C18</i> (51)											97% albumine (51)
ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES													
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE													
CLOPIDOGREL		CYP2C19 (51,59,183,186) CYP2B6 (51,59,186) CYP3A4 (51,59,185,186) CYP1A2 (51,59)			CYP2C9 (59,187)	CYP2C8 (51,132,188) CYP2C19 (59,187) CYP3A4 (59,185) CYP2B6 (132)							In vitro clopidogrel 98% (51) son métabolite inactif 94% (51)
TICAGRELOR		CYP3A4 (51,60,189,190)											>99% (51)
AGENT STIMULANT ERYTHROPOIESE													
EPOIETINE ALFA													
ROXADUSTAT		CYP2C8 (51,274) UGT1A9 (51)					BCRP (51,274) OATP1B1 (51,274) OAT1 (51,279,274) OAT3 (51,274)						99%, principalement albumine (51)

SYSTÈME RESPIRATOIRE												
IPRATROPIUM												<20% (51)
SALBUTAMOL NEBULISATEUR												10% (51)
HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE												
FINASTERIDE		CYP3A4 (51,59,191)										93% (51)
TAMSULOSINE	CYP3A4 (51,59,60,193, 194) CYP2D6 (51,59,192- 194)											99% (51)
TROSPIUM CHLORURE												50 à 80% (51)
SYNDROME ANXIODEPRESSIF												
ALPRAZOLAM	CYP3A4 (59,195,196)											70% (51)
CYAMÉMAZINE												
MIANSERINE		CYP2D6 (59,197,198, 199) CYP1A2 (59,199) CYP3A4 (589197,200)										95% (51)
MIRTAZAPINE	CYP2D6 (51,59,201, 202-204)	CYP3A4 (51,59,201, 204) CYP1A2 (51,59,204)										85% (51)

OXAZEPAM													85% (51)
PAROXETINE	CYP2D6 (59,60,205, 209,210)				CYP2D6 (59,60,205, 206-208)						P-gp (210)		95% (51)
PREGABALINE													Pas de liaison (51)
AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL													
BUPRÉNOPHINE	CYP3A4 (51,59,60, 211-213)												
CARBAMAZEPINE	CYP3A4 (51,59,214, 215)	CYP2C9 (59) CYP2B6 (214)	CYP3A4 (59, 60, 214)	CYP2C9 (59) CYP2B6 (214)									70 à 80% (51)
GABAPENTINE													
LAMOTRIGINE													55% (51)
LEVETIRACETAM				CYP2B6 (51) CYP3A4 (51)									<10% (51)
TOPIRAMATE			CYP3A4 (59,216,219- 221)		CYP2C19 (59,217- 219)								13 à 17% (51)
VALPROATE DE SODIUM	UGT1A6 (51,224) UGT1A9 (51,224) UGT2B7 (51,225) CYP2C9 (59,223,225, 226) CYP2C19 (59)	CYP2A6 (225) CYP2B6 (224,226)		CYP2B1 (222) CYP2B2 (222)	CYP2C9 (59,60)								Liaison forte (51)
VALPROMIDE		UGT1A6 (51) UGT1A9 (51) UGT2B7 (51)											

ZOLPIDEM		CYP3A4 (59,227,228-230,233) CYP1A2 (59,227,229,231,233) CYP2D6 (59,227,229,231, 233) CYP2C9 (232,233)											92% (51)
ZOPICLONE	CYP3A4 (59,234,235)	CYP2C8 (59,236) * does not significantly metabolise zopiclone in vivo											45% (51)
ANTALGIQUES													
CODEINE	UGT2B7 (237-240) CYP2D6 (237,241) CYP3A4 (59,242)												
FENTANYL	CYP3A4 (51,59,243)						P-gp (59,244,245)						95% (51)
MORPHINE	UGT2B7 (246,247, 248) CYP3A4 (248)					OCT1 (248,249, 250)	P-gp (248)						30% (51)
OXYCODONE		CYP3A4 (59,251-254) CYP2D6 (59,251-254)											38-45% (51)
PARACETAMOL		CYP2E1 (59,255,256-258)					MRP4 (260,261)						Faible --- (51)

		CYP1A2 (59,256, 258) CYP3A4 (59,256,259)											
TRAMADOL	CYP2D6 (51,59,262-265) CYP3A4 (51,59,262,263,266) CYP2B6 (59,262,263,265)												20% (51)
HORMONES SYSTÉMIQUES													
CINACALCET	CYP3A4 (60,51,267,269) CYP1A2 (267) CYP2D6 (51,267,268)				CYP2D6 (60,267,268,270,271)								97% aux PP, peu dans les GR (51)
LEVOTHYROXINE													
MÉDICAMENTS CONTRE LA CRISE DE GOUTTE													
ALLOPURINOL						CYP1A2 (50) (rat)							Négligeable (51)
COLCHICINE	CYP3A4 (51,59,60,272,273,275)						P-gp (59,274,276-278)						40% à l'albumine (51)

FÉBUXOSTAT		CYP2C9 (51,279) CYP1A1 (51,279) CYP1A2 (51,279) CYP2C8 (51,279) UGT1A1 (51,279) UGT1A8 (51,279) UGT1A9 (51,279)											99,2% (51)
AUTRES													
ACIDE FOLIQUE													
BICARBONATE SODIUM													
CALCIUM CARBONATE													
CARBONATE DE SÉVÉLAMER													
CETIRIZINE													93% +/- 0,3% (51)
NATRIUMTHIOSULFATE													
POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM													
POTASSIUM CHLORURE													
PYRIDOXINE													

