



N° d'Ordre : 20 / 2021

**Formation Doctorale : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie**

**Spécialité : Biochimie et Biotechnologie**

**Laboratoires : Laboratoire Biotechnologie, Environnement, Agroalimentaire et Santé &**

**Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie CHU Hassan II-Fès.**

## **THESE DE DOCTORAT**

Présentée par

**Meriam RTEL BENNANI**

**Suivi thérapeutique pharmacologique des anti calcineurines  
et pharmacocinétique de population chez les transplantés rénaux**

Soutenue le 09 /04 / 2021 devant le jury composé de :

<i>Pr. Mohammed El Azami El Idrissi</i>	<i>F. Médecine et Pharmacie-Fès</i>	<i>Président</i>
<i>Pr. Yassamine Bentata</i>	<i>F. Médecine et Pharmacie-Oujda</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>Pr. Dalila Bouceta</i>	<i>F. Sciences Dhar El Mahraz-Fès</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>Pr. Mohammed Arrayhani</i>	<i>F. Médecine et Pharmacie-Agadir</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>Pr. Sanae Achour</i>	<i>F. Médecine et Pharmacie-Fès</i>	<i>Examineur</i>
<i>Pr. Tarik Sqalli</i>	<i>F. Médecine et Pharmacie-Fès</i>	<i>Examineur</i>
<i>Dr. David Ternant</i>	<i>F. Pharmacie- Tours, France</i>	<i>Examineur</i>
<i>Pr. Mohammed El Hassouni</i>	<i>F. Sciences Dhar El Mahraz-Fès</i>	<i>Directeur de thèse</i>
<i>Pr. Youssef Khabbal</i>	<i>F. Médecine et Pharmacie-Agadir</i>	<i>Co-directeur de thèse</i>

*A tous les nouveaux Doctorants chercheurs,*

Vous êtes sur le point de démarrer un travail de recherche à la fois très complexe et passionnant ! Complexe de par tous les nouveaux aspects qu'il demande de maîtriser, complexe de par l'autonomie absolue qu'il exige, mais aussi par l'obligation de résultat qu'il impose. Un travail complexe certes, un travail de rigueur, mais surtout un travail passionnant.

Souvenez-vous toujours de choisir un sujet qui vous attire et qui fait vibrer vos neurones, celui qui malgré toutes les connaissances pré-acquises vous semble venu tout droit de la planète Mars. Un sujet pour lequel vous serez prêt à vous battre contre votre propre égo, contre votre échec mais aussi contre toutes les volontés aussi bonnes soient-elles !!!

Loin de vouloir vous décourager, mais il faut se préparer à un combat dont la victoire fera de vous un héros de guerre. Un combat qui vous fera voir des facettes de votre personnalité surprenantes. Vous serez tantôt l'adulte persévérant, sûr de soi tantôt l'enfant perdu seul au monde. Vous basculerez entre la certitude et l'incertitude, l'absolu et le relativisme, la force et la faiblesse mais vous serez toujours là prêt à tout pour arriver à vos objectifs ! Et oui la thèse de recherche vous apprendra la Patience avec un P majuscule. Elle vous guidera vers la voie de la maturité aussi épineuse soit elle, elle fera de vous un vrai diplomate mais surtout une personne fière, très fière !! Fièvre d'avoir pu combattre aux côtés des grands, vos maîtres, vos collègues, vos amis et même votre famille qui vous ont toujours soutenu. Fièvre de goûter au goût de la réussite aigre doux, à la fois amer et bon ! Sachez que c'est le goût le plus recherché que vous n'avez jamais goûté.

Ces mots étaient pour vous, pour nous, pour moi juste pour vous encourager à continuer d'y croire. Rêvez grand, vous réussirez grandement !!! Continuez à croire en vous, en vos capacités, en votre foi ! Continuez à voir de la lumière et de l'espoir même là où tout le monde voit noire car la vie est faite pour ceux qui savent rêver et la réussite pour ceux qui voient une opportunité dans chaque échec !

Je vous souhaite à tous très bon courage et bonne dégustation ! Vous êtes sur le point de vivre les pires et meilleures années de votre vie qui vous transformeront à jamais !!

Meriam Rtel Bennani

# Remerciements

---

A mon Pr. *Mohammed El Hassouni*,

Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir cru en moi dès le début, de m'avoir soutenu dans les moments les plus difficiles de ce travail de recherche et d'être toujours là pour trouver des solutions. M'encadrer fût un grand honneur pour moi.

A mon Pr *Youssef Khabbal*,

Merci d'avoir accepté de me co-encadrer, de m'avoir donné l'opportunité de faire un travail de recherche autour d'un thème qui me passionne et d'avoir été le grand conseiller pour moi.

A Monsieur le Pr. *Tarik Sqalli*,

Mille mercis et une reconnaissance infinie pour toutes les bonnes raisons que vous connaissez déjà. Vous m'avez accueillie en toute sympathie au sein de votre service et vous avez toujours été là pour défendre ma cause. Vous m'avez encouragée à aller jusqu'au bout de mon travail. Je vous témoigne aujourd'hui ma plus grande gratitude.

A Madame le Pr *Sanae Achour*,

Je vous exprime par le présent, l'expression de mon profond respect et ma grande estime pour vous. Je vous remercie pour vos suggestions, vos conseils et de m'avoir reçue au sein de votre laboratoire de Pharmaco-Toxicologie.

A Monsieur le Pr *Nourreddine Rais*,

Merci pour votre contribution en tant que mathématicien statisticien dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre temps et votre patience.

A Madame le Pr *Yassamine Bentata*,

Je vous exprime ma gratitude de m'avoir reçue au sein de votre service de Néphrologie du CHU Med VI Oujda et d'avoir répondu présente à la réalisation de ce travail. Merci pour vos encouragements et votre motivation.

A mon ami et confrère Dr. *David Ternant*,

Ton expertise en pharmacocinétique de population, tes conseils précieux ainsi que ton soutien personnel m'ont été d'un apport inestimable. Merci de m'avoir encouragée et poussée à y croire et à préserver. Merci pour tout.

A monsieur le Pr *Mathias Buchler*,

Merci de m'avoir fait profiter de votre grande expérience en néphrologie et en transplantation. Mon stage au sein de votre service m'a été d'une grande utilité pour la réalisation de mon travail.

A ma chère *Ilham Arhoun*,

Mon amie de « front », ma confidente et mon alliée de parcours. Je te remercie d'avoir été là dans les bons moments mais aussi les pires moments de fatigue, de burn out. Merci de m'avoir épaulée et aidée à chaque fois que j'en ai eu besoin.

Un grand *merci*,

A tous mes collègues néphrologues (Fatima Zahra, Zineb, Meriame, Yassine, Hicham), les toxicologues (Imen, Hasnae)

A tout le staff médical, paramédical, techniciens des services de Néphrologie et Pharmacotoxicologie du CHU Hassan II-Fès.

Vous avez été des ami(e)s extraordinaires et des conseillers irréprochables.

# Dédicaces

---

A *mes parents d'amour*, ma terre et mon ciel,

Chers parents, je vous témoigne l'expression de mon amour, de ma reconnaissance infinie et ma fierté démesurée d'être d'abord votre fille et ensuite le fruit de votre éducation si exemplaire qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je vous aime.

A mes **chers beaux-parents**,

Aussi beaux que bons, vous êtes pour moi des deuxièmes parents, Je vous aime d'un amour sincère et fidèle.

A mon **cher époux**,

Que serais-je sans toi ? Mon ange gardien et la lumière de mon existence. Tu es l'homme de ma vie, mon amour éternel et ma raison de vivre.

A *mes deux bouts de chou*,

Ali et Jad, mon soleil et ma lune, mon rire et ma joie, à mes fruits d'amour si délicieux ! Je vous aime éperdument.

A *mes fraîches amours*,

Lina, Ghita, Sofia, Houda, Hind, Hanae, Imane,

Vous êtes mon sourire, mon bonheur. Vous êtes cette âme qui est en moi, cet oxygène que je respire et qui me permet de vivre. Vous êtes, chacune à sa façon, unique pour moi.

A *mes neveux chéris*,

Karam, Sarah, Jad, Omar, Ghita, Rania, Youssef, Lina et Ali

# Sommaire

---

Remerciements.....	0
Dédicaces.....	0
Sommaire.....	0
Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	0
Liste des tableaux.....	0
INTRODUCTION GENERALE.....	1
INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
<b>1 Reins et transplantation rénale.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Reins.....</b>	<b>5</b>
1.1.1 Anatomie du rein.....	5
1.1.2 Les différentes fonctions du rein :.....	6
<b>1.2 Transplantation rénale.....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Histoire de la transplantation.....	7
1.2.1.1 Au niveau international :.....	7
1.2.1.2 Au niveau national :.....	8
1.2.2 Définition.....	9
1.2.3 Indications.....	9
1.2.4 Différents types de donneurs :.....	10
1.2.5 Rejet de greffes :.....	10
1.2.5.1 Rejet hyper aigu.....	10
1.2.5.2 Rejet aigu cellulaire.....	11
1.2.5.3 Rejet chronique.....	11
1.2.6 Risques et complications de la transplantation rénale :.....	12
<b>2 Généralités pharmacologiques :.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Signaux d'activation des lymphocytes T :.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Classification des immunosuppresseurs.....</b>	<b>14</b>
2.2.1 Traitement immunosuppresseur chimique.....	17
2.2.1.1 Inhibiteurs des calcineurines.....	17
2.2.1.1.1 Généralités.....	17
2.2.1.1.2 Posologie et indications :.....	20
2.2.1.1.3 Mécanisme d'action :.....	21
2.2.1.1.4 Propriétés pharmacocinétiques.....	22
2.2.1.1.5 Facteurs influençant la pharmacocinétique des anti-calcineurines.....	24
2.2.1.1.6 Effets indésirables.....	26

2.2.1.2 M-tor (mammalian target of rapamycin): sirolimus/everolimus .....	28
2.2.1.2.1 Pharmacodynamique .....	28
2.2.1.2.2 Pharmacocinétique .....	29
2.2.1.2.3 Effets indésirables .....	29
2.2.1.3 Inhibiteurs de la synthèse des bases puriques.....	29
2.2.1.3.1 Pharmacodynamique .....	29
2.2.1.3.2 Pharmacocinétique .....	30
2.2.1.3.3 Effets indésirables .....	31
2.2.1.4 Glucocorticoïdes.....	32
2.2.1.4.1 Pharmacodynamique .....	32
2.2.1.4.2 Pharmacocinétique .....	32
2.2.1.4.3 Effets indésirables .....	33
2.2.2 Traitement biologique.....	35
2.2.2.1 Anticorps polyclonaux et monoclonaux .....	35
<b>3 Interactions médicamenteuses avec les anticalcineurines .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Actions de médicaments sur la ciclosporine et le tacrolimus.....</b>	<b>37</b>
3.1.1 Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacocinétique.....	37
3.1.2 Médicaments à l'origine d'Interactions d'ordre pharmacodynamique.....	40
<b>3.2 Actions de la ciclosporine et du tacrolimus sur d'autres médicaments.....</b>	<b>41</b>
<b>3.3 Interaction avec la nourriture .....</b>	<b>42</b>
<b>4 Suivi thérapeutique pharmacologique des anti calcineurines.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2 Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus .....</b>	<b>47</b>
<b>4.3 Limites du suivi thérapeutique pharmacologique .....</b>	<b>48</b>
<b>5 Modélisation pharmacocinétique par approche de population .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1 Modélisation pharmacologique .....</b>	<b>48</b>
<b>5.2 Modélisation pharmacocinétique par approche non compartimentale.....</b>	<b>48</b>
<b>5.3 Modélisation pharmacocinétique par approche compartimentale .....</b>	<b>49</b>
5.3.1 Modélisation par approche monocompartimentale .....	49
<b>5.4 Modélisation par approche bicompartimentale avec constantes de transfert d'ordre 1 .....</b>	<b>50</b>
<b>6 Principes de modélisation - approche de population.....</b>	<b>51</b>
<b>6.1 Approche individuelle .....</b>	<b>51</b>
<b>6.2 Approche de population.....</b>	<b>52</b>
<b>6.3 Modèles hiérarchiques .....</b>	<b>52</b>
6.3.1 Modèle structural.....	52
6.3.2 Modèle de variabilité interindividuelle .....	53
6.3.3 Modèle d'erreur résiduel .....	54

6.3.4 Covariables .....	55
<b>6.4 Diagnostic et validation des modèles</b> .....	<b>57</b>
6.4.1 Analyse graphique.....	57
6.4.2 Analyse numérique .....	58
<b>7 Contexte</b> .....	<b>59</b>
<i>Matériels et méthodes</i> .....	<i>61</i>
<b>1. Patients de l'étude</b> .....	<b>64</b>
<b>1.1. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique chez le TR</b> .....	<b>64</b>
1.1.1. Critères d'inclusion.....	64
1.1.2. Critères d'exclusion .....	64
<b>1.2. Interaction entre cyclosporine et nourriture</b> .....	<b>64</b>
<b>2. Protocole de l'étude</b> .....	<b>65</b>
<b>2.1. Suivi thérapeutique pharmacologique</b> .....	<b>65</b>
2.1.1. Collecte de données .....	65
2.1.2. Analyse statistique .....	67
2.1.3 Thérapie immunosuppressive .....	67
2.1.4. Dosage sanguin .....	67
2.1.5. STP de la ciclosporine au sein du CHU Hassan II .....	67
2.1.5.1. Pré-analytique.....	67
2.1.5.2. Méthode analytique utilisée.....	69
2.1.5.2.1. Principe de dosage .....	70
2.1.5.2.2. Caractéristiques de la méthode d'analyse.....	71
2.1.5.2.3. Limites de la procédure analytique.....	72
2.1.5.3. Interprétation en fonction des concentrations cible :.....	72
2.1.6. STP du tacrolimus au sein du CHU Hassan II .....	73
2.1.6.1. Pré-analytique .....	73
2.1.6.2. Méthode analytique .....	74
2.1.6.2.1. Principe de dosage.....	74
2.1.6.2.2. Caractéristiques de la méthode .....	74
2.1.6.3. Interprétation en fonction des concentrations cible.....	75
<b>2.2. Interaction entre CsA et nourriture</b> .....	<b>75</b>
2.2.1. Méthode de dosage .....	76
2.2.2. Modélisation pharmacocinétique .....	76
2.2.2.1. Modèles statistiques.....	77
2.2.2.1.1. Modèle d'erreur résiduelle .....	77
2.2.2.1.2. Construction du modèle Bayésien .....	78
<b>RESULTATS</b> .....	<b>79</b>

<b>1. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique chez le TR</b> .....	80
<b>1.1. Patients</b> .....	80
1.1.1. Age moyen et tranche d'âge : .....	80
1.1.2. Genre des patients : .....	80
1.1.3. Origine ethnique .....	81
1.1.4. Niveau d'étude .....	81
1.1.5. Situation familiale .....	82
1.1.6. Couverture sociale .....	82
1.1.7. Habitudes alcoolo-tabagiques et toxiques .....	83
1.1.8. Etiologies de la maladie rénale .....	83
1.1.9. Antécédents personnels et familiaux .....	84
1.1.10. Donneurs et informations autour de la greffe .....	84
1.1.10.1. Type de donneurs .....	84
1.1.10.2. Compatibilité .....	85
1.1.10.3. Genre .....	86
1.1.10.4. Age des donneurs .....	86
<b>1.2. Durée du suivi thérapeutique</b> .....	87
<b>1.3. Tendance de prescription des CNI comme thérapie d'entretien</b> .....	87
<b>1.4. Usage du STP</b> .....	87
<b>1.5. Co-prescription médicamenteuse</b> .....	88
<b>1.6. Utilisation à long terme du STP et variabilité pharmacocinétique</b> .....	89
1.6.1. Corrélation entre concentration et dose .....	89
1.6.2. Variabilité inter et intra-individuelle .....	90
1.6.3. Variation en fonction du délai post greffe .....	91
1.6.4. Débit de filtration glomérulaire après un an post greffe GFR .....	92
<b>1.7. Mesures de concentrations résiduelles et marge thérapeutique</b> .....	93
1.7.1. Distribution générale des concentrations .....	93
1.7.2. Répartition selon la période post greffe : .....	94
<b>1.8. Variation du ratio (cc/dose) en fonction de l'âge du patient</b> .....	95
<b>1.9. Variations en fonction du genre</b> .....	96
<b>1.10. Effets indésirables des CNI</b> .....	97
<b>2. Interaction entre cyclosporine et nourriture</b> .....	99
2.1. Patients .....	99
2.1.1. Age des patients .....	99
2.1.2. Genre des patients .....	99
2.1.3. Indice de masse corporelle .....	100
2.2. Thérapie immunosuppressive .....	100
2.3. Paramètres biologiques .....	101
2.4. Prise de nourriture .....	102

2.5. Modèle pharmacocinétique de population .....	102
2.5.1. Modèle Bayésien .....	104
2.5.2. Influence de la nourriture .....	105
<b>Discussion générale</b> .....	<b>109</b>
<i>Autres travaux</i> .....	<i>119</i>
<b>Résumé</b> .....	<b>123</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>124</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>141</b>

# *Liste des abréviations*

---

<b>6-MP</b>	6- mercaptopurine
<b>ABCB1</b>	ATP binding cassette subfamily B member 1
<b>ACs</b>	Anticorps
<b>AIC</b>	Akaike's information criterion
<b>API</b>	Activator protein 1
<b>AUC</b>	Aire sous la courbe
<b>BK virus</b>	Virus bacille de Kokh
<b>CBG</b>	Cortisol binding globuline
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentration maximale
<b>CMH</b>	Complexe d'histocompatibilité
<b>CMIA</b>	Chimiluminescence microparticle immuno assay
<b>CMV</b>	Cytomégalo virus
<b>CNI</b>	Inhibiteur de la calcineurine
<b>COVID-19</b>	Corona virus disease
<b>CPA</b>	Cellule présentatrice d'antigène
<b>CRP</b>	C- réactive protéine
<b>Cs</b>	Corticoïdes
<b>CsA, CyA</b>	Cyclosporine
<b>CYP 450</b>	Cytochrome P 450
<b>DEME</b>	Donneur en état de mort enchéphalique
<b>DHODH</b>	Dihydro orotate déshydrogénase
<b>DVA</b>	Donneur vivant apparenté
<b>DVNA</b>	Donneur vivant non apparenté
<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>FK</b>	Tacrolimus
<b>FKBP</b>	Protéine de liaison au tacrolimus
<b>FO</b>	fonction objective
<b>GCR</b>	Récepteur des glucocorticoïdes
<b>GFR</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>GNC</b>	Glomérulonéphrite chronique
<b>GOF</b>	Godness of fit= qualité de l'ajustement
<b>GRE</b>	Elément de réponse aux corticoïdes
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HDL</b>	Lipoprotéine de haute densité
<b>HLA</b>	human leucocyte antigen
<b>HPLC-MS</b>	Chromatographie liquide haute performance couplée à la masse
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IIV</b>	Variabilité inter individuelle
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMPDH</b>	Inosine monophosphate déshydrogénase
<b>IOV</b>	Variabilité inter occasion
<b>IPRED</b>	Prédiction individuelle
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>IWRES</b>	Résidus individuels pondérés
<b>k<sub>10</sub></b>	Taux constant d'élimination
<b>K<sub>a</sub></b>	Constante d'absorption
<b>K<sub>el</sub>, K<sub>e</sub></b>	Constante d'élimination
<b>K<sub>tr</sub></b>	Constante de transfert
<b>L/h</b>	Litre par heure

<b>LDL</b>	Lipoprotéine de faible densité
<b>Lm</b>	Modèle linéaire
<b>mg</b>	Milligrammes
<b>MMF</b>	Mycophénolate mofétille
<b>MPA</b>	Acide mycophénolique
<b>MPAG</b>	7-O-glucuronide de l'acide mycophénolique
<b>MPDH</b>	Monophosphate déshydrogénase
<b>Mtor</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>NFAT</b>	Nuclear activating factor of T cell
<b>NFKB</b>	Facteur nucléaire Kappa B
<b>ng/ml</b>	Nano grammes par millilitre
<b>NPDE</b>	Prédiction normalisée de distribution des erreurs
<b>PA</b>	Pression artérielle
<b>P-gp</b>	Glycoprotéine p
<b>PK</b>	Pharmacocinétique
<b>PKC</b>	Protéine kinase C
<b>PRED</b>	Prédiction de population
<b>RAD</b>	Rapamycine dérivée
<b>RCP</b>	Résumé caractéristiques produit
<b>RIL-2</b>	récepteur de l'interleukine 2
<b>RSE</b>	Erreur standard relative
<b>SAL</b>	Sérum antilymphocytaire
<b>SE</b>	Erreur standard
<b>SNP</b>	Single nucleotide polymorphism
<b>SSM</b>	Sum of square model= somme du modèle carré
<b>STP</b>	Suivi thérapeutique pharmacologique
<b>TCR</b>	Récepteur cellule T
<b>T<sub>max</sub></b>	Temps maximal
<b>Vit D</b>	Vitamine D
<b>VLDL</b>	Lipoprotéine de très faible densité

# Liste des figures

---

Figure 1. Anatomie du rein.....	6
Figure 2. Représentation schématique de la réponse humorale et cellulaire .....	12
Figure 3. Schéma d'activation des lymphocytes T via les trois signaux (23) .....	14
Figure 4. Niveaux d'actions des différents immunosuppresseurs (23) .....	15
Figure 5. Histoire des traitements immunosuppresseurs .....	17
Figure 6. Structure chimique de la ciclosporine (29).....	17
Figure 7. Différentes spécialités de la ciclosporine : Sandimmun® et Neoral® .....	18
Figure 8. Structure chimique du tacrolimus.....	19
Figure 9. Mécanisme d'action principal de la cyclosporine (via cyclophiline)ou tacrolimus (via FKBP12). .....	22
Figure 10. Schéma représentant le mécanisme d'action du MMF .....	31
Figure 11. Principales interactions avec les immunosuppresseurs (23) .....	41
Figure 12. Représentation biologique du modèle monocompartimental après administration par voie IV.....	50
Figure 13. Représentation biologique du modèle à deux compartiments après administration pour voie IV.....	51
Figure 14. Concentrations prédites d'un principe actif en fonction du temps après administration IV en utilisant une approche de population (200).....	52
Figure 15. Variabilité interindividuelle et erreur résiduelle dans une représentation graphique des concentrations observées en fonction du temps dans le cas d'un sujet (200).....	54
Figure 16. Représentation graphique des différents modèles d'erreur résiduelle .....	55
Figure 17. Méthodologie dans le choix des patients retenus pour le travail pratique. ....	63
Figure 18. Abbott-Architect i1000SR.....	69
Figure 19. Principe de la méthode CMIA.....	71
Figure 20. Répartition des patients transplantés selon les tranches d'âge au moment de la greffe (A) et à la dernière consultation (B).....	80
Figure 21. Répartition des patients transplantés inclus dans l'étude selon le genre .....	81
Figure 22. Répartition des patients transplantés rénaux selon leur origine ethnique .....	81
Figure 23. Répartition des patients transplantés rénaux selon leur niveau d'étude académique. ....	82
Figure 24. Répartition des patients transplantés rénaux selon leur situation familiale. ....	82
Figure 25. Couverture sociale des patients transplantés rénaux inclus dans l'étude .....	83
Figure 26. Répartition des patients transplantés rénaux selon les habitudes toxiques ou non. ....	83
Figure 27. Etiologie de la maladie rénale chez les patients transplantés rénaux inclus dans l'étude ..	84
Figure 28. Répartition des donneurs de rein selon le type .....	85
Figure 29. Répartition des donneurs-receveurs selon la compatibilité .....	85
Figure 30. Répartition des donneurs selon le genre. ....	86
Figure 31. Répartition des donneurs par tranche d'âge. ....	86
Figure 32. Tendances de prescription des CNI comme thérapie d'entretien sur 10 ans chez les transplantés rénaux.....	87
Figure 33. Répartition des CNI tacrolimus vs. Cyclosporine selon la prescription n=1455.....	88
Figure 34. Différentes classes médicamenteuses prescrites en co-médication avec le traitement immunosuppresseur. ....	88
Figure 35. Variation de la concentration résiduelle en fonction de la dose du tacrolimus(a) et cyclosporine(b) dans le temps avec des mesures multiples. ....	89
Figure 36. Variabilité pharmacocinétique intra- et inter-patient avec un STP à long-term basé sur le ratio C/D pour les patients avec dosages multiples dans le temps pour le tacrolimus (a) et la cyclosporine (b). ....	90
Figure 37. Exemple de variabilité pharmacocinétique intra-patient représentée par le patient 17 avec un STP à long-terme basé sur le ratio C/D avec dosages multiples dans le temps pour les concentrations de la cyclosporine.....	91

Figure 38. Variabilité pharmacocinétique intra-patient pour le patient 20 avec un STP à long-terme basé sur le ratio C/D avec dosages multiples dans le temps pour les concentrations du tacrolimus. .	91
Figure 39. Variation du ratio (cc/dose) de la ciclosporine selon le délai post greffe.....	92
Figure 40. Variation du ratio (cc/dose) du tacrolimus selon le délai post greffe.....	92
Figure 41. Evaluation de la fonction rénale après un an post greffe en se basant sur le GFR.....	93
Figure 42. Distribution des concentrations de ciclosporine (n=563) et de tacrolimus (n=891) situées dans la marge thérapeutique. ....	94
Figure 43. Distribution des concentrations de CNI (CsA= ciclosporine ou FK= tacrolimus) situées dans la marge thérapeutique (n=563 pour CsA et n= 891 pour FK) selon la période post transplantation. ....	95
Figure 44. Effet de l'âge sur le ratio (cc/dose). ....	95
Figure 45. Effet de l'âge du patient sur le ratio (cc/dose) du Tacrolimus .....	96
Figure 46. Effet de l'âge du patient sur le ratio (cc/dose) de la ciclosporine.....	96
Figure 47. Analyse de variance genre-médicament.....	97
Figure 48. Effets indésirables observés chez les patients transplantés rénaux sous ciclosporine et tacrolimus.....	98
Figure 49. Répartition des patients transplantés rénaux sous ciclosporine selon le sexe n=12.....	99
Figure 50. Graphique diagnostique du modèle pharmacocinétique final .....	104
Figure 51. Graphique diagnostique du modèle Bayésien. ....	105
Figure 52. Pharmacocinétique de la ciclosporine pendant le « jeûne » et le « repas ».....	106
Figure 53. Boîtes à moustache du volume central de distribution (V1) et de la constante d'élimination ( $k_{10}$ , paramètre secondaire) sous des conditions de « jeun » (rose) et « repas » (bleu). Le V1 et $k_{10}$ ont tous les deux diminué significativement pendant la condition « jeun ». ....	107

# Liste des tableaux

---

Tableau 1. Différents traitements immunosuppresseurs de type chimique et biologique .....	16
Tableau 2. Différentes formulations contenant la ciclosporine et commercialisées au Maroc. ....	18
Tableau 3. Formes posologiques, formulations des différentes spécialités du Tacrolimus.....	20
Tableau 4. Différentes indications de la ciclosporine et posologies requises.....	21
Tableau 5. Analyse semi-quantitative de la sévérité des principaux effets secondaires de la ciclosporine et du tacrolimus. ....	28
Tableau 6. Immunosuppresseurs commercialisés .....	36
Tableau 7. Résumé des principales caractéristiques pharmacocinétiques des immunosuppresseurs	36
Tableau 8. Principaux inhibiteurs enzymatiques des CNI. ....	38
Tableau 9. Principaux inducteurs enzymatiques.....	39
Tableau 10. Suivi thérapeutique de la ciclosporine. ....	46
Tableau 11. Protocole de dosage des CNI chez les patients transplantés rénaux au sein du service de Néphrologie du CHU Hassan II-Fès.....	66
Tableau 12. Protocole de suivi des patients transplantés rénaux au sein du CHU Hassan II-Fès. ....	68
Tableau 13. Conditions pré-analytiques nécessaires pour le dosage de la ciclosporine .....	69
Tableau 14. Caractéristiques de la méthode d'analyse CMIA pour le dosage de la CsA (Architect Abbott i1000SR). ....	71
Tableau 15. Zones cibles de la CsA en fonction de la période post greffe et du moment de prélèvement. ....	73
Tableau 16. Conditions pré-analytiques du dosage du tacrolimus. ....	73
Tableau 17. Caractéristiques de la méthode d'analyse pour le tacrolimus .....	75
Tableau 18. Concentrations cible du tacrolimus en fonction du délai post greffe. ....	75
Tableau 19. Indice de masse corporel des patients transplantés rénaux sous ciclosporine inclus dans l'étude n=12 .....	100
Tableau 20. Dose quotidienne de ciclosporine pour chaque patient inclus dans l'étude .....	101
Tableau 21. Traitement immunosuppresseur associé à la ciclosporine .....	101
Tableau 22. Paramètres biologiques des patients transplantés rénaux sous CsA inclus dans l'étude. Entre crochets min et max des paramètres mesurés.....	102
Tableau 23. Aliment consommé par les patients selon les situations jeûne/ repas.....	102
Tableau 24. Estimation des paramètres pharmacocinétiques.....	103
Tableau 25. Concentrations de Cyclosporine lors des conditions de 'jeûne' et 'repas'.....	106

# INTRODUCTION GENERALE

---

Depuis plus d'un demi-siècle, le recours à la transplantation rénale est devenu la solution vitale en cas d'insuffisance rénale chronique. La greffe qui vise à restaurer la fonction rénale d'un receveur du greffon à partir d'un donneur a pu connaître le succès grâce aux différents travaux de Dausset et Hamburger sur le complexe majeur d'histocompatibilité. Mais c'est la découverte de l'immunosuppression notamment la corticothérapie, l'azathioprine et le méthotrexate, qui va révolutionner la transplantation. Celle-ci a permis d'éviter la réaction de rejet contre l'hôte et a donc rendu possible les premières transplantations allogéniques (1,2).

La commercialisation par la suite de la ciclosporine pendant les années 70 a donné un nouveau souffle à la thérapie immunosuppressive. Grâce à son efficacité aussi bien sur l'immunité humorale, cellulaire que sur l'inflammation chronique, elle est depuis largement utilisée en greffe d'organes solides et particulièrement du rein. Apparue sous forme huileuse Sandimmun® d'abord, puis en microémulsion Néoral® dans les années 90, elle fait partie de la classe des anti calcineurines à côté du tacrolimus commercialisé en 2005 (3,4).

D'autres molécules sont utilisées en traitement d'induction ou d'entretien comme les inhibiteurs de la mammalian target of rapamycin (m-TOR) (sirolimus et éverolimus), les antimétabolites (acide mycophénolique et azathioprine) et les anticorps (immunoglobulines anti lymphocytaires, basiliximab, bélatacept, rituximab et alemtuzumab (5–8).

Les anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus) constituent le traitement angulaire de la thérapie immunosuppressive d'entretien. Médicaments à marge thérapeutique étroite, ils sont en plus sujets à une grande variabilité inter et intra-individuelle et font l'objet de plusieurs interactions de type médicamenteuse mais aussi avec la nourriture.

Afin d'optimiser leur dose, une mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique est indispensable. Celui-ci se base sur le dosage de la concentration sanguine à la vallée ( $C_0$ ) ou après 2h ( $C_{2h}$ ), ou encore de l'aire sous la courbe  $AUC_{4h}$ ,  $AUC_{12h}$  (8).

Des concentrations cibles des anti-calcineurines ont été préconisées en fonction de la période post greffe selon des conférences de consensus et en se basant sur des observations faites chez une population diversifiée pendant les phases cliniques et non pas de façon individuelle. Toutefois aussi efficace soit-il, le suivi thérapeutique pharmacologique ne donne aucune certitude que la concentration dosée correspond au reflet parfait dans le plasma. Aussi la grande variabilité pharmacocinétique chez un patient donné diminue la fiabilité d'une seule mesure comme prédictive d'efficacité ou de toxicité (9). Et malgré l'utilisation intensive de ce suivi thérapeutique pharmacologique, la fréquence du rejet aigu a diminué timidement au cours de ces dernières années et celui-ci peut survenir chez le patient alors même que ses concentrations sanguines sont en zone thérapeutique.

La recherche de nouvelles stratégies de monitoring s'est imposée et des mesures répétées chez chaque individu restent donc nécessaires pour évaluer l'exposition de façon personnalisée. Ces nouvelles approches autoriseraient également d'atteindre les concentrations cibles plus rapidement en tenant compte des co-variables susceptibles d'interférer avec la pharmacocinétique de ces anti-calcineurines. La modélisation pharmacocinétique de population est l'une des stratégies les plus efficaces. En développant un modèle pharmacocinétique, une meilleure prédiction des concentrations sanguines des IS sera faite (10).

L'objectif principal de ce travail est d'optimiser la thérapeutique immunosuppressive et particulièrement celle des anti-calcineurines chez le transplanté rénal marocain. Notre population d'étude regroupait les patients transplantés rénaux des services de Néphrologie du CHU Hassan II- Fès et Mohammed VI-Oujda. Pour atteindre cet objectif nous nous sommes fixés plusieurs objectifs secondaires notamment :

- La description des habitudes de prescription d'anti-calcineurines au niveau marocain
- La recherche de dose optimale en relation avec le profil pharmacocinétique marocain
- La description de la variabilité inter et intra-individuelle chez le transplanté rénal marocain

Toutefois malgré son efficacité en routine, le suivi thérapeutique a des limites. Des fluctuations de dosages peuvent persister malgré un suivi thérapeutique rigoureux en relation avec différentes co-variables. Nous nous sommes donc fixés d'autres objectifs notamment :

- La description et la recherche de l'effet de co-variables associées sur la pk des anti calcineurines chez notre population d'étude ex : caractéristiques personnelles, co-médication, alimentation....
- Etudier l'impact de la nourriture et particulièrement l'huile d'olive qui est très consommée au Maroc, sur la pharmacocinétique de la ciclosporine.
- Réaliser un modèle pharmacocinétique de population en collaboration avec les services de pharmacologie et de néphrologie du CHU de Tours.
- Quantifier l'effet du repas et de l'huile d'olives sur les différents paramètres pharmacocinétiques de l'absorption, la distribution et l'élimination de la ciclosporine.

# INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

---

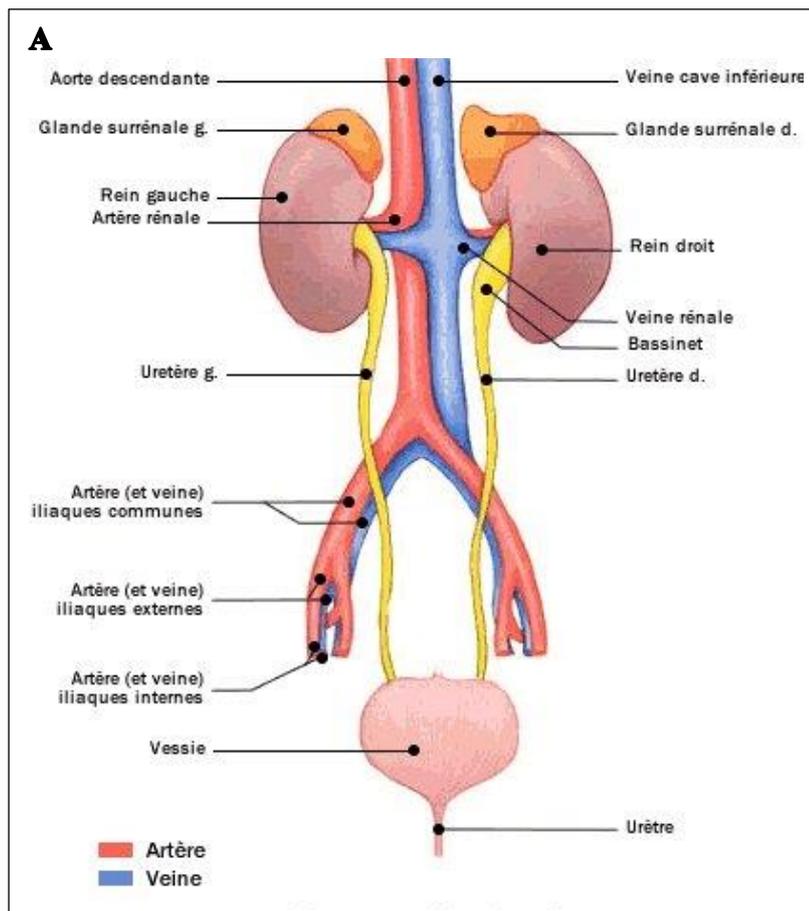
# 1 Reins et transplantation rénale

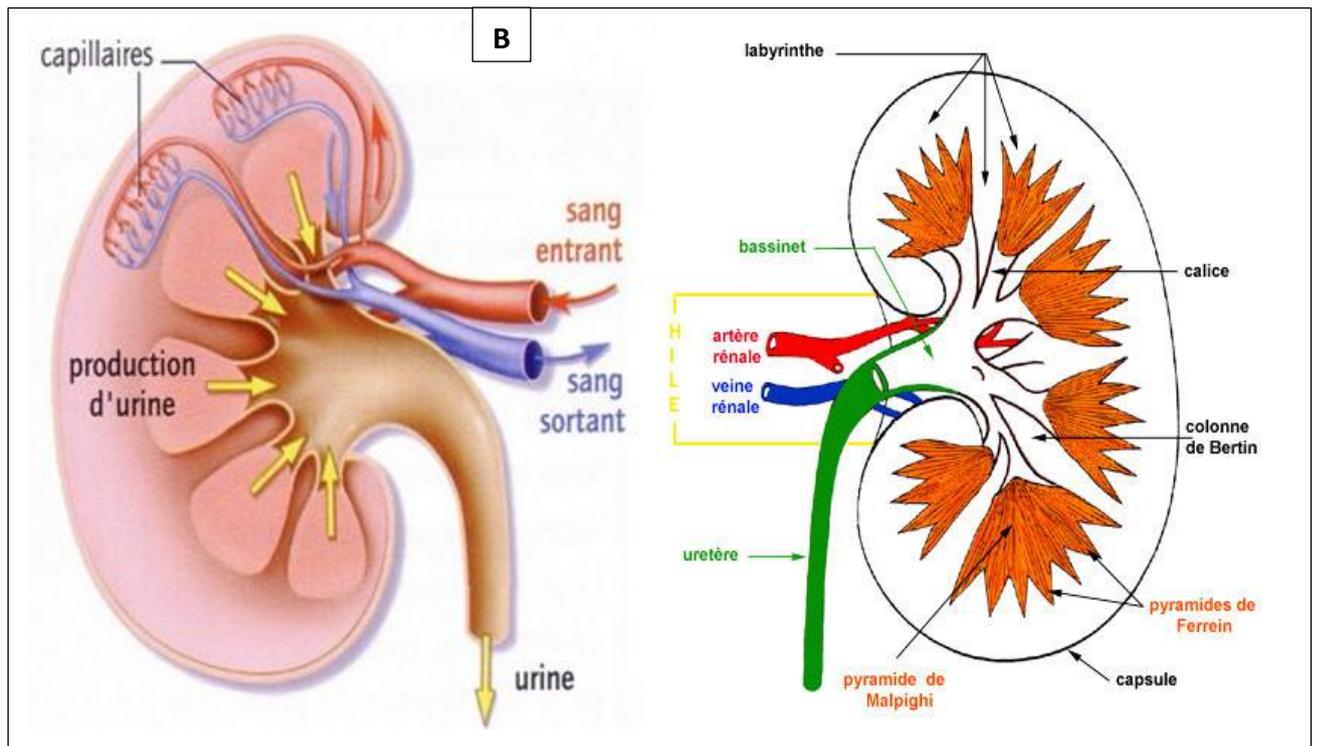
## 1.1 Reins

### 1.1.1 Anatomie du rein

Les reins sont deux organes appartenant au système urinaire. Ils possèdent une forme d'haricot et ont plus ou moins la taille du poing. Situés de chaque côté de la colonne vertébrale en partie cachés par les dernières côtes, un rein mesure en moyenne 12 centimètres sur 6 cm et fait 3 cm d'épaisseur, mais sa taille peut diminuer en cas d'insuffisance rénale chronique. Chaque rein pèse environ 150 grammes. (Figure 1A)

- Le rein droit est situé à l'arrière du foie
- Le rein gauche en arrière du pancréas et du pôle inférieur de la rate
- Le sang est amené par une artère rénale qui vient de l'aorte abdominale
- Après avoir traversé la masse du rein, le sang est évacué par une veine rénale qui va déboucher dans la veine cave inférieure. De chaque rein part un canal excréteur, d'abord large (le bassinet) puis fin l'uretère qui va amener dans la vessie l'urine fabriquée par le rein (Figure 1B).





**Figure 1. Anatomie du rein**

### 1.1.2 Les différentes fonctions du rein :

- **Fonction d'épuration et de régulation hydro-électrolytique :** cette fonction permet de maintenir l'équilibre intérieur de l'organisme en équilibrant les entrées et les sorties de l'eau, des électrolytes (potassium, sodium, chlore, bicarbonates...), de l'azote apporté sous forme de protides par l'alimentation et éliminé sous forme d'urée, de créatinine et d'acide urique. Elle permet aussi d'éliminer de multiples autres substances, toxiques ou médicamenteuses par la fabrication de l'urine.
- **Fabrication de la rénine :** le rein sécrète une hormone, la **rénine**, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle (PA). La rénine catalyse la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I. L'angiotensine I sera transformée en angiotensine II grâce à l'**enzyme de conversion de l'angiotensine**.

L'angiotensine II a un double rôle :

- Vasoconstriction intense des artérioles qui entraîne l'augmentation de la PA.
- Stimulation de la sécrétion d'**Aldostérone** hormone fabriquée par les glandes surrénales qui va permettre la réabsorption de sodium au niveau du tubule rénal distal et de sécréter le potassium dans l'urine afin de maintenir la volémie et la tension artérielle dans les limites physiologiques.

- **Sécrétion de l'érythropoïétine** : elle est sécrétée par le cortex rénal. La synthèse d'EPO est stimulée par la baisse du taux d'oxygène circulant dans les artères rénales ou du nombre des érythrocytes parvenant au niveau du rein (hémorragie, hémolyse, etc.). L'EPO agit alors comme un facteur de croissance hématopoïétique et stimule la synthèse des globules rouges au niveau de la moelle osseuse, afin de permettre à l'organisme de s'adapter à différentes situations physiologiques, en régulant le stock des globules rouges et de l'hémoglobine sanguine (Hb).
- **Activation de la Vitamine D** : la vit D est fabriquée au niveau de la peau sous l'effet des rayons de soleil à partir du 7-déshydrocholestérol présent dans le corps. Elle est métabolisée par le foie en 25-hydroxy-vitamine D puis transformée en produit actif par le rein (elle devient alors le 1-alpha OH-Cholécalférol), son rôle est de permettre l'absorption du calcium alimentaire par l'intestin et sa fixation sur l'os, **les reins interviennent donc dans le maintien d'une structure osseuse normale.**

## 1.2 Transplantation rénale

### 1.2.1 Histoire de la transplantation

#### 1.2.1.1 *Au niveau international* :

La première tentative de greffe rénale est réalisée par des médecins au début du XXème siècle. Elle est d'abord effectuée d'un donneur animal vers un receveur animal, puis d'un animal donneur vers l'homme pour enfin arriver à tenter une transplantation d'homme vers homme.

Le choix du rein comme organe à transplanter a été possible grâce à ses particularités. C'est un organe duel, la survie du donneur (ou receveur) est possible avec un seul rein restant (ou reçu). L'anastomose est aussi facile à réaliser vu le pédicule vasculaire de grand calibre et enfin sa voie excrétrice est facilement rétablie et sa fonction contrôlée par différents examens biologiques.

La greffe rénale a connu deux grandes époques :

- Première moitié du siècle (1902-1959) : «greffe nature» faite à la suite de greffes tissulaires dans le cadre de la chirurgie expérimentale de l'animal ou de l'homme « non modifié » (1) (2)
  - 1906 : *Mathieu Jaloubay* chirurgien vasculaire tente une transplantation rénale à partir d'un porc puis un rein de chèvre au pli du coude de deux femmes. C'est un échec et ces malades décèdent peu après.

- 1936 : *Yu Yu Voronoy* définit le rejet comme un évènement immunologique. Il tente la première homotransplantation rénale. Le receveur qui est une jeune femme de 26 ans meurt quelques jours après, et le donneur est un homme décédé de 60 ans.
- 1951 : *Richard Lawler* un américain greffe un rein cadavérique à une jeune femme souffrant d'ovaires poly kystiques. La greffe est un succès et celle-ci survit pendant 6 mois. La même année, René Küss, avec Charles Dubost et Marceau Servelle des français mettent au point une technique chirurgicale qui permet de placer le greffon dans la fosse iliaque et qui est toujours adoptée.
- 1952 : *Jean Dausset* découvre le système HLA défini comme carte d'identité génétique de l'homme. Il obtient le prix Nobel de la paix en 1980. La même année toute une équipe se mobilise à l'hôpital Necker pour tenter de transplanter le jeune Marius à partir de sa maman. Même si la greffe est un succès et le greffon fonctionne immédiatement, le jeune décède 21 jours plus tard.
- 1954 : *Joseph Murray* réalise la première greffe rénale « réussie » entre deux vrais jumeaux, le problème du rejet ne se pose pas. Elle fonctionne pendant plus de six mois.
- Après 1959 : Celle de la «greffe contre-nature» qui modifie l'homme dans sa structure biologique pour lui faire accepter un organe étranger susceptible de le maintenir en vie (1,2).
  - **1959** : *Damesheck et Schwartz* ont démontré les propriétés immunosuppressives d'un agent anticancéreux, la 6 Mercaptopurine. La même année des neurologues français Mollaret et Goulon décrivent pour la première fois l'état de mort encéphalique.
  - **1963** : l'immunosuppression par la cortisone, l'azathioprine et le sérum anti lymphocytaire ont montré leur efficacité contre le rejet.
  - **1964** : *Küss Poisson* a pu prélever des reins sur des morts maintenus en survie artificielle et respiration assistée.
  - **1966** : grâce à *Terasaki* les rejets suraigus de la transplantation sont évités par la mise en pratique du cross-match.

#### 1.2.1.2 Au niveau national :

- **1986** : première greffe réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca grâce à l'aide d'un chirurgien américain.
- **1990** : première greffe réalisée par une équipe entièrement marocaine.

- **2007** : première greffe pédiatrique au Maroc au CHU Ibn Rochd Casablanca par une équipe pluridisciplinaire marocaine avec la collaboration de spécialistes français.
- **2010** : première greffe de reins à partir d'une personne en état de mort encéphalique réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca.
- **2011** : 151 greffes à partir de donneurs vivants et 4 à partir de sujets en état de mort cérébrale.
- Au Maroc, environ 5 greffes par million d'habitants par an depuis 1990
- Plus de 200 greffes réalisées à l'étranger.
- **2015** : un nombre de 400 transplantations a été atteint, des chiffres dérisoires par rapport à la demande (11).

### 1.2.2 Définition

La transplantation rénale consiste à prélever un rein en bon état de fonctionnement chez un sujet qualifié de donneur (qui peut être vivant ou en état de mort cérébrale) et à le transplanter chez le patient malade qualifié de sujet receveur.

En cas d'insuffisance rénale terminale, le patient doit subir des séances de dialyse c'est à dire d'épuration des déchets du sang, ces séances sont très astreignantes. La transplantation rénale prolonge, améliore la qualité de vie et le confort des patients en cas de défaillance ultime de la fonction rénale, en transplantant un nouveau rein sain au sein du corps du patient. La transplantation permet aussi de réduire le coût économique pour la société.