<i>Table des matières</i>	1
<i>Table des figures</i>	3
<i>Table des tableaux</i>	5
<i>Liste des abréviations</i>	7
<i>Introduction</i>	9
PARTIE A : La transplantation rénale	11
1 État des lieux et indications à la transplantation	11
2 Les principes de la loi de bioéthique concernant les dons d'organe	12
3 La mise en place de la greffe	14
3.1 Le principe d'attribution des transplantations	14
3.2 La technique de la transplantation rénale	15
3.2.1 Rappels anatomiques simplifiés du rein	15
3.2.2 La transplantation.....	17
3.3 Les différents types de donneurs	17
4 Les complications de la transplantation rénale	18
4.1 Le rejet	18
4.1.1 Le mécanisme de rejet	18
4.1.1.1 Le rejet hyperaigu ou vasculaire	18
4.1.1.2 Le rejet aigu ou cellulaire	19
4.1.1.3 Le rejet chronique.....	19
4.1.2 Les principales règles d'histocompatibilité.....	19
4.2 Complications chirurgicales	20
4.3 Les complications infectieuses	21
4.4 Le diabète induit	22
4.5 Risque de maladies cardiovasculaires	23
4.6 Les maladies hépatiques	24
4.7 Le cancer	24
Partie B. Les traitements immunosuppresseurs	27
1 Traitement d'induction, les biomédicaments	27
1.1 Anticorps déplétants	27
1.1.1 Anticorps polyclonaux	27
1.1.2 Anticorps monoclonaux.....	28
2 Les traitements d'entretien	29
2.1 Inhibiteurs de la calcineurine	29
2.2 Les glucocorticoïdes	30
2.3 Inhibiteurs de mTOR	30
2.4 Anti-métabolites : inhibition de la synthèse des acides nucléiques	31
2.5 Les bloqueurs de la co-stimulation : belatacept Nulojix®	32

Partie C. Mise en place d'un outil pour la recherche d'interactions entre les traitements conventionnels et les traitements immunosuppresseurs	37
1 Objectif de l'étude	37
2 Matériel et méthode	38
3 Résultats	40
3.1 Recueil des traitements couramment utilisés dans le service de néphrologie	40
3.2 Revue de la littérature sur les paramètres pharmacocinétiques des traitements	42
3.3 Tableau double-entrée	42
3.3.1 Les anti-infectieux	43
3.3.2 Les antidiabétiques.....	44
3.3.3 Les traitements hypocholestérolémiants	45
3.3.4 Les inhibiteurs de la pompe à protons	45
3.3.5 Les traitements antiémétiques, anti-diarrhéiques, les laxatifs et les antispasmodiques	46
3.3.6 Les inhibiteurs calciques, inhibiteurs enzyme de conversion et les sartans.....	47
3.3.7 Les bêtabloquants et amiodarone.....	48
3.3.8 Les diurétiques	49
3.3.9 Les anticoagulants	49
3.3.10 Les antiagrégants plaquettaires.....	50
3.3.11 Les agents stimulants l'érythropoïèse	51
3.3.12 Les médicaments du système respiratoire	51
3.3.13 Les médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.....	52
3.3.14 Les médicaments utilisés dans le syndrome anxiodépressif.....	52
3.3.15 Les autres médicaments du système nerveux central	53
3.3.16 Les antalgiques	54
3.3.17 Les hormones systémiques.....	55
3.3.18 Les médicaments utilisés dans la crise de goutte	55
3.3.19 Les autres médicaments non classés	56
4 Discussion	57
Conclusion	61
Bibliographie	63
Annexes.....	81

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : PIGUET - Lou
Thèse soutenue le : 23 juin 2023

Titre de la thèse :

Outil d'aide à la recherche d'interactions médicamenteuses chez les patients transplantés rénaux

Résumé :

La transplantation rénale est une stratégie thérapeutique de dernier recours utilisée lorsque le patient est au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale. Les complications post-greffe peuvent être multiples, comme le rejet du greffon par exemple. La plupart des traitements immunosuppresseurs instaurés durant la phase précoce et pour la phase d'entretien post-greffe sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, à risque d'interactions médicamenteuses. Ces traitements immunosuppresseurs viennent se rajouter aux traitements conventionnels et ceux de la prise en charge aigüe des patients. Ils augmentent ainsi le risque d'interactions médicamenteuses. Un des risques encourus est une variation des concentrations de l'immunosuppresseurs pouvant entraîner un rejet, ou alors une augmentation de ses toxicités. Il s'agit d'une revue de la littérature sur les paramètres pharmacocinétiques des traitements immunosuppresseurs et conventionnels fréquemment utilisés dans le service de néphrologie. Cette étude permet, par la conception d'un outil pratique, d'orienter le pharmacien ou le prescripteur sur le risque d'interactions médicamenteuses avec les traitements présents sur l'ordonnance du patient. Il permet également d'orienter vers une alternative de classe pharmacologique grâce aux nombreuses molécules étudiées dans ce recueil.

Mots clés : Traitements immunosuppresseurs, traitements conventionnels, outil de recherche, greffe rénal