Cette transplantation est soumise à des règles immunologiques car chaque individu possède des caractéristiques différentes et il faut veiller à avoir une compatibilité optimale entre les données immunologiques du rein appartenant au sujet donneur et celle du receveur, de façon à limiter le risque de rejet de greffe. En revanche, il est quasiment impossible de trouver, parmi les donneurs, une personne rigoureusement identique au receveur pour l'identité du complexe majeur d'histocompatibilité ou système HLA (12).

### 1.2.3 Indications

Elle est indiquée en cas d'insuffisance rénale chronique au stade terminal qu'elle qu'en soit la cause, avant ou après mise en dialyse rénale. Elle survient lorsque qu'on atteint une destruction de plus de 80% des unités fonctionnelles des deux reins, leur capacité à « nettoyer le sang » baisse alors au-dessous de 10 ml/min.

Il est tout à fait possible de vivre normalement avec un seul rein et de nombreuses maladies peuvent se compliquer d'insuffisance rénale terminale. Les principales causes sont :

- L'athérosclérose consécutives à des maladies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle, les hyperlipidémies, le tabagisme.
- Le diabète sucré et l'hyperglycémie prolongé qui détruit les structures rénales.
- Les néphropathies glomérulaires p.ex. la maladie de Berger, la hyalinose segmentaire et focale, la glomérulonéphrite membrano-proliférative, les glomérulonéphrites consécutives à un lupus.
- Les néphropathies héréditaires p.ex. la polykystose rénale, le syndrome d'Alport ou la maladie de Fabry (13).

#### 1.2.4 Différents types de donneurs :

Lors de la greffe rénale, le donneur peut être de deux types :

-donneurs vivants : dans ce cas le greffon est pris d'un sujet en bonne santé dont les examens préopératoires valident la possibilité d'une néphrectomie sans risque à court et long terme. Il peut s'agir d'un donneur vivant apparenté (enfant, parent, frère ou sœur, ...) ou non apparenté.

- donneurs cadavériques : il s'agit de donneurs morts suite à deux situations :

- Etat de mort encéphalique : dans ce cas le rein est prélevé chez une personne mise sous ventilation artificielle.
- Mort par arrêt cardiaque : dans ce cas le rein doit être prélevé très rapidement car les heures sont comptées dans ce genre de greffe (18 heures en moyenne).

#### 1.2.5 Rejet de greffes :

L'introduction dans l'organisme d'un organe qui n'a pas le même système HLA est immédiatement perçue comme une agression il déclenche une réaction de type immunitaire, c'est le phénomène de rejet (3,14).

Il existe trois types de rejet :

##### 1.2.5.1 Rejet hyper aigu

Il survient dans les minutes ou les heures qui suivent la transplantation. Il est lié le plus souvent à l'existence d'anticorps préformés chez des receveurs dits « immunisés », ces anticorps témoins d'une **immunisation humorale** sont dirigés contre le groupe HLA du donneur, ils se fixent sur

l'endothélium ce qui entraînent l'activation du complément et par conséquent la destruction de l'endothélium et une thrombose du greffon. Il n'existe pas de traitement curatif mais la seule attitude possible pour éviter le rejet hyper aigu est préventive :

- Recherche systématique des anticorps anti-HLA chez le patient lors du bilan pré transplantation avant la mise sur liste d'attente du receveur.
- Exclusion des donneurs qui partagent des antigènes HLA contre lesquels le receveur est immunisé
- Réalisation d'un cross-match juste avant la transplantation : cette technique consiste à mettre le sérum du receveur en présence des lymphocytes du donneur et de complément. On observe la lyse des lymphocytes si les anticorps reconnaissent les antigènes HLA du donneur, ce qui constitue une contre-indication à la réalisation de la transplantation. On dit alors que le cross match est positif.

#### 1.2.5.2 Rejet aigu cellulaire

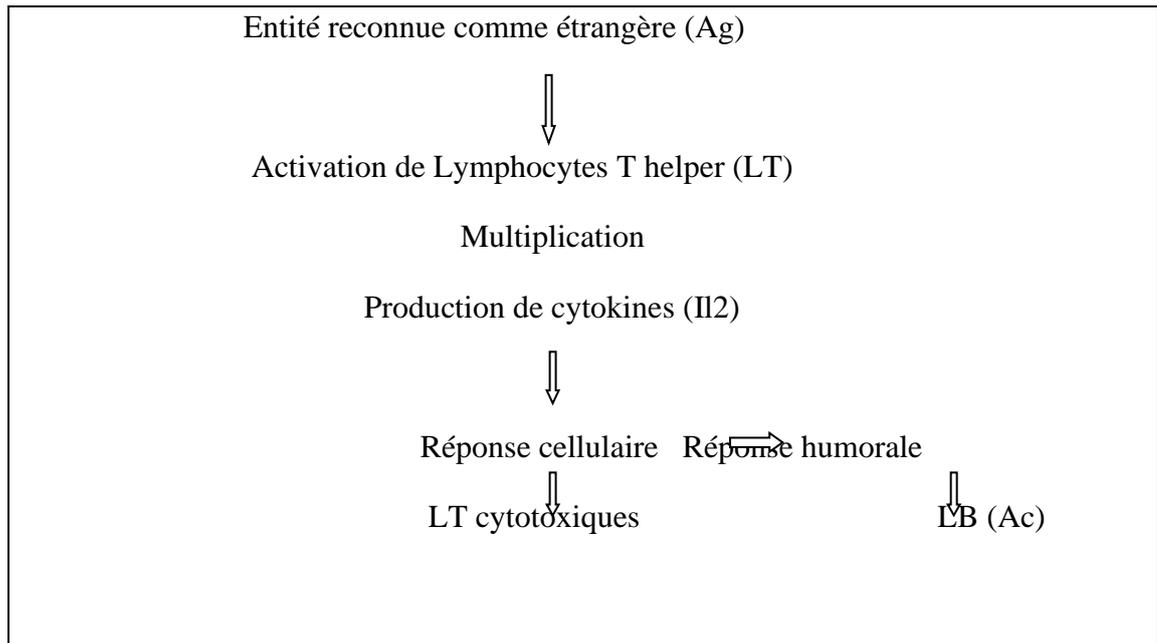
Le premier épisode de rejet aigu survient souvent dans les trois premiers mois qui suivent la transplantation, il peut survenir dès le quatrième jour post opératoire. Il est lié à une reconnaissance des allo antigènes du donneur par les lymphocytes T du receveur et correspond à une **immunisation cellulaire** du receveur. Le rejet doit être dépisté le plus tôt possible et traité rapidement car un retard de prise en charge peut conduire à des lésions irréversibles du greffon et à sa destruction. Tout arrêt du traitement immunosuppresseur par le patient conduit dans près de 100% des cas au développement d'un rejet aigu avec perte de fonction du greffon rénal et nécessité de recours à la dialyse. (15)

#### 1.2.5.3 Rejet chronique

Les lésions chroniques de rejets font partie de l'histoire naturelle du greffon. Il reste une des causes principales de perte de greffon au long cours. Il s'accompagne d'une lente dégradation de la fonction du greffon et s'intègre dans une entité plus large nommée dysfonction chronique de greffon dans la mesure où la perte de fonction est très souvent multifactorielle (rejet chronique, néphrotoxicité du traitement immunosuppresseurs, HTA, ...) (16). Sur le plan histologique l'atteinte vasculaire est quasi constante marquée par une endartérite oblitérante qui s'associe très souvent à des lésions de fibrose, d'atrophie tubulaire et glomérulaire. Le rejet est un risque permanent, il doit être contrôlé par des médicaments durant toute la vie de la personne greffée en bloquant partiellement le fonctionnement du système de défense immunitaire. Les médicaments utilisés dit « immunosuppresseurs » sont adaptés en

fonction du type de greffe, de l'état du patient et de sa tolérance aux médicaments(17).

(Figure 2)



**Figure 2. Représentation schématique de la réponse humorale et cellulaire**

#### 1.2.6 Risques et complications de la transplantation rénale :

Les complications directement en relation avec l'intervention sont rares, mais possibles :

##### **Pendant le geste opératoire :**

- Blessure des organes de voisinage justifiant leur réparation ou leur ablation.
- Blessure vasculaire responsable d'un saignement pouvant nécessiter une transfusion de sang.

##### **Dans les suites postopératoires immédiates :**

- Hémorragie interne pouvant obliger à une nouvelle opération en urgence.
- Risque de phlébite et d'embolie pulmonaire.
- Risque d'infection, en particulier de la paroi et du poumon adjacent.
- Complications digestives : retard à la reprise du transit intestinal ou véritable occlusion pouvant parfois justifier une ré-intervention ; ulcère de l'estomac.

##### **Risques à distance :**

- Comme pour toute intervention abdominale, des déformations de la paroi de l'abdomen, plus ou moins importantes, et des brides intra-abdominales (une cicatrice intra-abdominale liée à une intervention chirurgicale) peuvent survenir.
- Douleurs résiduelles

- Lorsque le rein est extériorisé par une incision vaginale, les rapports sexuels avec pénétration vaginale sont proscrits pendant le premier mois après l'intervention et peuvent entraîner des douleurs résiduelles (12,18,19).

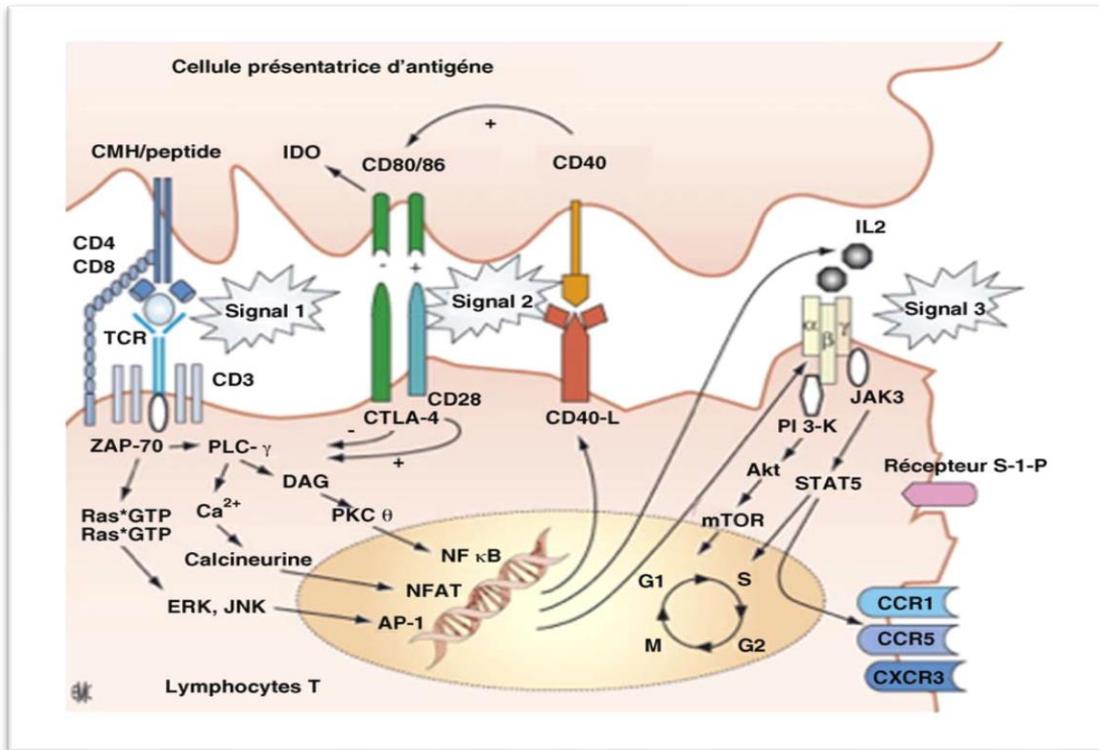
## 2 Généralités pharmacologiques :

### 2.1 Signaux d'activation des lymphocytes T :

Un lymphocyte T naïf s'active en recevant 3 signaux donnés par une cellule présentatrice d'antigène (CPAg). Il s'agit du peptide antigénique présenté au TCR des lymphocytes T (signal 1), du signal de co-stimulation (aussi appelé signal de danger= signal 2) et du signal cytokinique (signal 3) (**Figure 3**). Le récepteur de l'antigène du lymphocyte T (TCR) couplé au CD3 interagit avec le complexe d'histocompatibilité CMH à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène (CPAg) et donne lieu au premier signal (signal 1). Suite à l'interaction entre le CD80 (ou CD86) exprimé à la surface de la CPA et le CD28 exprimé par le lymphocyte T, une co-stimulation a lieu ; Il s'agit du signal 2. Les deux signaux générés 1 et 2 vont à leur tour activer trois voies de signalisation :

- La voie des MAP kinases : « mitogen activated protein » qui active le facteur de transcription le « nuclear activating factor of T cell (NFAT) »
- La voie des canaux calciques : voie calcium-calcineurine qui active le facteur de l'activator protein 1 (AP-1)
- La voie de la protéine kinase C : PKC qui active le facteur nucléaire kappa B (NF-KB)

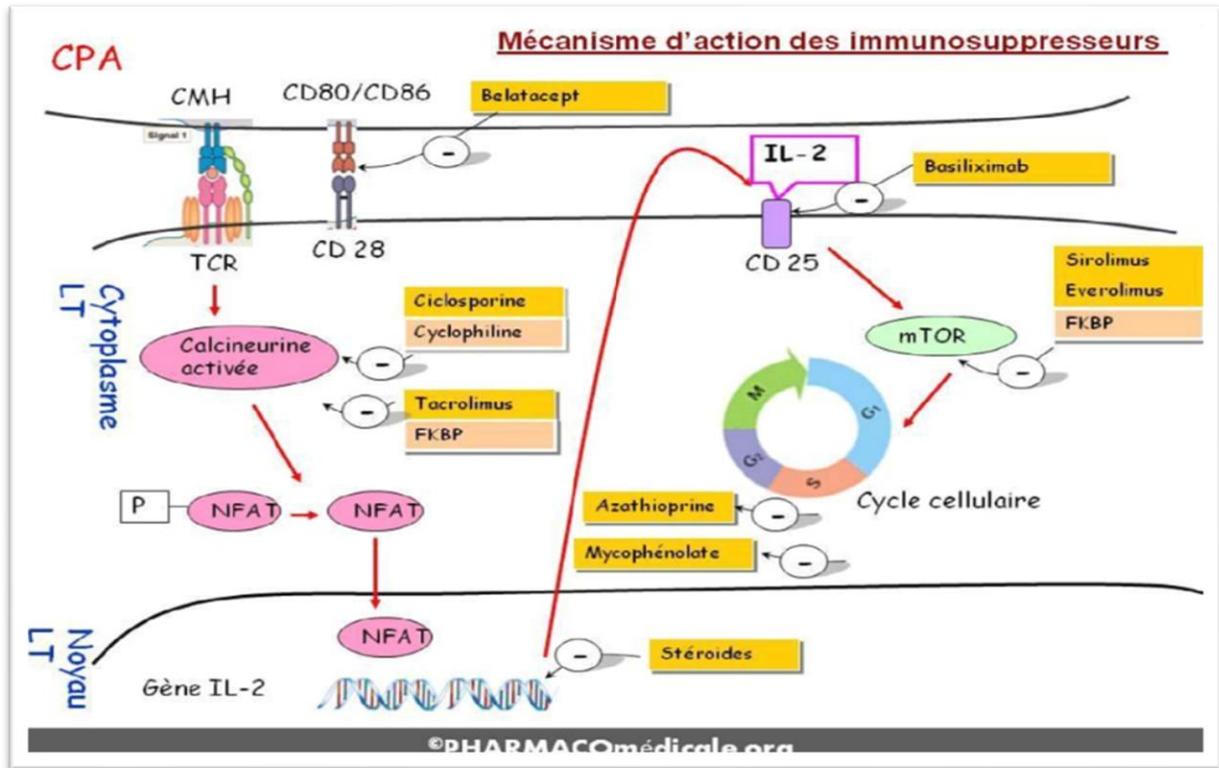
Cette activation des facteurs de transcription donnera lieu à l'expression de nombreux marqueurs membranaires et cytokines dont la production de l'interleukine 2 (IL-2) et de la chaîne  $\alpha$  (CD25) de son récepteur. Une fois les LT activés, la sécrétion de l'IL-2 et d'autres cytokines (comme l'IL-15) contribuera d'une manière significative à la prolifération clonale des lymphocytes. Cette prolifération des LT activés se fait grâce au signal 3 généré par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur trimérique, composé de trois chaînes  $\alpha$  (CD25),  $\beta$  et  $\delta$  qui déclenche un signal intracellulaire via l'activité kinase de la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) (signal 3). La synthèse de *novo* des bases puriques et pyrimidiques constituant l'ADN se fera grâce aux enzymes inosine monophosphate déshydrogénase (1 MPDI-I) et dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH) respectivement et permettra donc au lymphocyte T d'intégrer le cycle cellulaire (3,20–22). (**Figure 3**)



**Figure 3. Schéma d'activation des lymphocytes T via les trois signaux (23).** Signal 1 : présentation du peptide antigénique au sein de la molécule HLA et reconnaissance par le récepteur T (signal cognate). Signal 2 : costimulation (CD28/CD80 ou CD86) et synthèse de l'IL-2 avec expression des récepteurs IL-2R (CD25). Signal 3 : interaction IL-2/CD25. Prolifération : étape de division cellulaire et multiplication des clones réactifs.

## 2.2 Classification des immunosuppresseurs

Actuellement, plusieurs thérapeutiques immunosuppressives sont commercialisées. Les immunosuppresseurs inhibent l'activation et la prolifération des lymphocytes. Le lymphocyte T, principal acteur dans le processus de rejet est au centre des différents mécanismes d'action de ces classes médicamenteuses. En effet, chaque classe inhibe une à plusieurs étapes de l'activation du lymphocyte T. (**Figure 4**)



**Figure 4. Niveaux d'actions des différents immunosuppresseurs (23)**

Les protocoles de thérapies immunosuppressives peuvent aller jusqu'à trois phases. Ces protocoles dépendent du risque immunologique encouru par le patient. On compte parmi ces phases :

- La première phase basée sur de fortes doses de corticoïdes et de basiliximab (Acs monoclonaux) est la *phase d'induction*. Elle consiste à faire accepter la greffe du donneur par le receveur.
- La phase d'entretien : elle consistera en un sevrage des corticoïdes (diminution progressive des doses) avec une prescription des doses les plus faibles possible d'immunosuppresseurs. Elle permet de prévenir le rejet aigu.
- En cas de rejet, une phase de traitement du rejet est démarrée. Elle s'appuie sur l'utilisation de fortes doses d'immunosuppresseurs et de corticoïdes (23).

Les traitements immunosuppresseurs sont classés en deux catégories : chimique et biologique. (Tableau 1, figure 5)

➤ Les traitements *chimiques* :

- inhibiteurs de la calcineurine : pierre angulaire de la thérapie immunosuppressive. Il s'agit de la ciclosporine et du tacrolimus.
- Les corticoïdes qui sont très utilisés en induction (24).

- Les inhibiteurs de la *mammalian target of rapamycin* (mTOR): sirolimus, everolimus.
- Les antimétabolites : inhibent la synthèse de novo des bases puriques ex. azathioprine, mycophénolate mofétil (IMPDH) et acide mycophénolique
- Inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques : léflunomide (25–27).

➤ Les traitements *biologiques* :

Les immunosuppresseurs biologiques sont utilisés par voie parentérale. Ils sont réservés au traitement d'induction (prévention initiale des épisodes de rejet aigu) et au traitement de grands épisodes de rejet, résistant au traitement corticoïde initial. Parmi cette classe, on trouve les anticorps polyclonaux anti lymphocytaire (déplétants), les anticorps monoclonaux déplétants et les agents non déplétants :

-Agents déplétants : Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires, principalement actifs sur les lymphocytes T

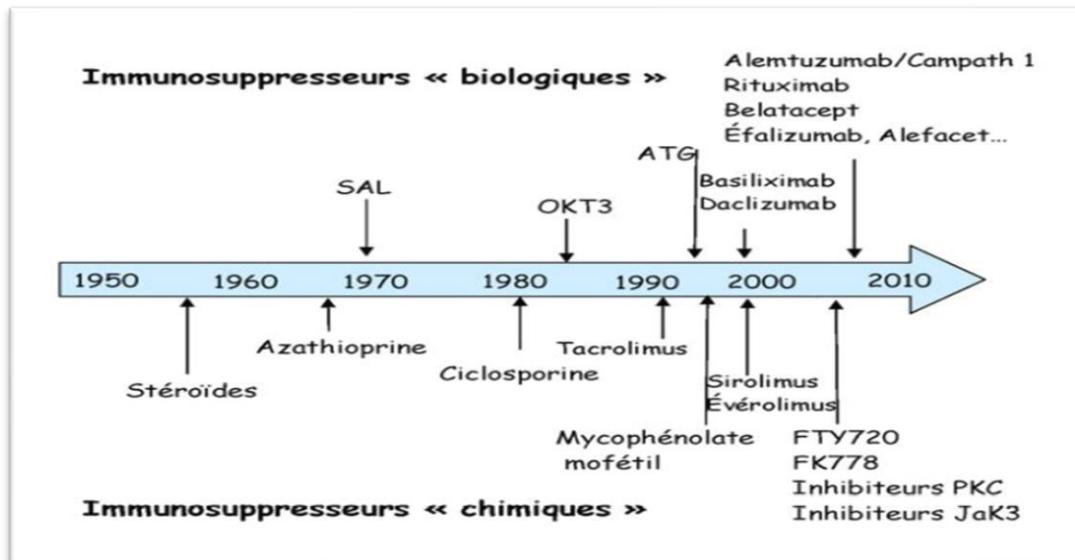
- Anticorps monoclonaux déplétants :

- Anticorps anti-CD3
- Anticorps anti-CD52 : alemtuzumab
- Anticorps anti-CD20 : rituximab, actif sur les lymphocytes B impliqués dans le rejet à médiation humorale.

- Anticorps non déplétants : les anticorps anti-CD25 dirigés contre le récepteur de l'IL-2 (20,28,29). (**Tableau 1**)

**Tableau 1. Différents traitements immunosuppresseurs de type chimique et biologique**

Traitement immunosuppresseur chimique	Traitement immunosuppresseur biologique
Inhibiteurs de la calcineurine : Ciclosporine /tacrolimus	Agents déplétants : Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire
Corticoïdes : Prednisone Prednisolone	Anticorps monoclonaux déplétants : Anticorps anti-CD3 Anticorps anti-CD52 : alemtuzumab Anticorps anti-CD20 : rituximab
Inhibiteurs de la <i>mammalian target of rapamycin</i> (mTOR) : Sirolimus Everolimus	Anticorps non déplétants : Anticorps anti-CD25
Antimétabolites : Azathioprine Mycophénolate mofétil Acide mycophénolique	
Inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques :	



**Figure 5. Histoire des traitements immunosuppresseurs**

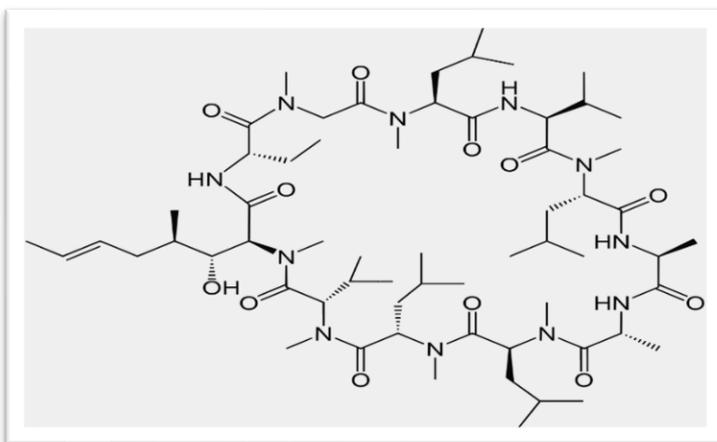
## 2.2.1 Traitement immunosuppresseur chimique

### 2.2.1.1 Inhibiteurs des calcineurines

#### 2.2.1.1.1 Généralités

##### 2.2.1.1.1.1 Ciclosporine

La dénomination scientifique de la ciclosporine est Cyclosporine A (CsA, CyA). La ciclosporine A est un décapeptide cyclique issu d'un champignon microscopique, *Tolypocladium inflatum*. Elle a une structure de forme cyclique formée de 11 résidus aminoacides (**figure 6**). La formule brute de la ciclosporine est C<sub>62</sub> H<sub>111</sub> N<sub>11</sub> O<sub>12</sub> avec un poids moléculaire de 1 202 g/mol. C'est un peptide très lipophile et très hydrophobe (30,31).



**Figure 6. Structure chimique de la ciclosporine (29)**

La ciclosporine a été utilisée en pratique clinique pour la première fois en 1978 (32). Elle a été d'abord commercialisée sous une formulation huileuse approuvée aux USA en 1985, la spécialité Sandimmun® qui est disponible sous forme de : **(figure 7)**

- solution buvable à 100 mg/mL
- capsules à 25 mg, 50 mg et 100mg
- solution injectable à 50 mg/mL pour perfusion intraveineuse.



**Figure 7. Différentes spécialités de la ciclosporine : Sandimmun® et Neoral®**

Dans les années 90 et afin de palier à la grande variabilité de la formulation huileuse, une nouvelle formulation en microémulsion a été mise sur le marché toujours aux USA. Il s'agit de la spécialité Neoral®, disponible sous forme de : **(figure 7)**

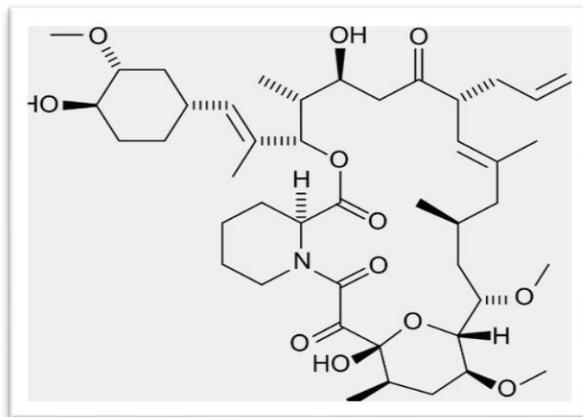
- une solution buvable à 100 mg/mL
- capsules molles dosées à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg.

**Tableau 2. Différentes formulations contenant la ciclosporine et commercialisées au Maroc.**

Nom commercial	Formulation	Dosage
<b>Sandimmun®</b> (formulation huileuse)	Solution pour perfusion IV	50mg/ml
	Gélules	10, 25, 50 and 100 mg
	Solution orale	100 mg/ml
<b>Neoral®</b> (microémulsion)	Gélules	10, 25, 50 and 100 mg
	Solution orale	100 mg/ml
<b>Equoral®</b> (microémulsion)	Gélules	10, 25, 50 and 100 mg
	Solution orale	100 mg/ml
<b>Imusporin ®</b>	Gélules	50,100 mg

## 2.2.1.1.1.2 Tacrolimus

Le tacrolimus (appelé FK 506) est un macrolide lactone isolé du champignon *Streptomyces tsukubaensis*. Sa formule chimique est  $C_{44}H_{69}NO_{12}$  et son poids moléculaire est de 804 (figure 8) ; c'est une molécule lipophile (33).



**Figure 8. Structure chimique du tacrolimus**

Le tacrolimus a été approuvé en 2005 au Japon sous la spécialité Prograf®. Il existe aussi d'autres spécialités du tacrolimus PROGRAF®, MODIGRAF® et ADVAGRAF® LP.

- PROGRAF® est une forme à libération immédiate en administration biquotidienne. Cette spécialité existe sous forme de gélule de 0,5, 1 et 5 mg et pour la voie injectable en solution de 5 mg/1 mL. Cette spécialité existe au Maroc sous forme de gélule à 1mg.
- REDINESP® est une forme à libération immédiate existant au Maroc sous forme de gélule de 1 et 5mg.
- MODIGRAF® est sous forme de sachets dose pour administration orale dosés à 0,2 et 1 mg. Il est commercialisé en France.
- ADVAGRAF® LP existe sous forme de gélules de 0,5, 1, 3 et 5 mg. Il est d'apparition récente et correspond à une forme à libération prolongée pour une seule prise quotidienne. Cette spécialité contribue à améliorer l'observance des patients. Malheureusement cette spécialité n'existe pas au Maroc.
- PROTOPIC® existe sous forme de pommade dosée à 0,03 et 0,1 mg (tableau 3)

**Tableau 3. Formes posologiques, formulations des différentes spécialités du Tacrolimus**

Nom commercial	Formulation	Dosage
<b>Prograf®</b>	Gélules	0.5, 1 *et 5 mg
	Solution orale	5 mg/ml
<b>Advagraf® (LP)</b>	Gélules	0.5, 1,3 et 5 mg
	Solution orale	100 mg/ml
<b>Redinesp ®</b>	Gélules	1 et 5 mg*
<b>Modigraf®</b>	Granulés	0.2 et 1 mg
<b>Protopic ®</b>	Pommade	0.03 et 0.1 mg

\*spécialités existant au Maroc (Vidal 2012)

#### 2.2.1.1.2 Posologie et indications :

L'indication principale du tacrolimus et la cyclosporine est la greffe ou transplantation. Les indications de mise sur le marché sont la greffe du cœur, rein et foie ainsi que la prévention et traitement du rejet de greffe. La *ciclosporine* a aussi d'autres indications selon le RCP et Vidal 2015 (34) (35).

#### Greffes d'organes et de tissus :

o prévention du rejet du greffon, même en phase initiale de transplantation hépatique ;

o traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.

#### Greffes de moelle osseuse :

o prévention du rejet après greffe ;

o traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte.

La ciclosporine est aussi indiquée en traitement de deuxième intention des :

- ✓ **Syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants** avec lésions glomérulaires minimes, ou hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- ✓ **Formes étendues et sévères de psoriasis**
- ✓ **Formes sévères de dermatite atopique de l'adulte**
- ✓ **Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde**
- ✓ **Uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses sévères**
- ✓ **Aplasies médullaires acquises sévères**

Les posologies de Néoral® diffèrent en fonction du type de greffe. La posologie initiale est déterminée en fonction du poids/jour puis réadaptée individuellement avec une décroissance pour atteindre la dose d'entretien.

La ciclosporine doit être administrée en deux prises par jour, espacées de 12 h.

Un contrôle régulier de la créatininémie et de la pression artérielle doit être systématiquement effectué. L'adaptation posologique se fait en fonction des concentrations sanguines dosées dans le sang total. Chez l'enfant, la posologie n'est pas différente de celle de l'adulte (4). (tableau4)

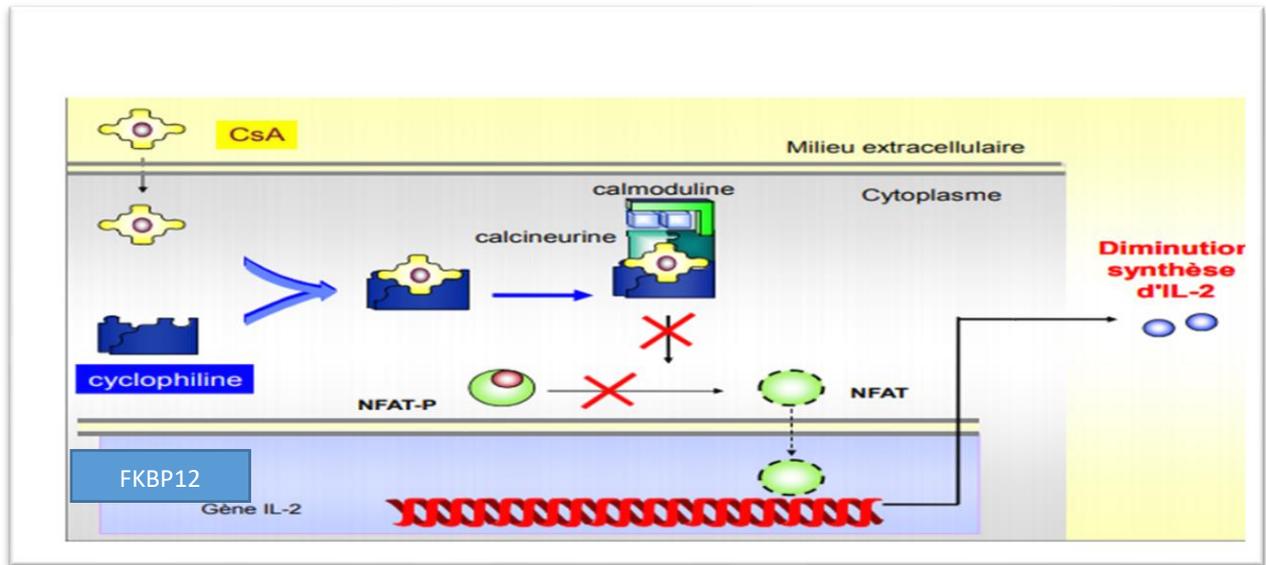
**Tableau 4. Différentes indications de la ciclosporine et posologies requises**

Indications	Posologie	Traitement
Différentes greffes	Dose initiale : 6-15mg/kg /j Dose d'entretien : 2-6mg/kg/j	Seule ou associée à la corticothérapie en doses faibles ou l'azathioprine
Syndromes néphrotiques cortico-dépendants et corticorésistants	Dose initiale : 5 mg/kg/j	Seule ou associée à la corticothérapie en doses faibles
Psoriasis étendu et sévère	Dose initiale : 2,5 mg/kg/j Dose maximale : 5 mg/kg/j	Traitements locaux
Dermatite atopique sévère de l'adulte	Dose initiale : 2,5 mg/kg/j Dose forme sévère : 5 mg/kg/j Dose d'entretien : 2,5-5mg/kg/j	Traitements locaux
Polyarthrite rhumatoïde active et sévère	Dose initiale : 2,5 mg/kg/j Dose maximale : 5 mg/kg/j	associée à la corticothérapie à faibles doses ou AINS
Uvéites non infectieuses sévères	Dose initiale : 5 mg/kg/j	associée à la corticothérapie à faibles doses
Aplasies médullaires acquises sévères	Dose initiale : 6 mg/kg/j	Association possible aux stéroïdes dans les aplasies sévères ou sérum anti-lymphocytaire dans les aplasies très sévères

#### 2.2.1.1.3 Mécanisme d'action :

La ciclosporine (CsA) et le tacrolimus (FK) font partie des anti-calcineurines. Même avec deux structures chimiques différentes leur mécanisme d'action est commun avec une inhibition de la calcineurine intra-cellulaire, une protéine phosphatase qui est calcium et calmoduline dépendante(5). La ciclosporine et le tacrolimus n'inhibent pas directement la calcineurine : leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à une immunophiline intracellulaire, la cyclophiline (pour la ciclosporine) ou la FKBP12 (pour le tacrolimus). La fixation du complexe récepteur-médicament à la calcineurine inhibe l'activité phosphatase de

la calcineurine, inhibe la déphosphorylation et altère la translocation du facteur nucléaire des cellules T activées entraînant une diminution de la production de l'interleukine-2 indispensable à la prolifération des lymphocytes T (36,37). (Figure 9)



**Figure 9. Mécanisme d'action principal de la cyclosporine (via cyclophiline) ou du tacrolimus (via FKBP12).**

#### 2.2.1.1.4 Propriétés pharmacocinétiques

##### 2.2.1.1.4.1 Cyclosporine

###### 2.2.1.1.4.1.1 Absorption

L'absorption de la cyclosporine est incomplète et très variable d'un individu à un autre. Elle se fait dans la partie haute de l'intestin. La concentration maximale est obtenue après 1-2h et 1-6h avec les spécialités Néoral® et Sandimmun® respectivement. La biodisponibilité est meilleure avec Néoral® de 20 à 50% comparée à celle de Sandimmun® 5 à 89% (8). La cyclosporine est substrat de la protéine d'efflux glycoprotéine P intervenant dans son absorption. En effet cette protéine va limiter aussi bien l'absorption de la cyclosporine au niveau digestif que sa distribution et son élimination. L'administration de la spécialité Néoral® avec l'alimentation entraîne une diminution de la Cmax et de l'AUC (38-40).

###### 2.2.1.1.4.1.2 Distribution

La cyclosporine se distribue largement dans l'espace extravasculaire grâce à son caractère lipophile, avec un volume apparent de distribution moyen de 3,5 l/kg. Dans le sang, 41-58 % de la cyclosporine se répartit dans les hématies, 4-9% dans les lymphocytes, 4-12% dans les

granulocytes et 33-47 % dans le plasma où 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux lipoprotéines principalement celles de haute densité (HDL) (41,42).

#### 2.2.1.1.4.1.3 Métabolisme

Le métabolisme se fait principalement au niveau hépatique via le cytochrome P450 3A4/5 (à 99%) et dans une moindre mesure dans la paroi intestinale et les reins. Il existe au moins 25 métabolites de la ciclosporine déjà identifiés. Certains métabolites sont actifs, le principal métabolite oxydé est l'AM1 avec une activité immunosuppressive correspondant à 10-20% de celle de la ciclosporine, suivi de l'AM9 et le métabolite N-déméthylé AM4N. La clairance intrinsèque de la ciclosporine par la voie du CYP3A4 est 2,3 fois supérieure à la clairance par la voie du CYP3A5 (12). La ciclosporine sera métabolisée de façon plus importante chez les 10-30% de la population caucasienne exprimant le CYP 3A5 (43,44).

#### 2.2.1.1.4.1.4 Elimination

L'élimination est essentiellement biliaire, avec seulement 6 % de la dose excrétés dans l'urine sous forme de métabolite et 0,1% sous forme inchangée. L'élimination (distribution + élimination) se fait de manière bi-phasique avec une demi-vie d'élimination chez les transplantés rénaux d'environ 11 heures (4). La demi-vie alpha est de 2h et la demi-vie terminale de 8h (5-18h) pour la spécialité Neoral© et de 19h (10-27h) pour la spécialité Sandimmun©. L'état stationnaire est atteint en 2-4 jours (4,35).

#### 2.2.1.1.4.2 Tacrolimus

##### 2.2.1.1.4.2.1 Absorption

L'absorption du tacrolimus Prograf ® (Promopharm, Casablanca, Maroc) se fait à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal de manière rapide mais incomplète et variable d'un individu à un autre. Après administration orale, les concentrations sanguines maximales ( $C_{max}$ ) de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environ. La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone. Il existe une forte corrélation entre l'AUC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre (33,34).

##### 2.2.1.1.4.2.2 Distribution

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. Le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes dans la circulation générale avec un rapport sang total/plasma d'environ 20/1.

Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (99%) aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique et à la  $\alpha$ -1-glycoprotéine acide.

La clairance du tacrolimus est faible et le volume de distribution est de 6,7 l/h chez le transplanté rénal. Le tacrolimus présente un caractère très lipophile lui conférant une grande affinité tissulaire. Les concentrations retrouvées au niveau des poumons, cœur, reins, rate et pancréas sont plus importantes que celles plasmatiques (45,46).

#### 2.2.1.1.4.2.3 Métabolisme :

Le tacrolimus est largement métabolisé par le cytochrome P450-3A4/5 dans le foie (98%), et dans la paroi intestinale. Le métabolisme donne lieu à plusieurs métabolites dont certains sont actifs. Parmi les huit métabolites identifiés, le 31-O-déméthylé est dominant mais présente une activité immunosuppressive minimale (44,47,48).

#### 2.2.1.1.4.2.4 Elimination

Le tacrolimus est totalement métabolisé avant d'être éliminé par voie biliaire sous formes de métabolites hydroxylés. La voie urinaire est la voie d'élimination du tacrolimus sous forme inchangée et représentant moins de 1%. La demi-vie du tacrolimus est longue, elle diffère selon l'âge mais aussi entre le sujet sain et les différents transplantés. Elle est respectivement de 11,7 heures et 12,4 heures, chez l'adulte et l'enfant transplantés hépatiques, et de 15,6 heures chez l'adulte transplanté rénal. Caractérisé par une clairance faible, le tacrolimus présente une clairance de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque respectivement (49,50).

#### 2.2.1.1.5 Facteurs influençant la pharmacocinétique des anti-calcineurines

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer la pharmacocinétique des anti-calcineurines parmi lesquels on compte les doses prescrites, les *co-morbidités*, les interactions médicamenteuses, les *interactions* avec la nourriture, le *polymorphisme génétique* et le délai *post transplantation* (51).

##### ✓ Polymorphisme génétique :

La ciclosporine et le tacrolimus sont substrats de la glycoprotéine P ou protéine ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1 ou MDR1), codée par le gène ABCB1. Ce gène est sujet à un polymorphisme touchant son expression ou son activité ou même les deux et augmentant par conséquent la variabilité pharmacocinétique de la ciclosporine. Il est à noter que le polymorphisme génétique de ce gène influence plus la concentration intracellulaire de la ciclosporine que celle sanguine (25,52).

Par ailleurs deux études ont rapporté une relation inversement proportionnelle entre l'expression de la P-gp et la concentration résiduelle (53,54) alors que plusieurs n'ont rapporté aucun effet de ce polymorphisme sur la pk de la ciclosporine (55–61). Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par le fait que la ciclosporine est en même temps un inhibiteur de la P-gp et les différences dans l'inhibition en relation avec les doses ont été notées entre les différentes études (62,63).

Pour le tacrolimus, l'effet du polymorphisme du gène codant pour la P-gp est aussi douteux. Quelques études ont montré que des concentrations résiduelles moins importantes et des doses plus grandes étaient observées chez les patients portant le génotype sauvage C/C (55,64,65). A l'opposé plus d'une vingtaine d'études n'ont pas rapporté de relation.

Les anticalcineurines sont aussi substrats du cytochrome P450. Le gène CYP3A4 codant pour la protéine CYP3A4 peut subir un polymorphisme à l'origine d'une grande variabilité pharmacocinétique de la ciclosporine et du tacrolimus (66,67).

Le polymorphisme ou SNP (single nucleotid polymorphism) du CYP3A5 situé au niveau de l'intron 3 (6986A>G) est la première cause du polymorphisme du gène du CYP3A5. L'allèle sauvage est noté CYP3A5\*1 et l'allèle muté est noté CYP3A5\*3 (68).

Pour la ciclosporine l'influence du SNP CYP3A5 6986A>G reste controversée. Certaines études n'ont rapporté aucune influence sur la pk de la ciclosporine (55,69) alors que d'autres rapportent une clairance de la ciclosporine plus importante chez les sujets porteurs de l'allèle sauvage avec des concentrations résiduelles (adaptés à la dose) plus faibles (53,56,70).

Pour le tacrolimus, un métabolisme réduit de l'allèle muté a été rapporté (175). En effet des concentrations à la vallée (C0) ou après 2h (C2h) et des AUC plus importantes ont été obtenues chez les sujets porteurs d'au moins un allèle sauvage (175). Chez les transplantés rénaux porteurs d'une mutation du gène du CYP3A5, des doses beaucoup plus faibles sont nécessaires en comparaison avec les sujets porteurs de l'allèle sauvage (71,72).

✓ Comorbidités :

l'Insuffisance rénale est sans influence pharmacocinétique, mais avec l'insuffisance hépatique font l'objet d'une précaution d'emploi (71).

✓ Caractéristiques du patient :

Il a été démontré que les caractéristiques propres au patient à savoir l'âge, le genre et le poids ont affecté la PK du tacrolimus chez 33% des patients inclus dans une étude (73). L'effet de l'âge peut être lié à celui de la modification de la clairance et des lipoprotéines (10,74,75). L'activité de la glycoprotéine-p et du cytochrome P450 sont

modifiés chez les personnes âgées (42). Il semblerait que les patientes sous tacrolimus nécessiteraient de plus faibles doses en comparaison avec les patients males sous tacrolimus (76–78).

✓ Paramètres biologiques :

Les concentrations d'albumine, de lipoprotéines et d'alpha-1-glycoprotéine dont dépend la distribution du tacrolimus influence sa fraction libre. En effet, le taux d'albumine est corrélé négativement à la clairance du tacrolimus (79). D'autre part, plus l'hématocrite augmente, plus le pourcentage de liaison aux érythrocytes est important (80). Pour la ciclosporine la concentration plasmatique, à l'opposé de la concentration sanguine, entretient une corrélation négative avec l'hématocrite (81). Par ailleurs, plus l'hématocrite est important, plus la clairance plasmatique de la ciclosporine est importante (82).

✓ Le délai post transplantation :

Il semble être la seule co-variable influençant la Pk lors de la première année qui suit la transplantation. La Pk est caractérisée en effet par une évolution temps-dépendante pendant cette année (83).

✓ Interactions médicamenteuses :

Etant substrats de la P-gp et cytochrome CYP450, la ciclosporine et le tacrolimus sont sujets à plusieurs interactions notamment avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques susceptibles de modifier leur PK. Les autres médicaments substrats de la P-gp peuvent aussi avoir une influence sur leurs concentrations (84–86).

✓ Interactions avec la nourriture :

La prise concomitante des CNI avec la nourriture peut entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques. Aussi la lipophilie de ces deux CNI joue un rôle important dans l'effet des lipides sur leur Pk (43,87).

#### 2.2.1.1.6 Effets indésirables

L'index thérapeutique (différence entre la zone toxique et la zone inefficace) des anti calcineurines est étroit ce qui conduit à l'apparition d'effets indésirables concentration dépendants chez des patients sous thérapie à long terme. Le type d'effets indésirables observés chez les transplantés est le même pour le tacrolimus et la ciclosporine mais l'incidence est différente. (**Tableau 5**)

**-Néphrotoxicité** : la néphrotoxicité est dose dépendante mais est aussi liée aux différences de biodisponibilité intra et inter individuelle. Elle est liée essentiellement aux facteurs de risques associés (7,88).

**-Hypertension artérielle** : les anticalcineurines induisent une augmentation de la résistance vasculaire périphérique, de l'hypertension sodium dépendante et activent le système rénine-angiotensine. L'activité du système sympathique et la production de la thromboxane A2 et l'endothéline sont augmentées tandis que celle des prostaglandines est diminuée. Il en résulte un effet vasoconstricteur sur les artéioles pré-glomérulaires avec diminution du débit de filtration glomérulaire et de la natriurèse et donc rétention hydrique et sodique (89).

**-Hypertrichose** : ils inhibent l'alpha réductase enzyme responsable de la transformation des androgènes en dihydrotestostérone dans les tissus périphériques. Chez les patients sous tacrolimus, l'hypertrichose n'est pas observée mais une alopécie peut survenir (7).

**-Diabète** : un diabète *de novo* peut survenir suite à l'usage des anticalcineurines avec un effet diabétogène plus prononcé avec le tacrolimus qui est potentialise la glycolipotoxicité des cellules bêta (90,91). Le diabète de novo peut entraîner une diminution de la sécrétion de l'insuline et une augmentation de l'insulino-résistance. Il en résulte une intolérance au glucose (92). Un index de masse élevé, l'âge, le sexe masculin, l'antécédent familial ainsi que l'hépatite C constituent des facteurs de risque de la survenue du diabète mellitus (93).

**-Hypertrophie gingivale** : elle survient chez 30% des patients traités par ciclosporine à long terme. L'activité anti apoptique de la ciclosporine sur le fibroblaste gingival humain peut en expliquer la survenue. L'hypertrophie est caractérisée par une hyperplasie de l'épithélium et composants du tissu conjonctif (94,95).

**- Atteintes gastro-intestinales et hépatiques** : ces atteintes sont rarement sévères mais affectent la qualité de vie du patient et la pharmacocinétique de ces médicaments. Un inconfort et diarrhée peuvent survenir chez les patients traités par CNI. Ces effets sont plus fréquents avec le FK tandis qu'on observe avec la CsA une élévation des transaminases et la bilirubine (96).

**-Atteintes neurologiques** : certaines atteintes dose dépendante peuvent survenir chez les transplantés traités par CNI et particulièrement le FK. Il s'agit notamment de migraine, dépression, confusion, insomnie, tremblement et brûlure de paresthésie. Des convulsions, une aphasie, paralysie peuvent aussi apparaître (97,98).

**-Hyperlipidémie**: la cyclosporine qui est responsable de l'apparition de cet effet indésirable, peut augmenter le taux de LDL et VLDL cholestérol, VLDL triglycérides ainsi que

l'apoprotéine B et lipoprotéine (a) mais diminue les concentrations en HDL (99). La déficience du récepteur LDL joue un rôle important dans l'hyperlipidémie causée par la CsA (100,101).

- **Anomalies des électrolytes** : les CNI sont souvent responsables d'hypomagnésémie et hyperkaliémie. Une hypocalcémie avec hyperexcitabilité, fatigue, confusion et tachycardie, symptômes musculaires peuvent être associés à l'hypomagnésémie due à une diminution de la réabsorption rénale du magnésium et une élimination chronique (102,103).

-**Hyper uricémie** : la survenue de l'hyperuricémie est moins fréquente avec le FK. Cette hyperuricémie dont le mécanisme n'est pas connu, est souvent responsable de l'apparition de goutte (104).

- **Cancers**: les CNI ne sont pas spécialement mutagènes mais c'est l'intensité de l'immunosuppression qui leur confèrent ce rôle dans le risque d'apparition de cancers qui est aussi lié aux doses, la durée du traitement, la co-médication par d'autres immunosuppresseurs, l'âge du patient et le mode de vie (105–107).

**Tableau 5. Analyse semi-quantitative de la sévérité des principaux effets secondaires de la cyclosporine et du tacrolimus.**

Effets indésirables	Cyclosporine	Tacrolimus
<b>Toxicité rénale</b>	+++	+++
<b>Hypertension</b>	+++	++
<b>Diabète</b>	++	+++
<b>Toxicité neurologique</b>	+	+++
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	+	++
<b>Hyperlipidémie</b>	+++	+
<b>Infection</b>	++	++
<b>Malignité</b>	++	++
<b>Hypertrophie gingivale</b>	+++	-
<b>Hypertrichose</b>	++	-

#### 2.2.1.2 M-tor (mammalian target of rapamycin): sirolimus/everolimus

##### 2.2.1.2.1 Pharmacodynamique

Le sirolimus et l'évérolimus « Rapamycine-derivative » (RAD) appartenant à la classe des rapamycines, ont une structure chimique semblable à celle du tacrolimus et se lient à la même immunophiline, le FKBP-12. Une discrète modification chimique de l'évérolimus a pour but de réduire la très longue demi vie du sirolimus. Ce sont des inhibiteurs de la prolifération

lymphocytaire par blocage du signal d'activation des lymphocytes via une kinase appelée m-Tor (mammalian target of rapamycin) impliquée dans la prolifération induite par des cytokines telles l'IL2, l'IL4, l'IL7 ou encore l'IL15. (5) (108)

#### 2.2.1.2.2 Pharmacocinétique

##### ▪ **Sirolimus SDZ RAD**

Par voie orale, le sirolimus est rapidement absorbé, avec un  $T_{max}$  de 0,7-3 h. Chez des patients recevant simultanément de la ciclosporine microémulsion, La biodisponibilité orale apparente a été estimée à environ 15% en raison d'une métabolisation intestinale et hépatique importante.

Etant liposoluble, le sirolimus est largement distribué au niveau des membranes lipidiques des tissus et des érythrocytes, avec un large volume de distribution apparent d'environ 1,7 l/kg. Dans le sang complet, 95-97% de la substance est distribuée dans les érythrocytes et 3% dans plasma où environ 40% sont liés aux lipoprotéines. Le sirolimus est métabolisé principalement par le CYP 3A4 par O-déméthylation et/ou hydroxylation. Le sirolimus compte pour plus de 90% à l'activité immunosuppressive et retrouvé majoritairement dans le sang. L'excrétion est majoritairement biliaire (91%). La demi-vie d'élimination est de  $62 \pm 16$  h chez des patients recevant également de la ciclosporine et de la prednisone (109,110).

##### ▪ **Everolimus**

L'éverolimus est absorbé rapidement avec un  $T_{max}$  d'environ 1,5 h. La biodisponibilité est similaire à celle du sirolimus. Le volume de distribution est d'environ 1,5 l/kg avec une forte liaison aux érythrocytes (75 %). La demi-vie d'élimination est estimée à 24 à 35 h. Après métabolisation par le cyp 450, les métabolites sont éliminés en majorité par la bile (6,44).

#### 2.2.1.2.3 Effets indésirables

Aucune néphrotoxicité ni hypertension artérielle n'ont été rapportées avec les m-tor. Mais une thrombocytopénie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie et arthralgies sont les principaux effets indésirables des m-tor (111).

#### 2.2.1.3 Inhibiteurs de la synthèse des bases puriques

##### 2.2.1.3.1 Pharmacodynamique

Le premier représentant de cette classe était la **6-mercaptopurine** (6-MP). Mais ayant une faible biodisponibilité avec une grande variabilité pharmacocinétique, cette molécule a été remplacée par son dérivé **l'azathioprine**. Ce pré-médicament est rapidement converti en 6-

MP puis en une série de métabolites qui bloquent l'action de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et de la phosphoribosyl pyrophosphate aminotransférase qui sont des enzymes principales intervenant dans la synthèse de novo des bases puriques. Certains métabolites bloquent la réplication de l'ADN et bloquent ainsi plusieurs fonctions lymphocytaires.

Les lymphocytes B et T dépendent de la guanine pour leur prolifération ainsi que pour la production d'anticorps, la migration et l'adhérence aux cellules. Le **mycophénolate mofétil (MMF)** mis sur le marché en 1995 est un pré-médicament de l'acide mycophénolique (MPA) isolé à partir du *Penicillium glaucum*. En inhibant d'une manière non compétitive et réversible l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et la guanylate synthétase, il bloque la synthèse de novo de la guanine indispensable aux lymphocytes (7,112).

#### 2.2.1.3.2 Pharmacocinétique

**Azathioprine** : Après administration, ce pré-médicament est rapidement converti à l'aide de la glutathion S-transférase (GST) en 6-MP qui est transformé à son tour en différents métabolites. Les métabolites sont éliminés par voie rénale avec une demi-vie de 5h environ. Celles de l'azathioprine et de la 6-MP sont de 10 min et 1 h respectivement (113).

**Mycophénolate mofétil (MMF)** : Après administration voie orale, le MMF est rapidement hydrolysé en MPA et absorbé avec un Tmax de 0,5-1,3 h. La biodisponibilité est de 94% environ. Le MPA est fortement lié à l'albumine sérique avec un volume de distribution d'environ 4 l/kg. Le MPA est métabolisé principalement au niveau hépatique en 7-O-glucuronide mycophénolique acide (MPAG) qui est inactif. La dose de MPA administrée est éliminée majoritairement par voie urinaire (>60%) sous forme de MPAG et approximativement 3% sous forme de MPA inchangée. La petite fraction éliminée dans les selles subit un cycle entéro-hépatique. La demi-vie d'élimination du MPA est d'environ 17 h (44,114). (Figure 10)

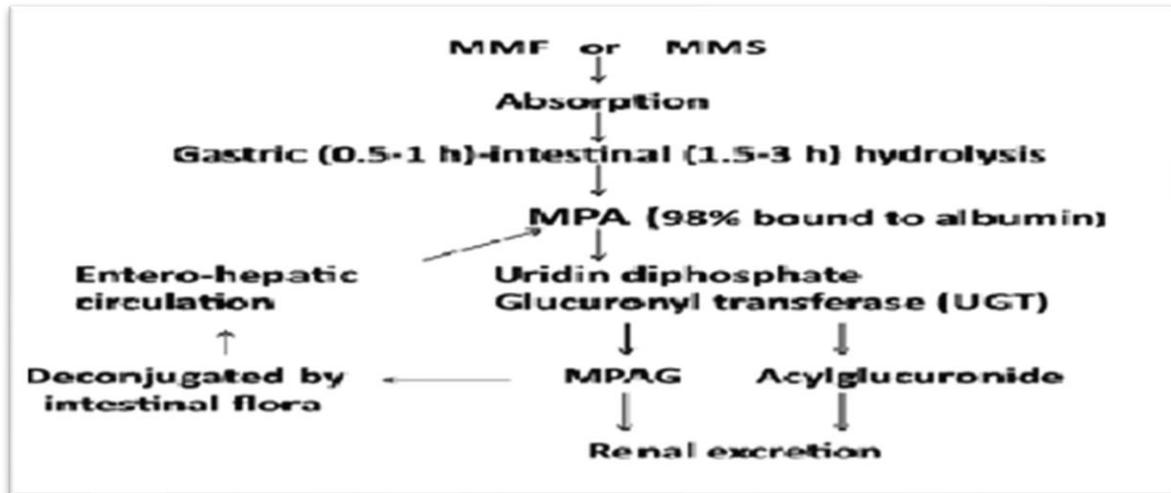


Figure 10. Schéma représentant le mécanisme d'action du MMF

#### 2.2.1.3.3 Effets indésirables

Les effets secondaires sont une **toxicité médullaire** (surtout une leucopénie) sous azathioprine (115), celle-ci est moins fréquente pour le mycophénolate mofétilé mais le risque de survenue dépend de la dose et du polymorphisme de l'inosine-monophosphate déshydrogénase (116,117) ; des cas d'aplasie des globules rouges ont été rapportés (7).

**Vomissements, nausées et diarrhée** sont fréquents chez les patients sous MMF et environ 10% des patients sous azathioprine souffrent d'effets indésirables gastro-intestinaux (118).

Une **atteinte hépatique** est rare mais sévère sous azathioprine sous forme de cholestase et parfois d'une maladie veino-occlusive (119). Des cas de pancréatites ont été décrits dans de petites séries (120).

Pour des patients traités par le MMF, un **syndrome inflammatoire aiguë** accompagné de fièvre, arthralgie, oligoarthrose avec élévation de la C-réactive protéine CRP pourrait survenir (121). L'effet de l'azathioprine sur l'immunité cellulaire favorise la survenue d'infections. Il en est de même pour le MMF qui augmente le risque de survenue de l'**infection** au cytomegalovirus (CMV) et virus BK surtout lors de son association au tacrolimus (122,123).

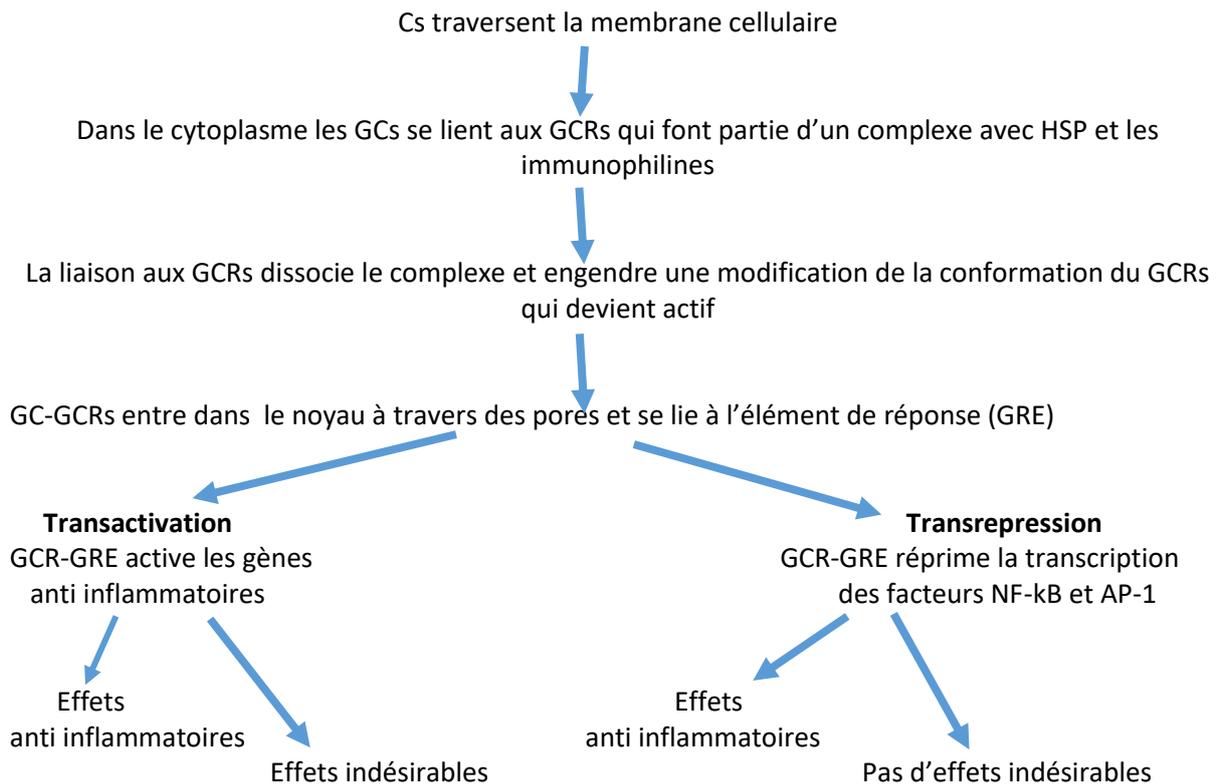
Une **toxicité pulmonaire** a été décrite avec le MMF se manifestant par une toux sèche et une dyspnée (124).

Aussi l'azathioprine est considérée comme **oncogène** puisqu'elle est incorporée dans l'ADN du génome. Le risque néoplasique a déjà été décrit (125). Il dépend de la durée et dosage de l'azathioprine ainsi que de la co-médication et des maladies associées (126).

### 2.2.1.4 Glucocorticoïdes

#### 2.2.1.4.1 Pharmacodynamique

Les corticoïdes exercent leurs actions par des effets essentiellement génomiques en agissant sur la transcription de l'ADN en ARN. Accessoirement, les corticoïdes peuvent également avoir des effets au niveau de la membrane plasmique et des canaux ioniques, surtout quand ils sont utilisés à forte dose (figure 12) (2-5). Les principaux représentants utilisés en transplantation rénale sont la prednisone et la méthylprednisolone (8). (Figure 11)



**Figure 11. Schéma représentatif du mécanisme d'action des corticoïdes**

#### 2.2.1.4.2 Pharmacocinétique

L'absorption digestive (dans la partie initiale du jéjunum) de la prednisone est rapide, d'environ 80 % par voie orale après dose unique. Après absorption, la prednisone est transformée en prednisolone, métabolite actif, par 11 $\beta$ -hydroxylation hépatique. Le métrasulfobenzoate de prednisolone est toutefois moins bien absorbé que la prednisone ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité.

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée (90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone) à deux protéines de

transport : l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité, et la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), alpha 2 globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité.

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase ainsi que la 20 céto-stéroïde réductase. Etant dépendante du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatiques. Le métabolisme de la méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la prednisolone. La demi-vie d'élimination plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable, de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures (127–129). (tableau 6, tableau 7)

#### 2.2.1.4.3 Effets indésirables

La **prise de poids** est l'un des effets secondaires fréquents chez les patients sous corticoïdes à long terme. Certains peuvent même souffrir d'obésité puisque les corticoïdes régulent l'appétit et l'adiposité (130).

Chez des patients âgés, obèses ou ayant des antécédents familiaux de diabète ou familiaux de diabète gestationnel, un grand risque d'apparition de **diabète mellitus** existe. Les corticoïdes causent en effet une insulino-résistance et plusieurs études ont démontré cet effet secondaire chez des patients traités à long terme (131,132).

Les corticoïdes augmentent la **coagulabilité** par augmentation des niveaux des facteurs coagulants, principalement les facteurs VIII et Von Willebrand mais aussi de la stase et un dysfonctionnement endothélial. Il en résulte une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde (133).

Chez un quart des patients traités par de fortes doses de corticoïdes, une **hypertension artérielle** peut survenir (134). Ce pourcentage augmente chez les patients âgés de plus de 65 ans et sous une dose journalière supérieure à 20mg (135). Les glucocorticoïdes seraient responsables d'une rétention d'eau et une réabsorption de sodium (136).

Un traitement à long cours par corticothérapie peut augmenter le risque de survenue d'**infections**. Ce risque dépend de l'âge, l'état clinique du patient, une co-médication immunosuppressive. Plusieurs études ont rapporté un risque plus élevé chez des patients sous

corticoïdes par rapport aux patients témoins (137). Ces infections comprennent des infections à *Pneumocystis jiroveci* et infections fongiques surtout à fortes doses (138).

Des effets esthétiques indésirables sont fréquents après une corticothérapie parmi lesquels l'acné. Les corticoïdes peuvent induire de nombreux effets indésirables **de la peau** qui peuvent être une fragilité de la peau (troubles « trophiques ») avec notamment des **vergetures**, des **ecchymoses**, une sécheresse de la peau et des **difficultés pour cicatriser** et **dépigmentation**. Il existe également une augmentation du risque d'**infections** (infection de la base des poils, acné). Il est également possible d'observer une **augmentation de la pilosité**. L'augmentation du risque de problèmes cutanés survient dès les petites doses de corticoïdes (dès 5 mg/j de Cortancyl®, de Solupred®), mais ils ne sont un problème qu'après une exposition prolongée.

- Les **corticoïdes à forte dose** peuvent **modifier l'aspect physique** avec apparition d'un **arrondissement du visage** (« visage lunaire »), d'une **bosse au niveau de la nuque** (« bosse de bison ») ou d'une **augmentation du tour de taille**. Ces anomalies sont dues à une redistribution des cellules graisseuses dans l'organisme (appelée « **lipodystrophies** »). Ces effets indésirables apparaissent a minima très tôt, mais ils ne deviennent visibles et gênants qu'après plusieurs semaines de traitement. L'alimentation semble jouer un rôle dans l'apparition de ces effets indésirables mais n'en est pas la seule responsable (37).

Les **complications osseuses** des corticoïdes sont principalement de 2 types. Il s'agit tout d'abord de l'**ostéoporose** (ou fragilité de l'os) qui ne se traduit par aucun signe au début, en dehors d'une **diminution de la densité osseuse sur une ostéodensitométrie**. A un stade plus avancé, l'ostéoporose **augmente le risque de fracture**, notamment des côtes, des vertèbres ou des fémurs. La fréquence de l'ostéoporose varie en fonction de la dose et de la durée de la corticothérapie (139).

Plusieurs études ont proposé un rôle de la corticothérapie dans la survenue de l'ulcère spécialement pour les sujets à risque. Toutefois une méta analyse à double aveugle a démontré que pour les deux groupes (patients sous corticothérapie vs. Patients placebo) le risque est le même 0.4% et 0.3% respectivement (140).

Les corticoïdes **fragilisent également les muscles et les tendons**. L'**atteinte musculaire** se manifeste essentiellement par une **faiblesse musculaire** qui peut devenir gênante pour les gestes de la vie quotidienne (monter les escaliers, soulever des charges, se lever de la position assise basse sans l'aide de ses mains). Il n'existe en général pas de douleurs musculaires associées. Les corticoïdes peuvent également **fragiliser les tendons** mais les signes sont

habituellement nuls et les cas de ruptures tendineuses restent exceptionnels (sauf en infiltration locale au niveau du tendon d'Achille). Par ailleurs, les corticoïdes induisent fréquemment des **crampes**, notamment en début de traitement. Ces crampes sont souvent nocturnes et touchent souvent les mains et les pieds (141). Les corticoïdes réduisent les défenses immunitaires et exposent à un risque plus important **d'infections**.

Les corticoïdes augmentent le risque **de glaucome** (augmentation de la pression dans l'œil) **et de cataracte**, essentiellement au cours du traitement au long cours. Ces effets indésirables peuvent être longtemps peu parlants ou se manifester par une diminution de l'acuité visuelle, des douleurs oculaires, une sensation de halos dans le champ visuel ou une gêne induite par la lumière (142). Dans une étude menée sur 136 patients lupiques la cataracte a été rapportée chez 29% des patients traités par cortico et 3% ont eu un glaucome. La durée de la maladie, l'âge, les doses de corticoïdes ont été liées à l'apparition de la cataracte (143).

L'usage chronique des corticoïdes peut entraîner la production de la créatinine endogène et une augmentation des taux de cycstatine C sériques. Cela pourrait avoir comme conséquence des erreurs d'estimation du débit de filtration glomérulaire GFR par les formules basées sur la créatinine sérique et de la fonction rénale par les formules e GFR (144).

## 2.2.2 Traitement biologique

### 2.2.2.1 Anticorps polyclonaux et monoclonaux

Vers la fin des années 1960 sont apparus les premiers anticorps polyclonaux anti lymphocytaires. Ces derniers sont obtenus à partir de sérums de lapins ou de chevaux immunisés par des lymphocytes T humains. Après administration au patient, ces anticorps vont diminuer le nombre de lymphocytes en circulation, s'opposant de ce fait à la réponse immunitaire. Ces agents présentent le désavantage de provoquer une immunosuppression non spécifique et leur efficacité et toxicité peuvent varier d'un lot à l'autre.

En 1981 a été commercialisé le premier anticorps monoclonal, le muromonab-CD3, de type murin, dont la spécificité porte sur le récepteur CD3 présent sur les lymphocytes T. Sa liaison provoque la modulation et l'inactivation immunologique des cellules CD3+ impliquées dans le processus de rejet de greffe (**Figure 4**). L'obstacle principal de cette thérapie réside dans le fait qu'environ 50% des patients produisent des anticorps contre les anticorps administrés avec pour conséquence une résistance au traitement.

Un nouveau type d'anticorps a été mis sur le marché en 1998, il s'agit d'anticorps monoclonaux recombinant dont les représentants sont le **basiliximab** (chimérique

murin/humain) et le **daclizumab** (humain). Ces derniers se lient spécifiquement au récepteur à l'IL-2 sur les lymphocytes T activés suite à une stimulation antigénique. La fixation de l'IL-2 est ainsi inhibée avec pour conséquence un blocage de l'activation de la prolifération de ces cellules (8,145) (Tableau 6, tableau 7).

**Tableau 6. Immunosuppresseurs commercialisés**

Classe thérapeutique	Principe actif	Nom commercial	Forme galénique	dosage
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Sandimmun® Neoral®	Solution buvable	100 mg /ml
			Capsules	10 mg, 25 mg 50 mg, 100 mg
			Solution injectable	50 mg / ml 250 mg / 5 ml
	Tacrolimus	Prograf® Advagraf®	Gélules	0,5 mg, 1 mg, 5 mg
			Solution injectable	5 mg/ 1ml
Inhibiteurs de la m-TOR	Sirolimus	Rapamune®	Comprimés	1 mg, 2 mg
			Solution buvable	1 mg / 1 ml
	Everolimus	Certican®	Comprimés	0,1 mg, 0,25 mg 0,5 mg, 0,75 mg
Anti-métabolites	Azathioprine	Imurel®	Comprimés	25 mg, 50 mg
			Solution injectable	50 mg
	Mycophénolate mofétil	Cellecept®	Comprimés	250 mg, 500 mg
			Suspension buvable	1g / 5ml
			Solution injectable	500 mg
	Mycophénolate de sodium	Myfortic®	Comprimés	180 mg, 360 mg
Anticorps polyclonaux	Immunoglobulines anti-lymphocytaires	ATG-Fresenius® Lymphoglobuline®	Solution injectable	100 mg
		Thymoglobuline®	Solution injectable	25 mg
Anticorps monoclonaux	Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3®	Solution injectable	5 mg
Anticorps monoclonaux	Basiliximab	Simulect®	Solution injectable	10 mg
	Daclizumab	Zenapex®	Solution injectable	25 mg
Corticostéroïdes	Prednisone	Cortancy®	Comprimés	1 mg, 5 mg, 20 mg

**Tableau 7. Résumé des principales caractéristiques pharmacocinétiques des immunosuppresseurs**

Molécule	Biodisponibilité	Volume de distribution	Répartition sanguine	métabolisation	Demi-vie d'élimination
Ciclosporine Microémulsion	50-60 %	3-5	41-58% Erythrocytes	CYP 3A4	5-18 h
Tacrolimus	6- 43%	2,5	92-98% Erythrocytes	CYP 3A4	12-15 h
Sirolimus	15 %	1,7	95-97% Erythrocytes	CYP 3A4	62+/-16 h
Everolimus	?	1,5	>75% Erythrocytes	CYP 3A4	16-35 h
Mycophénolate mofétil	94%	4	97-99% Albumine	Glucoro-conjugaison	MPA : 17 h
Azathioprine	50%	/	30% Protéines plasmatiques	GST,HGPRT, IMPDH, XO,TPMT	6MP : 1 h Mét.actifs : 5 h

### 3 Interactions médicamenteuses avec les anticalcineurines

Les interactions médicamenteuses avec les CNI sont principalement d'ordre pharmacocinétique (85). En effet les CNI peuvent interagir avec les médicaments co-administrés au niveau de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Etant substrats de la protéine P-gp, responsable de l'efflux de plusieurs médicaments, leur biodisponibilité peut être affectée par les autres substrats de cette protéine. La ciclosporine et le tacrolimus sont métabolisés par le CYP 3A4 au niveau hépatique et intestinal. Les médicaments inhibiteurs de ces enzymes en augmentent donc les concentrations sanguines, alors que les inducteurs les diminuent. Les interactions médicamenteuses peuvent être à l'origine d'inefficacité (rejet du greffon) ou de toxicité (surdosage).

#### 3.1 Actions de médicaments sur la ciclosporine et le tacrolimus

##### 3.1.1 Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacocinétique

L'interaction d'ordre pharmacocinétique se fera de deux manières : soit par inhibition soit par induction enzymatique.

- i. **Par inhibition** : l'inhibition du métabolisme hépatique donnera lieu à une augmentation des concentrations sériques des CNI. L'inhibition est rapide et dépend de la concentration de l'inhibiteur. L'effet de l'interaction médicamenteuse apparaîtra 3 à 5 jours après sa co-administration. Une fois l'inhibiteur éliminé, son action disparaîtra.

Le nombre des médicaments susceptibles de donner des interactions médicamenteuses avec les anticalcineurines augmente régulièrement, le tableau suivant en donne une liste non exhaustive (86) :

Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont :

- **chloroquine**/ hydroxychloroquine (7,146–148).
- **les macrolides** : érythromycine, clarithromycine, josamycine, midécamycine ou roxithromycine, Azithromycine (149–151).
- **les antiprotéases** : amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir (152)
- **les antifongiques azolés** : fluconazole, itraconazole ou kétoconazole (153,154)
- **les antagonistes calciques** : nicardipine, diltiazem ou vérapamil ; **l'amiodarone** ;

- **la méthylprednisolone**
- **les inhibiteurs de la pompe à protons** (oméprazole), le danazol, la quinupristine–dalfopristine, la pristinamycine et le stiripentol (Diacomit®)

**Tableau 8. Principaux inhibiteurs enzymatiques des CNI.**

<b>Inhibiteurs enzymatique des CNI</b>	<b>Référence(s)</b>
<b>Les macrolides</b>	(149–151)
Azithromycine	
Erythromycine	
Clarithromycine	
Josamycine	
Midécamycine	
Roxithromycine	
<b>Chloroquine/Hydroxychloroquine</b>	(7,146–148)
<b>Antiprotéases</b>	(152) (155)
Amprénavir	
Indinavir	
Nelfinavir	
Ritonavir	
Saquinavir	
<b>Antifongiques azolés</b>	(153,154)
Fluconazole	
Itraconazole	
Kétoconazole	
<b>Cardiovasculaire :</b>	(4,34,156)
<b>Antagonistes calciques</b>	(157)
Nicardipine	
Diltiazem	
Vérapamil	
Amiodarone	
<b>Corticoïdes :</b>	(157,158)
Méthylprednisolone	
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole),</b>	(159)
<b>Autres :</b>	(159)
Danazol	
Quinupristine–dalfopristine	
Pristinamycine	
Stiripentol (Diacomit®)	

- ii. **Par induction** du métabolisme hépatique et donc baisse des concentrations sériques : elle se fait par induction du système d'oxydation microsomial hépatique. A l'opposé de l'inhibition, l'induction est un processus lent. Son effet paraîtra quelques jours à quelques semaines après son introduction et disparaîtra de cette même manière progressive après son arrêt. En effet, la durée de son action dépendra de sa demi-vie, de la durée de vie des enzymes stimulées et du retour à la normalité des concentrations du médicament objet de l'induction.

Le tableau 9 résume les principaux inducteurs enzymatiques (159)

- **Anticonvulsivants** (carbamazépine, phénobarbital, fosphénytoïne, phénytoïne, primidone, topiramate ou felbamate) ;
  - **Antibiotiques** : clindamycine
  - **Antituberculeux** : la rifampicine, la rifabutine
    - **Antiviraux** : l'éfavirenz ou la névirapine
- les extraits de **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), utilisés comme antidépresseur ou anxiolytique (160,161).
  - **Corticoïdes** (162)

**Tableau 9. Principaux inducteurs enzymatiques**

Principaux inducteurs enzymatiques
<b>Les anticonvulsivants :</b> carbamazépine phénobarbital fosphénytoïne phénytoïne primidone topiramate felbamate
<b>Antibiotiques :</b> clindamycine
<b>Antituberculeux :</b> la rifampicine la rifabutine
<b>Antiviraux :</b> l'éfavirenz la névirapine
<b>Antidépresseur ou anxiolytique :</b> les extraits de millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )
<b>Corticoïdes</b>

La rifampicine est l'inducteur le plus rapide alors que le phénobarbital est le plus lent (7).

En pratique clinique et afin de pallier à l'effet des différents inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, il est recommandé de faire une adaptation posologique et un suivi thérapeutique étroit :

-Co-administration avec un inhibiteur : il serait préférable de diviser la dose du CNI de moitié puis de faire un dosage de la concentration sanguine après deux jours de l'introduction de

l'inhibiteur et d'adapter en fonction de la concentration cible souhaitée. A l'arrêt de l'inhibiteur, la dose devrait être doublée puis contrôlée à J2 avec une réadaptation de la posologie si nécessaire.

-Co-administration avec un inducteur : Ainsi il est conseillé de doubler la posologie de la ciclosporine ou tacrolimus sur une semaine en cas de co-association avec un inducteur. Un dosage sanguin des concentrations sériques est préconisé à J2, J7 et dix jours après. La même stratégie de dégression des doses est conseillée une fois l'inducteur arrêté avec un dosage les mêmes jours (j2, j7, j10) et une réadaptation si nécessaire (7).

- iii. Par diminution **de la biodisponibilité** : elle est la conséquence de la réduction de l'absorption. Elle concerne orlistat (Xénical®), octréotide, lanréotide ou certaines herbes médicinales comme le Saint-John's-Wort (7,163,164).

### 3.1.2 Médicaments à l'origine d'Interactions d'ordre pharmacodynamique

Une interaction pharmacodynamique survient lorsque deux médicaments associés ou plus agissent sur la même cible, mécanisme ou même voie métabolique ou même signal. Il s'agit d'une synergie, d'une potentialisation ou d'un antagonisme d'action.

Une synergie néphrotoxique donne lieu à une augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine. Dès lors une surveillance étroite de la fonction rénale doit être instaurée.

C'est le cas avec les aminosides (gentamicine, tobramycine), l'amphotéricine B, ciprofloxacine, vancomycine, triméthoprime (+ sulfaméthoxazole), dérivés de l'acide fibrique (par exemple, bézafibrate, fénofibrate), les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS (dont diclofénac, naproxène, sulindac), melphalan, antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (par exemple cimétidine, ranitidine), le méthotrexate ou les diurétiques thiazidiques. L'azathioprine, les substances cytotoxiques ou les globulines antilymphocytaires (165) potentialisent les effets immunosuppresseurs de la ciclosporine. Certains effets secondaires sont exagérés comme l'hypertrophie gingivale en cas de co-administration avec la nifédipine ou l'hyperkaliémie en cas de prise concomitante avec les diurétiques épargneurs de potassium (166).

Tacrolimus : le tacrolimus inhibe les canaux  $K^+$  et  $Ca^{2+}$  conduisant à un prolongement du potentiel d'action et donc de l'intervalle QT spécialement à fortes doses (167–169). Une potentialisation de cet effet est observée lorsque le tacrolimus est associé à l'hydroxychloroquine, la chloroquine (170–172) ou l'azithromycine (173). La figure 11 résume les principales interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique avec les anticalcineurines.



- diminue les concentrations plasmatiques d'acide mycophénolique.

✓ Le *tacrolimus* peut entraîner une :

-augmentation de la demi-vie de la ciclosporine en cas d'association (synergie néphrotoxique) (47).

- augmentation de l'exposition aux contraceptifs stéroïdiens

- augmentation de la concentration sanguine de la phénytoïne

- diminution de la clairance du phénobarbital (176) et du phénazone chez l'animal.

### 3.3 Interaction avec la nourriture

✓ *Tacrolimus* : des études ont montré que la prise de repas diminue l'absorption du tacrolimus par rapport au jeun. Cet effet est d'autant plus marqué que le repas est riche en gras. Cet effet est moins prononcé avec un repas riche en hydrates de carbone. Après la prise d'un petit déjeuner continental chez des patients transplantés rénaux sous Prograf®, une diminution de 2 à 12% et 15 à 38 % de l'AUC et de la  $C_{max}$  a été observée respectivement. Une augmentation du  $T_{max}$  de 38 à 80 % a été observée alors que la biodisponibilité a été peu influencée. Chez les patients transplantés hépatiques, une diminution de l'AUC, de la  $C_{max}$  a été rapportée (27 et 50% respectivement) et de la biodisponibilité avec un repas de 34% d'apport calorique. A l'opposé, le  $T_{max}$  a augmenté de 173% (34).

✓ *Ciclosporine* : Malgré l'influence de la nourriture sur la PK de la CsA détaillée dans certaines études, le nombre d'études cliniques ayant pu prouver cette interaction reste négligeable et peu de données existent concernant des méthodes pratiques pour y pallier. L'itinéraire de la CsA dans le corps peut être lieu de plusieurs interactions entre nourriture et médicament. La CsA peut interagir avec la nourriture à différentes étapes pharmacocinétiques. Etant lipophile en plus d'être le substrat de la Pgp et CYP 450, des changements dans sa pharmacocinétique peuvent être cliniquement significatifs. Un repas riche en lipides modifie son absorption, et l'addition de sels biliaires modifie sa solubilité (39,177). L'huile d'olive augmente son volume de distribution alors qu'un repas diminue sa constante d'élimination globale  $k_{10}$  et son AUC<sub>12h</sub> comparé à l'état de jeun (4,178). Aussi la prise d'aliments riches en flavonoïdes (naringenin, quercetin, and kaempferol,...) et furocoumarines peut inhiber l'activité du CYP450 dont le métabolisme de la CsA dépend principalement

(179). C'est le cas du jus de raisin, du vin et du thé. Il en est de même pour le St John's Wort, le ginkgo et le jus d'oignons (180).

#### **4 Suivi thérapeutique pharmacologique des anti calcineurines**

L'association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) définit le STP comme étant : "une spécialité pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques à priori et/ou sur la mesure à posteriori des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) (181).

Le concept de STP a vu le jour dans les années 70 au sein de laboratoires cliniques. La mise en place d'un tel suivi est apparue suite à certaines études qui en ont prouvé l'efficacité. La parution de nouvelles méthodes analytiques ainsi que le développement de la pharmacologie clinique ont permis de mettre la lumière sur les avantages d'un tel suivi (182). Aussi dans les années 60, des crises épileptiques ont été mieux contrôlées chez des patients suite aux dosages plasmatiques de la phénytoïne (183) et une relation entre les effets pharmacologiques et la concentration du lithium dans le sang a été établie (184).

Au Maroc, le suivi thérapeutique a été adopté au milieu des années 90 principalement au sein des laboratoires de pharmacologie des centres hospitaliers universitaires. Il est aussi utilisé dans les laboratoires privés de biochimie ou unités de pharmacologie clinique (185).

Le STP a pour but de diminuer le taux d'échec thérapeutique lié à une dose insuffisante mais aussi de réduire la fréquence des effets indésirables ou toxiques liés à une dose supra-thérapeutique. Il vise à améliorer l'utilisation des médicaments pour lesquels l'ajustement individuel des posologies améliorerait le devenir clinique des patients. Le suivi thérapeutique pharmacologique vise à améliorer la prise en charge des patients en adaptant individuellement les doses et/ou la chronologie de prise des médicaments afin d'en optimiser les effets thérapeutiques. Ce suivi est rarement systématique. Il doit être appliqué selon des protocoles de suivi validés par des essais cliniques et publiés (RCP, consensus de sociétés savantes,...) ou face à des situations particulières (108,186). Le suivi thérapeutique pharmacologique peut être utile lorsque les conditions suivantes sont rencontrées (182,187) :

-nécessité de contrôler l'effet d'un traitement en l'absence d'autre moyen de surveillance. Ex : immunosuppresseurs chez les transplantés.

- risque toxique important sans moyen de détecter autrement et à temps les signes d'alerte de risque de surdosage. Ex. risque rénal ou auditif des aminosides.
- risque toxique important sans moyen de détecter autrement et à temps les signes d'alerte de risque d'inefficacité thérapeutique. Ex. vérification de la concentration plasmatique de vancomycine dans les infections sévères.
- introduction dans le traitement du patient de nouveaux médicaments pouvant créer des interactions, ou alors modification de la posologie des médicaments.
- présence de défaillances viscérales rendant nécessaire le suivi des concentrations plasmatiques de certains médicaments ex. développement d'une insuffisance rénale rendant difficile l'évaluation d'une posologie d'un médicament à élimination urinaire.
- investigation d'un échec thérapeutique ou d'un effet toxique inexplicé.
- nécessité de vérifier l'observance.

Pour un traitement prolongé, en règle générale, le dosage est effectué une fois l'état d'équilibre atteint, c'est-à-dire après une période de traitement égale à au moins cinq demi-vies. Ce délai peut être raccourci dans le cas d'une administration avec une dose de charge. Il est porté à 15 jours lors de l'introduction d'un médicament inducteur enzymatique.

Les concentrations sanguines évoluant au cours du temps, il est primordial de respecter les horaires de prélèvements préconisés par le laboratoire chargé du dosage et qui vont être en lien direct avec l'efficacité ou la toxicité :

- dans la plupart des cas, le prélèvement est effectué à la concentration minimale juste avant l'administration suivante.
- dans certains cas, il est demandé de faire le prélèvement à la concentration maximale ou à des moments très précis (la concentration dans la phase d'absorption/distribution fluctuant très rapidement). Cela concerne le plus souvent les médicaments à efficacité concentration-dépendant, les problèmes d'absorption.

Pour qu'un médicament soit éligible au suivi thérapeutique pharmacologique, il doit présenter un certain nombre de caractéristiques (188) :

- L'efficacité du médicament n'est pas mesurable facilement à l'examen clinique (contrairement au pouls, à la tension artérielle, ...) ou seulement à distance (réduction de crises d'épilepsie, prévention du rejet de greffe,...)
- La relation entre la dose administrée et l'efficacité d'un médicament est variable avec une **grande variabilité inter et intra- individuelle** pour sa pharmacocinétique.

- La zone thérapeutique qui est l'intervalle situé entre inefficacité et toxicité doit être étroite.
- Pas de relation entre **dose et concentration** du médicament **mais** existence d'une relation entre **concentration et effet** que cet effet soit une toxicité ou une efficacité.
- L'existence d'une ou plusieurs **méthodes analytiques** permettant de le doser (9).

Malgré l'existence de plusieurs médicaments, peu sont sujets au STP. On cite les anti-vitaminiques K, aminosides et glycopeptides, digitaliques, principaux anti-arythmiques, quelques antiépileptiques, antidépresseurs, immunosuppresseurs, anticancéreux et antirétroviraux. Le STP est inscrit dans le résumé des caractéristiques des produits de la ciclosporine et du tacrolimus (4,34).

Ainsi le STP se fera à deux niveaux :

- A priori : il aidera à déterminer la dose initiale pour un patient donné en se référant aux interactions pharmacocinétique-pharmacodynamique déjà préétablies. Les sous populations présentant des caractéristiques particulières de type génétiques, démographiques ou cliniques et nécessitant des dosages différents seront écartés.
- A postériori : se reposera sur le dosage du médicament (forme active ou toxique) dans un milieu biologique adapté. Les conditions pré-analytiques, cliniques, analytiques et post analytiques serviront à l'interprétation des résultats obtenus (189)

#### 4.1 Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine

Le STP de la ciclosporine en transplantation rénale se base sur la mesure du taux résiduel en point unique juste avant une nouvelle prise du médicament ( $C_{\min}$ ,  $C_0$ , concentration résiduelle ou à la vallée) (9) ou sur le taux sanguin à partir de prélèvement fait 2 heures après l'administration ( $C_{2h}$ ). Il existe aussi un suivi basé sur l'AUC ou « mini-AUC » nécessitant plusieurs dosages à différents moments qui reste difficile à établir en pratique courante (190).

Le STP par mesure de la  $C_2$  a démontré sa capacité à réduire le risque de rejet aigu chez le transplanté rénal et hépatique. Il a été aussi démontré que la  $C_{2h}$  reflète l'exposition du médicament d'une meilleure façon comparée au taux résiduel. Ceci est valable pour  $AUC_{0-4}$  et l' $AUC_{0-12}$  avec une meilleure corrélation entre  $C_{2h}$  et  $AUC_{0-4}$  (191). La corrélation entre  $C_{2h}$  et  $AUC_{0-4}$  a été rapportée comme étant meilleure que celle entre  $C_{\min}$  et  $AUC_{0-4}$  tous types de transplantation confondus (192).

Néanmoins, la mesure de la  $C_{2h}$ , si elle apparaît faisable durant la période d'hospitalisation post-transplantation, est une approche complexe à mettre en œuvre en dehors de cette période.

En effet, la mesure de la  $C_{2h}$  doit être effectuée au maximum 15 minutes avant ou 15 minutes après l'heure théorique. Ce manque de flexibilité inhérent à ce type de STP le rend moins pertinent en pratique clinique. C'est pourquoi nombre d'équipes utilisent le suivi des concentrations sanguines résiduelles ( $C_{min}$ ) afin d'adapter les posologies en cours de traitement. Les concentrations recommandées dépendent du type de transplantation et du délai post-transplantation (9,192).

L'association, à distance de la transplantation, d'un inhibiteur de m-TOR avec la ciclosporine permet de diminuer encore les concentrations requises afin de prévenir le rejet de greffe.

En effet, la potentialisation des effets entre ciclosporine et inhibiteurs de m-TOR permet de diminuer les exigences en termes de zone thérapeutiques. C'est pourquoi, certains patients peuvent être immunodéprimés de façon satisfaisante avec des  $C_{min}$  de 50 à 100 ng/mL pour peu que les concentrations sanguines de l'inhibiteur de m-TOR soient également en zone thérapeutique (75). (Tableau 10)

**Tableau 10. Suivi thérapeutique de la ciclosporine.**

Avantages et inconvénients des méthodes utilisées en conjonction avec les dosages sur sang total pour optimiser la thérapie immunosuppressive chez les patients recevant la ciclosporine après transplantation.

<b>Méthode de monitoring</b>	<b>Caractéristiques (193)</b>
<b>Concentration résiduelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implique la mesure d'une seule concentration de ciclosporine.</li> <li>- Simple à réaliser et pratique pour l'usage en routine clinique pour tous les patients.</li> <li>- Faible indicateur de l'exposition totale au médicament et de l'issue clinique.</li> </ul>
<b>AUC f (temps)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plusieurs prélèvements sont nécessaires pour calculer l'AUC total</li> <li>- Permet de prédire les conséquences et de calculer les paramètres pharmacocinétiques oraux</li> <li>- Coûteux et contraignant pour les patients et les médecins</li> <li>- Pas pratique pour l'usage en routine clinique</li> </ul>
<b>Stratégie d'échantillonnage limitée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcul d'une équation de régression à partir de la détermination de l'AUC dans un échantillon de population.</li> <li>- Permet une estimation à partir d'échantillons de deux ou trois points.</li> <li>- Meilleur indicateur de l'exposition à la ciclosporine que le dosage de la <math>C_0</math>.</li> <li>- Plus pratique et facile à réaliser que l'AUC total.</li> </ul>
<b>Dosage de <math>C_{2H}</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleure corrélation avec l'AUC total que la <math>C_0</math>.</li> <li>- Amélioration des résultats à long terme sur le plan clinique prouvée par certaines études</li> <li>- Pratique sur le plan clinique</li> </ul>
<b>Estimation bayésienne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcul du schéma posologique et des paramètres pharmacocinétiques</li> <li>- Prédiction de la concentration du médicament en mélangeant et croisant les valeurs spécifiques de la population et des patients.</li> <li>- Calcul facilité aujourd'hui par les logiciels informatiques adaptés.</li> <li>- Les données de population non disponibles pour la ciclosporine et doivent être créées par le chercheur.</li> </ul>
<b>Monitoring</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoring des marqueurs de l'immunosuppression in vivo.</li> </ul>

---

<b>pharmacodynamique</b>	-Pas très utilisé car les essais sont lourds en plus de la difficulté de distinguer entre rejet et infection. -L'attention est généralement portée sur l'inhibition de la calcineurine.
--------------------------	--

---

## 4.2 Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus

Le tacrolimus est considéré comme bon candidat au STP (194). En effet, il présente une marge thérapeutique étroite, une grande variabilité pharmacocinétique et une relation concentration –effet prouvée.

Le dosage du tacrolimus se réalise sur sang total vu sa forte concentration intra érythrocytaire. Lors du suivi post transplantation, la majorité des centres de greffe rénale ont recours à la concentration résiduelle  $C_0$  pour l'ajustement posologique et le suivi thérapeutique du tacrolimus. Toutefois, la relation entre  $C_0$  et les résultats cliniques est controversée en plus de l'absence de corrélation entre les  $C_0$  avec l'incidence de rejet aigu démontrée par certaines études (9). Il est à noter aussi que la concentration à la vallée  $C_0$  est caractérisée par une grande variabilité inter et intra individuelle. Aussi le taux résiduel du matin et du soir peuvent être complètement différents.

Contrairement à la cyclosporine, une étude a rapporté que le STP du Tacrolimus par la  $C_{2h}$  (concentration 2 heures après la prise) n'augmentait pas significativement l'efficacité du suivi thérapeutique (195).

Pour pallier à ces insuffisances, d'autres moments de prélèvements ont été considérés. L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) entre deux administrations est un meilleur reflet de l'exposition réelle du patient au médicament. L'AUC est la surface délimitée par les axes et la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques du médicament en fonction du temps ; elle peut être limitée à un temps déterminé ( $AUC_{0-4}$ ,  $AUC_{0-12\ h}$ ) ou extrapolée jusqu'à l'infini. Cet indice d'exposition ne peut être utilisé pour un suivi régulier qu'en faisant appel à des stratégies de prélèvements limités pour l'adaptation de la posologie en estimant l'AUC (196). Les estimateurs Bayésiens permettent d'atteindre cet objectif mais peu d'études ont rapporté le développement de ces derniers pour le tacrolimus (45).

D'autres approches consistent à étudier l'influence de co-variables comme : l'âge, le poids corporel, l'hématocrite, le taux d'albumine, la créatinémie, la fonction hépatique, et le polymorphisme génétique dans le calcul de l' $AUC_{0-12h}$ . Mais la grande variabilité inter-individuelle de ces études en limite l'usage. Toutefois plusieurs variables définies comme

présentant une relation avec la pk du tacrolimus sont utiles pour définir des modèles de population pharmacocinétiques pour décrire et prévoir l'exposition au tacrolimus.

### **4.3 Limites du suivi thérapeutique pharmacologique**

Malgré son importance dans la réduction de la fréquence de survenue du rejet aigu de la transplantation, le STP des immunosuppresseurs reste limité. En effet les limites thérapeutiques fixées lors des essais cliniques ont été choisies chez une population de patients et non pas d'une façon individuelle. Ainsi même si pour un patient donné le taux résiduel se situe dans la zone thérapeutique permettant ainsi de réduire le risque de rejet et d'effets secondaires, ce taux n'est pas le reflet parfait de la concentration plasmatique du médicament. Pour pallier à cette insuffisance, l'individualisation de la posologie reste la meilleure alternative.

Aussi la grande variabilité pharmacocinétique chez un patient donné diminue la fiabilité d'une seule mesure comme prédictive d'efficacité ou de toxicité. Des mesures répétées restent donc nécessaires pour évaluer l'exposition.

Le développement de modèles pharmacocinétique de population a permis de pallier aux insuffisances du suivi thérapeutique pharmacologique (9,197).

## **5 Modélisation pharmacocinétique par approche de population**

### **5.1 Modélisation pharmacologique**

La modélisation pharmacocinétique consiste à développer des modèles mathématiques décrivant l'évolution des concentrations d'un médicament au sein des fluides biologiques en fonction du temps et d'estimer les paramètres de ces modèles, qui permettent de quantifier les principales étapes du devenir du principe actif (absorption, distribution, élimination par métabolisme et/ ou excrétion) dans l'organisme pour, à terme, être capable de prévoir les concentrations de principe actif lorsque la dose administrée varie. Le modèle pharmacocinétique choisi pour décrire cette évolution doit être le plus précis et le plus simple possible fournissant une estimation des paramètres interprétables biologiquement (198).

### **5.2 Modélisation pharmacocinétique par approche non compartimentale**

L'approche non compartimentale est privilégiée lors du développement préclinique et lors des phases cliniques précoces (notamment la phase I). Cette approche permet de quantifier les

paramètres pharmacocinétiques sans qu'aucune hypothèse quant à la nature des flux d'absorption, de distribution et d'élimination ne soit nécessaire. Toutefois, elle nécessite des données riches, notamment pendant la phase d'absorption et la phase d'élimination du principe actif, et homogènes d'un sujet à l'autre. Cette approche permet de déterminer l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC ou AUC en anglais) et la pente d'élimination terminale. Les autres paramètres pharmacocinétiques (tels que la clairance, le volume de distribution ou la demi-vie d'élimination) sont ensuite calculés à partir de la pente et de l'AUC (199,200).

### 5.3 Modélisation pharmacocinétique par approche compartimentale

Généralement, la modélisation pharmacocinétique repose sur la modélisation compartimentale. Cette approche consiste à considérer que l'organisme est comme un système séparé en plusieurs compartiments et chacun de ces compartiments représente un espace fictif pouvant correspondre à une structure ou à un ensemble de structures anatomiques ou tissulaires dans lesquels le principe actif se distribuerait de façon homogène. La vitesse de sortie d'un compartiment est proportionnelle à la quantité ou la concentration du principe actif dans ce compartiment. Ce type de transfert est dit d'ordre 1. La description des transferts du principe actif entre les différents compartiments se fait à l'aide d'un système d'équations différentielles. La quantification des vitesses de transfert est réalisée par l'estimation des paramètres appelés constantes de transfert intercompartimentales. L'approche compartimentale n'est certes pas toujours applicable, mais celle-ci présente l'avantage de pouvoir décrire et quantifier toutes les étapes de la pharmacocinétique (198–200).

#### 5.3.1 Modélisation par approche monocompartimentale

Après administration en bolus IV, l'équation différentielle suivante permet de décrire la variation des concentrations du médicament au cours du temps (figure 12) :

$$\frac{dC}{dT} = -k_{10} \cdot C(t)$$

Où  $\frac{dC}{dT}$  est la variation instantanée des concentrations au cours du temps,  $C(t)$  est la concentration de principe actif en fonction du temps et  $k_{10}(=k_e=k_{el})$  est la constante d'élimination (ordre 1).

La condition initiale est  $C(0) = C_0$  si l'administration a lieu en bolus IV au temps  $t=0$ ,  $C(0) = 0$  dans les autres cas.



**Figure 12. Représentation biologique du modèle monocompartimental après administration par voie IV.**

$D$  est la dose de principe actif administrée,  $V_D$  est le volume de distribution fictif,  $CL$  est la clairance d'élimination du médicament et  $k_{10}$ , la constante d'élimination d'ordre 1.

Des paramètres estimés à l'aide du modèle ( $C_0$ ,  $k_{10}$ ), des paramètres secondaires peuvent être déduits : le volume de distribution ( $V_D$ ), qui est le volume apparent dans lequel le médicament semble se distribuer de manière homogène après son administration, la clairance d'élimination ( $CL$ ) qui est le volume apparent de liquide biologique épuré par l'organisme par unité de temps, la constante d'élimination ( $k_e$ ) ; constante d'ordre 1 qui caractérise le flux de médicament éliminé, déduite par la formule :  $k_e = CL/V_D$  et la demi-vie d'élimination  $T_{1/2}$  qui est le temps au bout duquel la concentration du médicament diminue de moitié.  $T_{1/2} = \ln(2)/k_e$ .

#### 5.4 Modélisation par approche bicompartimentale avec constantes de transfert d'ordre 1

La majorité des principes actifs ne diffusent pas de façon homogène, ni à la même vitesse partout dans l'organisme (figure 18). Le modèle bi-compartimental prend en compte deux groupes de tissus ou de fluides qui ne sont pas immédiatement en équilibre : le compartiment central qui correspond le plus souvent au sang ou au sérum et le compartiment périphérique qui correspond aux tissus ou aux organes dans lesquels la concentration du médicament n'est pas immédiatement en équilibre avec celle du compartiment central (199).

Après administration en bolus IV, la variation des concentrations du médicament au cours du temps est décrite par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -k_{10} \cdot C_1 - k_{12} \cdot C_1 + k_{21} \cdot C_2 \\ \frac{dC_2}{dt} &= k_{12} \cdot C_1 - k_{21} \cdot C_2 \end{aligned}$$

Où  $C_1$  et  $C_2$  sont respectivement les concentrations de principe actif dans les compartiments central et périphérique,  $k_{10}$  est la constante d'élimination depuis le compartiment central

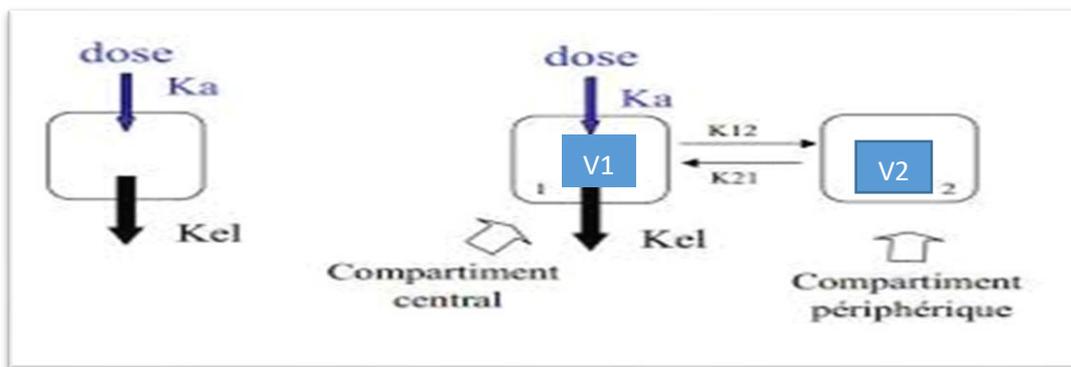
(d'ordre 1),  $k_{12}$  et  $k_{21}$  sont les constantes de transfert intercompartmentales (ordre 1). Les conditions initiales sont :  $C_1(0) = \text{dose}/V_1$  si l'administration a lieu par bolus IV, avec  $V_1$  le volume de distribution du compartiment central et  $C_1(0)$  dans les autres cas. Dans tous les cas,  $C_2(0) = 0$  si l'administration est autre qu'un bolus intraveineux.

Ce système est codé en « micro-constantes » :  $k_{10}$ ,  $k_{12}$  et  $k_{21}$ . Il est possible de faire le lien entre ces micro-constantes et les paramètres « physiologiques » que sont  $V_1$ ,  $CL$ , le volume du compartiment périphérique ( $V_2$ ) et la clairance intercompartmentale ( $Q$ ) par les relations suivantes : (figure 13)

$$k_{10} = CL/V_1$$

$$k_{12} = Q/V_1$$

$$k_{21} = Q/V_2$$



**Figure 13. Représentation biologique du modèle à deux compartiments après administration pour voie IV.**

$D$  est la dose de principe actif administrée,  $CL$  est la clairance d'élimination du principe actif,  $V_1$  et  $V_2$  sont respectivement les volumes de distribution du compartiment central (C) et périphérique,  $k_a$  constante d'absorption,  $k_{10}$  est la constante d'élimination du médicament, et  $k_{12}$  et  $k_{21}$  sont les constantes de transfert d'ordre 1 entre les compartiments central et périphérique.

## 6 Principes de modélisation - approche de population

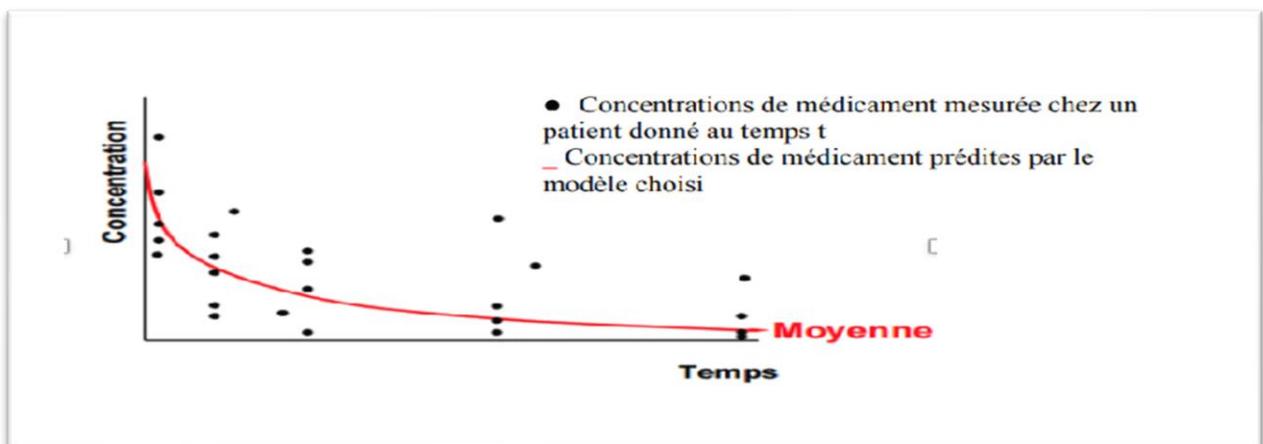
Deux approches pour estimer les paramètres pharmacocinétiques sont généralement utilisées : l'approche individuelle et l'approche de population.

### 6.1 Approche individuelle

L'approche individuelle consiste à estimer les paramètres pharmacocinétiques de chaque patient indépendamment les uns des autres. Un vecteur de paramètres pharmacocinétiques ( $VD$ ,  $CL$ ...) sera estimé pour chaque patient. Comme pour l'analyse non-compartmentale, cette approche nécessite des données denses et homogènes entre patients.

## 6.2 Approche de population

L'approche de population est une méthode d'analyse statistique, introduite par Sheiner en 1977 (201). Contrairement à la modélisation individuelle, l'approche de population permet d'analyser l'ensemble des concentrations mesurées pour les patients simultanément et non pas pour chaque patient indépendamment des autres. De plus, l'approche de population permet de s'affranchir (au moins en partie) de la problématique de données riches et homogènes, mais requiert un nombre de patients d'autant plus grand que les données sont pauvres et/ou hétérogènes. Cette approche consiste à quantifier la distribution interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques dans la population en estimant la valeur moyenne (valeur dite de « population ») et la variance (dite variance « interindividuelle ») de chaque paramètre pharmacocinétique (figure 14). De plus, l'approche de population permet d'expliquer la variabilité interindividuelle en testant et quantifiant l'influence de facteurs individuels de variabilité (appelés covariables) sur la distribution des paramètres pharmacocinétique (198,202).



**Figure 14. Concentrations prédites d'un principe actif en fonction du temps après administration IV en utilisant une approche de population (200).**

## 6.3 Modèles hiérarchiques

Les modèles de population incluent plusieurs niveaux de variabilité (notamment interindividuel et résiduel), à chacun de ces niveaux correspond un modèle statistique (202).

### 6.3.1 Modèle structural

Le modèle structural correspond au modèle qui décrit l'évolution des concentrations en fonction du temps des différents modèles (modèle à 1, 2 compartiments, modèles Michaelis-Menten, etc.)  $C_{ij}.pred = f(\Theta_i, t_{ij})$

Où  $C_{ij}.pred$  est la concentration prédite par le modèle pharmacocinétique pour le sujet  $i$  au temps  $j$  et  $\Theta_i$  est le vecteur des paramètres pharmacocinétiques structuraux (Volume de distribution, Clairance, Clairance inter-compartimentale...). Le modèle structural est déterminé par comparaison de modèles deux à deux. Le modèle structural retenu est celui qui a les meilleures performances descriptives. Ces performances sont déterminées à l'aide de la fonction objective (FO) (203).

La fonction objective est le plus souvent la  $-2 \ln$  vraisemblance (où  $-2LL$ , pour «  $-2 \ln$  likelihood »). La  $-2LL$  permet de comparer les modèles entre eux par le test de rapport de vraisemblance (LRT). Ce test est réalisé en calculant la différence des  $-2LL$  de deux modèles emboîtés (un modèle doit être un cas particulier de l'autre). Cette différence est comparée à une loi de  $\chi^2$  à  $p$  degré de liberté,  $p$  étant la différence du nombre de paramètres entre les deux modèles. Pour  $p = 1$  et un risque  $D$  de 5 %, cela correspond à une différence entre  $-2LL$  de 3,84.

Dans ce cas on conclut à une différence significative si les FO diffèrent d'une valeur minimale de 3,84. Un paramètre supplémentaire sera donc pertinent s'il diminue le  $-2 \log$ -vraisemblance d'au moins cette valeur. Le LRT est utilisé pour comparer différents modèles (structural, statistique et modèles de covariables) deux à deux. Pour comparer deux modèles structuraux, c'est surtout le critère d'information d'Akaike (AIC pour « Akaike's information criterion ») qui est utilisé. L'AIC inclut la fonction objective et le nombre de paramètres estimés par le modèle  $p$  ( $AIC = -2LL + 2.p$ ). L'AIC ne nécessite pas que les modèles comparés soient emboîtés, mais il ne permet qu'une évaluation numérique sans test statistique (202). Le modèle choisi sera celui qui correspond à la valeur de l'AIC la plus faible

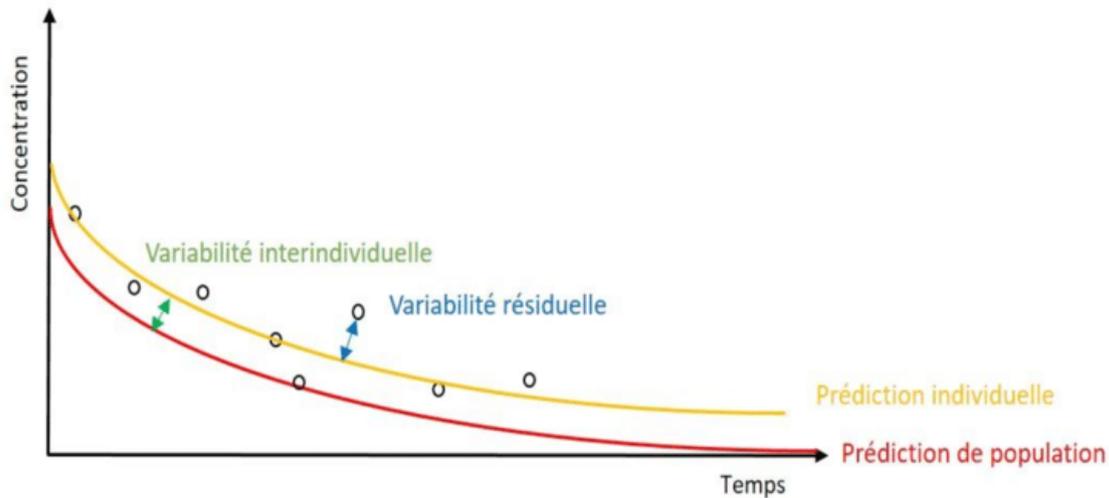
### 6.3.2 Modèle de variabilité interindividuelle

La variabilité interindividuelle correspond à la variabilité entre les individus de la population étudiée, celle-ci est décrite par la distribution statistique des effets aléatoires de chaque paramètre structural. (Figure 15). Pour décrire la variabilité des paramètres structuraux à valeurs continues, un modèle exponentiel est le plus souvent utilisé :

$$\Theta_i = \Theta_{pop} \cdot \exp^{\eta_i} \text{ avec } \eta_i \sim N(0, 2)$$

Où  $\Theta_i$  est la valeur du paramètre (CL, V1, Q, V2) pour l'individu  $i$ ,  $\Theta_{pop}$  est la valeur du paramètre obtenue pour l'ensemble population,  $\eta_i$  est l'effet aléatoire qui quantifie la différence entre la valeur de l'individu  $i$  et la valeur moyenne de la population.

À de rares exceptions près la distribution interindividuelle des paramètres dont la valeur est continue (i.e. définie entre 0 et  $+\infty$ ) est décrite par un modèle de variabilité exponentiel ce qui correspond à une distribution des paramètres pharmacocinétiques log-normale.



**Figure 15. Variabilité interindividuelle et erreur résiduelle dans une représentation graphique des concentrations observées en fonction du temps dans le cas d'un sujet (200).**

Concentrations observées pour le sujet  $i$  ° ° ° Concentrations prédites pour le sujet  $i$  \_\_  
 Concentrations moyennes prédites de la population \_\_

### 6.3.3 Modèle d'erreur résiduel

Le modèle d'erreur résiduel permet de décrire la variabilité des écarts entre les concentrations observées et prédites par le modèle. Cet écart peut, entre autres, être dû à des erreurs de mesures ou à des erreurs dans le temps de recueil (Figure 10). Le modèle résiduel s'écrit :

$$C_{ij \text{ obs}} = f(C_{ij \text{ pred}}, \varepsilon_{ij}) \text{ avec } \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

Où, pour l'individu  $i$  au temps  $j$ ,  $C_{ij,obs}$  est la concentration observée,  $C_{ij,pred}$  est la concentration prédite et  $\varepsilon_{ij}$  est le résidu qui suit une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma^2$ .

Plusieurs modèles peuvent être utilisés pour décrire l'erreur résiduelle :

- modèle additif :  $C_{ij,obs} = C_{ij,pred} + \varepsilon_{ij}$

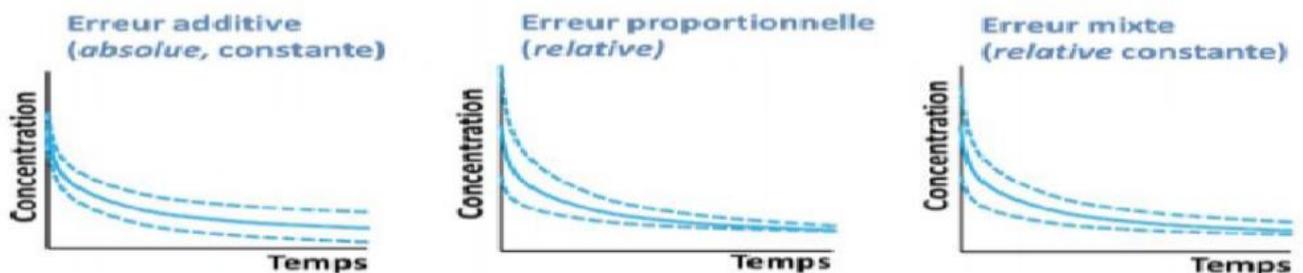
où la variance de l'erreur est constante ( $\sigma^2$ ) et indépendante du niveau de la variable étudiée.

- modèle proportionnel :  $C_{ij,obs} = C_{ij,pred} \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$

où la variance de l'erreur est proportionnelle à la valeur de la variable étudiée.

- modèle mixte additif-proportionnel :  $C_{ij,obs} = C_{ij,pred} \cdot (1 + \varepsilon_{ij,2}) + \varepsilon_{ij,1}$

Ce modèle combine le modèle additif et proportionnel et permet de décrire deux aspects de l'erreur qui apparaissent à des niveaux de mesure différents.



**Figure 16. Représentation graphique des différents modèles d'erreur résiduelle**

#### 6.3.4 Covariables

Une partie de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques peut être expliquée par l'influence de covariables sur la distribution des paramètres pharmacocinétiques (199). Une covariable est une caractéristique (qualitative ou quantitative) permettant d'expliquer une partie de la variabilité interindividuelle. Ces covariables peuvent être démographiques (âge, sexe, poids, surface corporelle ...) ou biologiques (NFS, albumine, LDH, CRP...). Il existe deux types de covariables : les covariables continues (comme le poids) et les covariables binaires codées 0 ou 1 (comme le sexe : femme = 0 et homme = 1). L'ajout d'une covariable au modèle permettant d'expliquer significativement la variabilité d'un paramètre doit être pris en compte. L'influence d'une covariable est testée à l'aide d'un test LRT. Le modèle final comportant toutes les covariables significativement associées à la variabilité PK est établi selon une étape univariée suivie d'une étape multivariée (198) : (figure 17)

1) *Etape univariée* :

L'association de chaque covariable est testée de manière indépendante sur chaque paramètre structural. Le risque  $\alpha$  est généralement assez élevé pour maximiser la sensibilité de la détection de l'effet potentiel des covariables ( $\alpha = 0,1 - 0,2$ )

2) *Etape multivariée* :

L'étape multivariée comprend une procédure ascendante suivie d'une procédure descendante.

a- Procédure ascendante : En partant d'un modèle de base, sans covariable, les covariables d'intérêt sont testées l'une après l'autre. Si la -2LL diminue significativement la covariable est retenue. Le risque alpha est fixé à une valeur plus faible que pour l'étape univariée ( $\alpha = 0,02- 0,05$ ).

b- Procédure descendante : Après inclusion de toutes les covariables d'intérêt significatives, ces covariables sont ensuite retirées l'une après l'autre. Si le retrait d'une covariable ne fait pas augmenter de manière significative la -2LL ( $\alpha = 0,02-0,05$ ), la covariable n'est alors finalement pas retenue (199).



PARAMETRE INDIVIDUEL = PARAMETRE MOYEN + EFFET COVARIABLE + EFFET ALEATOIRE

**Figure 17. Différents éléments influençant la valeur d'un paramètre chez un individuel i.**

Ces éléments sont la valeur moyenne estimée de ce paramètre par MONOLIX, l'effet de covariables qui correspondent à la variabilité expliquée, et l'effet aléatoire qui correspond à la variabilité inexpliquée.

Ici l'influence d'une covariable continue a été décrite à l'aide d'un modèle allométrique qui s'écrit :

$$\theta_{TV} = \theta_0 \cdot [\text{COV}/\text{Med}(\text{COV})]^{\beta_1}$$

Où  $\theta_{TV}$  est la valeur « typique » (« typical value ») du paramètre pharmacocinétique, qui est fonction de la covariable,  $\theta_0$  est le paramètre pharmacocinétique du base,  $\beta_1$  est le facteur de pondération de la covariable, Med est la médiane de la covariable, et COV est la valeur de la

covariable. Le centrage sur la médiane permet l'estimation d'un paramètre typique dont la valeur correspond à un individu médian.

Exemple : Le modèle décrivant l'effet du poids corporel (covariable continue) sur le volume de distribution du principe actif s'écrit :

$$VD_{TV} = VD_0 \cdot [POIDS/Med(POIDS)]^{\beta_1}$$

L'influence d'une covariable binaire est décrite à l'aide d'un modèle dérivé de l'allométrie qui s'écrit :

$$\ln(\theta_{TV}) = \ln(\theta_{CAT=0}) + \beta_{CAT=1}$$

Où CAT est la catégorie de référence codée 0 ou 1,  $\theta_{CAT=0}$  représente la valeur du paramètre structural pour la catégorie de référence, et  $\beta_{CAT=1}$  est le coefficient qui permet d'obtenir la valeur du paramètre structural de l'autre catégorie.

Exemple : Le modèle décrivant l'effet du sexe (covariable binaire) sur le volume de distribution du principe actif s'écrit :

$$\ln(VD) = \ln(VD_{CAT=0}) + \beta_{CAT=1}$$

Où  $VD_{CAT=0}$  est la valeur du volume de distribution chez les femmes (catégorie de référence) et  $\beta_{CAT=1}$  est le paramètre modifiant la valeur typique de  $V_D$  pour obtenir la valeur de  $V_D$  chez les hommes.

## 6.4 Diagnostic et validation des modèles

L'évaluation et la validation des modèles sont basées sur plusieurs analyses graphiques et numériques.

### 6.4.1 Analyse graphique

L'analyse des principaux graphiques doit être réalisée tout au long du développement du modèle PK. Ces graphiques évaluent l'ajustement du modèle aux données et donnent une appréciation globale de la qualité du modèle. Ils permettent la détection des biais ou des problèmes d'ajustement des modèles structural, interindividuel et résiduel.

1- *Graphique des observations vs. prédictions (ajustements)* : Les prédictions de population (PRED, « population prédictions ») ou individuels (IPRED, « individual predictions ») versus

les observations (« observed data »). Le modèle est d'autant meilleur que les points des valeurs observées sont proches des valeurs prédites (la première bissectrice correspond à la droite des valeurs prédites).

2- *Evaluation des shrinkages* : Si le niveau d'informations apportées par les observations sur la distribution d'un paramètre donné est faible (par exemple, faible nombre de prélèvements) les estimations individuelles des paramètres seront anormalement proches de la valeur moyenne ce phénomène est appelé « shrinkage ».

Le shrinkage est calculé par la formule :

$$1 - \frac{\text{Et}(\Theta_i)}{\omega} \times 100 \text{ en \%}$$

Où  $\Theta_i$  sont les paramètres individuels estimés,  $\text{Et}(\Theta_i)$  est l'écart-type empirique des valeurs prises par ces paramètres et  $\omega$  est l'écart-type théorique. L'estimation de la distribution est considérée comme correcte si le shrinkage est inférieur ou égal à 30%. Un shrinkage supérieur à 40% doit orienter vers la fixation de la variance interindividuelle à 0.

3- *Distribution des résidus* : L'analyse des résidus est indispensable, elle consiste à vérifier la normalité de leur distribution. Ils doivent suivre une loi normale centrée réduite. En effet les IWRES (« Individual weighted residuals » ou résidus individuels pondérés) et les NPDE (« Normalized Prediction Distribution Error » ou distribution normalisée des résidus) qui sont la distribution des résidus avec simulation de l'étude près de 500 fois dans des conditions identiques (mêmes doses, mêmes heures d'administration, mêmes covariables...). Dans un graphique représentant les résidus vs. valeurs prédites, ils doivent être répartis de façon aléatoire autour de l'axe  $x=0$  et aucune tendance ne doit apparaître.

#### 6.4.2 Analyse numérique

En plus d'une analyse graphique, il est important de vérifier la qualité du modèle par une analyse numérique. Outre la -2LL et l'AIC, nous avons évalué la précision des estimations des paramètres pharmacocinétiques. Elle est quantifiée par l'erreur standard relative (R.S.E. pour « relative standard error ») et l'erreur standard (S.E. pour « standard error »). La R.S.E. est le rapport entre la S.E. et la valeur estimée du paramètre. Plus la valeur du R.S.E. est faible plus l'estimation du paramètre est précise. Les estimations peuvent être considérées correctes pour une R.S.E. < 40%.

## 7 Contexte

La forte variabilité inter et intra individuelle de la thérapeutique immunosuppressive et plus particulièrement celle des anti-calcineurines en fait un candidat idéal pour le suivi thérapeutique pharmacologique qui reste à nos jours le seul moyen simple, pratique et accessible pour le dosage en routine. C'est dans ce cadre-là que nous avons mis en place une étude longitudinale bi centrique incluant deux centres de transplantation (CHU Hassan II Fès, CHU Med VI Oujda) portant sur le suivi thérapeutique à long terme (10 ans) et visant à définir les habitudes de prescription des CNI dans le contexte marocain mais aussi de démontrer la forte variabilité pharmacocinétique de cette classe de médicaments chez les transplantés marocains et d'identifier en conséquent la concentration plasmatique optimale chez notre population.

La persistance des rejets et de concentrations hors marge thérapeutique malgré un suivi thérapeutique rigoureux fait de l'optimisation du traitement immunosuppresseurs chez le transplanté rénal marocain l'objectif général de ce travail. Nous nous sommes intéressés particulièrement aux anti-calcineurines en essayant de trouver des Co variables susceptibles de modifier leur pharmacocinétique et donc leurs concentrations sanguines. Connus pour leur fort potentiel d'interactions aussi bien avec les autres médicaments qu'avec la nourriture et plus particulièrement avec le gras, nous avons essayé d'évaluer l'effet de l'alimentation sur différentes étapes et paramètres pk des CNI.

En effet la variabilité inter et intra-individuelle de la ciclosporine reste pertinente puisque la toxicité et l'efficacité de la ciclosporine sont ne serait-ce qu'en partie concentration dépendant (204). La pharmacocinétique de la cyclosporine est altérée par différents facteurs parmi lesquels les paramètres propres au patient, les inducteurs / inhibiteurs du cytochrome P450 et de la P-gp mais aussi la nourriture (205). Il existe différents mécanismes d'interaction entre la cyclosporine et la nourriture (206) et plus particulièrement avec le gras. En effet la ciclosporine se fixe à 90 % aux lipoprotéines et est largement distribuée dans les compartiments lipophiles et les organes (42,207).

Plusieurs études ont démontré l'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique de la cyclosporine. En effet l'influence des aliments sur la pk de la cyclosporine dépend d'une part de ses caractéristiques physico-chimiques mais aussi de sa formulation (208,209). En réalité l'absorption et/ou la biodisponibilité de la ciclosporine est augmentée lors de la prise de ciclosporine sans formulation (en poudre) ou en suspension huileuse (39,210–214) alors qu'un repas gras diminue l'exposition de la microémulsion ou gel formulation (43,208,215). Afin de pallier à la forte variabilité intra individuelle de la ciclosporine sous forme huileuse

Sandimmun®, la microémulsion Neoral® a été commercialisée. Malgré le changement de formulation de la ciclosporine un repas et /ou le gras diminue l'exposition de la microémulsion (42,206,216). Au Maroc, l'huile d'olive est consommée à chaque repas. Cette huile en plus d'être grasse, est riche en flavonoïdes susceptibles d'interagir avec la ciclosporine (217,218). Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'interaction susceptible de se produire entre un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine) et la nourriture et le gras et plus particulièrement l'huile d'olive.

En effet, l'alimentation marocaine qui est de type méditerranéen est basée sur la consommation quotidienne de l'huile d'olive pendant les repas mais aussi pour la préparation du « tajine » (219). Cette huile est aussi particulièrement riche en flavonoïdes connus pour interagir avec la ciclosporine (217).

Nous avons donc utilisé une approche pharmacocinétique de population pour évaluer l'impact du gras comme covariable sur la pharmacocinétique de la ciclosporine. Une telle approche n'a jamais été utilisée pour quantifier l'effet du gras et particulièrement de l'huile d'olive sur la ciclosporine en microémulsion malgré les différentes études déjà menées pour évaluer l'influence de la nourriture sur la pharmacocinétique de la ciclosporine (178). Au Maroc aucune étude n'a été faite sur la cyclosporine en utilisant la modélisation pharmacocinétique.

Nous avons pu quantifier cette influence du repas pour le profil pharmacocinétique du transplanté marocain sous cyclosporine en usant d'un modèle pharmacocinétique compartimental par approche de population et du modèle non linéaire à effet mixte. Ce dernier a permis de quantifier la variabilité pharmacocinétique interindividuelle et l'effet des sources individuelles de variabilité sur les différents paramètres de l'absorption, la distribution et l'élimination.

Une approche par pharmacocinétique de population a aussi permis de palier aux insuffisances et limites du suivi thérapeutique pharmacologique utilisé en routine pour l'adaptation posologique chez les patients transplantés rénaux. En effet, cette approche personnalisée a permis à la lumière des résultats obtenus, une meilleure prise de connaissance des interactions susceptibles d'intervenir entre la ciclosporine et l'alimentation chez le transplanté rénal marocain.

# *Matériel et méthodes*

---

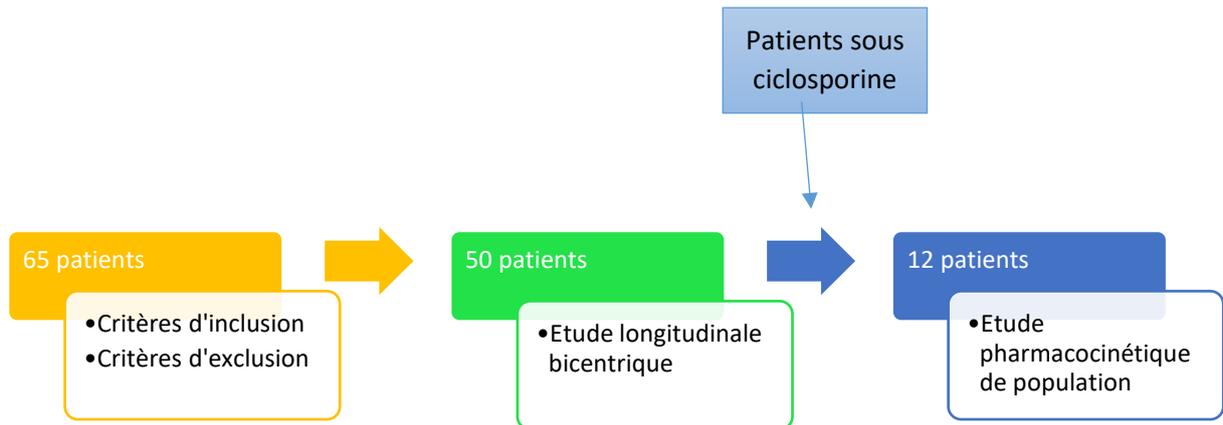
## Méthodologie générale

Pour réaliser mon travail pratique et atteindre mes objectifs de thèse, j'ai eu accès à tous les dossiers patients de transplantés rénaux (65 dossiers) aussi bien au sein du service de Néphrologie du CHU Hassan II Fès que celui du CHU Mohamed VI, Oujda. Parmi ces patients et suivant les critères d'exclusion/inclusion, j'en ai retenu 50 pour l'étude longitudinale bi-centrique. A la suite des résultats obtenus mettant en évidence l'importance du suivi thérapeutique des CNI et ses limites, nous avons jugé nécessaire d'établir une étude pharmacocinétique de population chez nos transplantés rénaux. L'interaction avec la nourriture étant au centre des paramètres pouvant influencer la pk des CNI, nous avons jugé intéressant d'établir la première étude pk de population au Maroc en prenant la nourriture comme co-variable.

Pour réaliser cette étude, j'ai retenu 12 patients tous sous ciclosporine puisque c'était la seule molécule dont le réactif était disponible pour un éventuel dosage chez les transplantés rénaux au sein du CHU. Le protocole de l'étude a été établi en collaboration avec les services de Néphrologie (Pr Mathias Buchler) et de Pharmacologie (Dr David Ternant) du CHU de Tours. Ces 12 patients ont été testés en deux différentes conditions ce qui nous a permis d'avoir 24 résultats à plusieurs moments de dosage. Malheureusement vu la rupture en stock du réactif du tacrolimus pendant des mois au CHU Hassan II et l'arrivée de la pandémie Covid-19 nous n'avons pas pu établir le même protocole d'étude pour nos patients sous tacrolimus. Chez cette population considérée à risque, la sécurité du patient a été privilégiée. Ce projet reste tout de même d'actualité et fera l'objet d'une étude dès la fin de la pandémie.

Dans ces circonstances de pandémie de la COVID-19 et au vu des caractéristiques pharmacocinétiques des anticalcineurines notamment leur fort potentiel d'interactions médicamenteuses, nous avons jugé nécessaire de faire une synthèse de ces interactions avec le protocole thérapeutique instauré pour traiter l'infection à corona virus afin d'éclairer les professionnels de santé et d'optimiser la thérapeutique immunosuppressive. Un article a été rédigé mettant en avant toutes les interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique susceptibles d'intervenir en cas d'association entre tacrolimus/ciclosporine/MMF et la chloroquine, hydroxychloroquine et azithromycine.

Le schéma suivant (figure18) résume la méthodologie dans le choix des patients retenus pour le travail pratique.



**Figure 18. Méthodologie dans le choix des patients retenus pour le travail pratique**

## **1. Patients de l'étude**

### **1.1. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique chez le TR**

Les patients transplantés rénaux traités par immunosuppresseurs (anti-calcineurines en multi thérapie) et bénéficiant d'un suivi thérapeutique pharmacologique au sein des services de Néphrologie du CHU Hassan II Fès et Mohamed VI Oujda ont été inclus d'une manière rétrospective (2010-2015) puis prospectivement (2015-2020) pour une durée d'étude totale de 10 ans. Un accord préalable avait été obtenu auprès des patients pour l'utilisation de leurs données personnelles permettant d'évaluer le suivi thérapeutique au sein du service et de mieux connaître le profil pharmacocinétique des transplantés. (Annexe 2)

Parmi les 65 patients, 50 ont été retenus pour l'étude longitudinale. Tous sont à faible risque immunologique. Parmi eux, 35 patients sont sous tacrolimus et 15 sous cyclosporine.

#### **1.1.1. Critères d'inclusion**

- Tous les patients âgés d'au moins 18 ans (au moment de donner leur accord pour participer à l'étude) et recevant une formulation orale de la cyclosporine ou du tacrolimus deux fois par jour après transplantation rénale et dont les dossiers médicaux contiennent des données sur le taux résiduel  $C_0$  des inhibiteurs de la calcineurine ont été inclus.
- Tous les patients greffés et suivis au sein des deux services de néphrologie concernés ont été inclus. Il en est de même pour les patients ayant été greffés dans d'autres hôpitaux mais suivis au sein de nos services. Les patients greffés ont été retenus indépendamment du type de donneur.

#### **1.1.2. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients greffés âgés de moins de 18 ans ont été exclus.
- Ceux suivi pour moins d'un mois au sein du service de Néphrologie
- Tous les patients greffés mais mis sous autre thérapie immunosuppressive que les anticalcineurines associés.

## **1.2. Interaction entre cyclosporine et nourriture**

- Les transplantés rénaux éligibles à cette étude étaient âgés d'au moins 18 ans, transplantés depuis au moins 6 mois. Aucun patient dont la greffe datait de moins d'un semestre ne pouvait être inclus car durant les premiers mois post greffe les patients sont polymédiqués avec un risque d'interactions médicamenteuses et de fausser les résultats.
- Les patients retenus devaient avoir une fonction rénale stable et être sous un schéma posologique régulier de la ciclosporine Néoral ® depuis au moins 15 jours.
- Aucun changement posologique n'a été autorisé durant toute la période de l'étude

## **2. Protocole de l'étude**

Les deux études ont été désignées en accordance avec les exigences légales et la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'éthique local (no. 27/18) (Annexe1/2). Un consentement écrit a été signé par tous les participants (Annexe 4). Des informations additionnelles ont été données et approuvées par les patients pour mieux comprendre les objectifs de l'étude (Annexe3). Toutes les données des patients ont été protégées selon la législation en vigueur pour la protection des données.

### **2.1. Suivi thérapeutique pharmacologique**

#### 2.1.1. Collecte de données

Toutes les informations nécessaires ont été collectées à partir des dossiers patient ou par interrogatoire durant la période d'hospitalisation ou des visites en ambulatoire. Pour mesurer la concentration à la vallée, le sang total était prélevé avant la nouvelle prise du médicament (10-15 min) comme routine instaurée. Dans ce sens, 1455 échantillons de sang ont été collectés durant les 10 ans d'étude. Un protocole de prélèvement dépendant de la période post-greffe était mis en place (Tableau 13). La concentration sanguine du tacrolimus ou ciclosporine était mesurée deux fois par semaine durant le premier mois post greffe (0-M1), puis une fois par semaine jusqu'au troisième mois (M2 et M3) et puis chaque quinzaine jusqu'au sixième mois (M4-M6). Après 6 mois post greffe, (i) pour les patients stables, la mesure se fera mensuellement jusqu'au douzième mois puis une fois par deux mois jusqu'à atteindre les deux ans post greffe puis trimestriellement après deux ans post greffe ou quand indiqué cliniquement, (ii) pour les patients instables une fois par quinzaine jusqu'au douzième mois puis une fois par mois jusqu'à atteindre les deux ans post greffe puis chaque deux mois

après deux ans post greffe ou lorsqu'indiqué cliniquement. Durant toute la période de l'étude, les concentrations ont été mesurées à chaque fois qu'il y avait une indication clinique.

**Tableau 11. Protocole de dosage des CNI chez les patients transplantés rénaux au sein du service de Néphrologie du CHU Hassan II-Fès.**

Période post greffe		Dosage
Avant 6 mois	J10- J30	2 f/semaine
	M2-M3	1 f/semaine
	M4-M6	1 f/semaine
Après 6 mois	M6-M12	1 f/quinzaine
<b>Patient stabilisé</b>	M12-M24	1 f/mois
	>24 M	1 f/mois
	M6-M12	1 f/quinzaine
<b>Patient non stabilisé</b>	M12-M24	1 f/mois
	>24 M	1 f/mois
Après 5 ans		1 f/mois

La concentration résiduelle est ajustée en fonction de la concentration cible proposée par la conférence de consensus européen (220).

-Pour la cyclosporine, elle est située entre 125–150ng/mL avant 6 mois, puis 100–125ng/mL pour la période entre 6–12 mois, 75–100ng/mL pour 12–24 mois et 50–75ng/mL après 24 mois.

- Pour le tacrolimus, le taux résiduel doit se situer entre 0–12 ng/mL avant 6 mois, 8–10ng/mL pour la période 6–12 mois, 6–8ng/mL pour 12-24 mois et entre 4–7ng/mL après 24 mois post greffe.

Les données sociodémographiques (taille, âge, poids,...) ont été notées. Les données de STP de routine incluaient les informations sur la greffe des patients transplantés (date, donneur, induction, néphropathie initiale), la thérapie immunosuppressive, doses ainsi que les différentes concentrations résiduelles obtenues de la cyclosporine et du tacrolimus. Les données biologiques incluant le bilan hépatique, ionogramme, numération de la formule sanguine, bilan hormonal, bilan rénal ainsi que les différents examens radiologiques ont été collectés.

### 2.1.2. Analyse statistique

La partie statistique a été réalisée grâce à l'aide précieuse du Professeur Nourreddine Rais de la faculté des Sciences Dhar El Mahrez.

Toutes les données ont été collectées et traitées avec MS Excel et R software version 3.6.1. Pour mieux décrire nos données et explorer la robustesse des résultats, nous avons ajusté un modèle linéaire (lm) maniant le logiciel R et déduit l'analyse de variance (ANOVA) avec un niveau significatif de 5%.

### 2.1.3. Thérapie immunosuppressive

Nos patients étaient sous une polythérapie immunosuppressive incluant un anticalcineurine (cyclosporine ou tacrolimus) en association avec un agent anti prolifératif (acide mycophénolique) en association ou pas avec un glucocorticoïde (prednisolone). Les patients transplantés rénaux ont reçu une induction à base de sérum anti lymphocytaire SAL ou anti récepteur de l'interleukine 2 (Anti-RIL2), le basiliximab.

### 2.1.4. Dosage sanguin

Les dosages de la ciclosporine et du tacrolimus ont été effectués à partir des prélèvements du suivi thérapeutique pharmacologique de routine des patients transplantés rénaux par une méthode immunologique de chemiluminescent microparticule immunoassay (CMIA) (Abbott Diagnostics) (221).

### 2.1.5. STP de la ciclosporine au sein du CHU Hassan II

#### 2.1.5.1. Pré-analytique

Au sein du CHU Hassan II Fès, le suivi thérapeutique pharmacologique existe depuis 2010, date de création du service de Néphrologie. En effet un protocole de suivi des patients transplantés a été mis en place d'une manière bien codifiée et dépendant du délai post greffe. Durant les six premiers mois post greffe, le patient est surveillé de façon hebdomadaire. Passé ce délai, les *consultations* se font toutes les deux à quatre semaines jusqu'à 24 mois post greffe pour être espacées de trois mois en l'absence de complication.

Concernant les bilans biologiques et dosages d'immunosuppresseurs, ils sont fait deux fois par semaine durant le premier mois post greffe puis une fois par semaine pendant M2 jusqu'à M6. Dépassés les 6 mois et jusqu'à un an, un patient stable fera son bilan et dosage une fois

par quinzaine puis de manière mensuelle de 12 à 24 mois et après 2 ans. Si un patient est non stabilisé, le bilan se fera chaque 15 jour pendant la période de M6 à M12 puis une fois par mois à partir d'un an post greffe.

**Tableau 12. Protocole de suivi des patients transplantés rénaux au sein du CHU Hassan II-Fès.**

Période post greffe		Nombre de consultation	Bilans
Avant 6 mois	J10- J30	2 cs/semaine	2 b/semaine
	M2-M3	1 cs/semaine	1 b/semaine
	M4-M6	1 cs/quinzaine	1 b/semaine
Après 6 mois	M6-M12	1 cs/mois	1 b/quinzaine
<b>Patient stabilisé</b>	M12-M24	1 cs/2mois	1 b/mois
	>24 M	1 cs/3mois	1 b/mois
	M6-M12	1 cs /quinzaine	1 b/quinzaine
<b>Patient non stabilisé</b>	M12-M24	1 cs/mois	1 b /mois
	>24 M	1 cs/2mois	1 b /mois
Après 5 ans		1 cs/3mois	1 b/mois

Certaines situations imposent une surveillance plus fréquente :

- apparition de signes de toxicité du médicament
- apparition de signes évocateurs de l'inefficacité du traitement immunosuppresseur
- modification de la posologie
- mise en place d'une co-médication pouvant influencer les paramètres pharmacocinétiques
- modification significative du régime alimentaire
- survenue d'un trouble digestif pouvant interférer avec l'absorption de l'immunosuppresseur.
- suspicion de mauvaise observance

Au sein du CHU Hassan II, le STP des immunosuppresseurs est basé sur la concentration résiduelle C0 faite en routine. Les conditions pré-analytiques sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 13. Conditions pré-analytiques nécessaires pour le dosage de la ciclosporine**

<b>Monitoring de la CsA</b>	-Concentration résiduelle C0 en routine -Concentration après 2h si indication
<b>Nature du prélèvement</b>	Sang total recueilli dans des tubes de 5 mL, contenant de l'éthylène -diamine tétra acétique K2 (EDTA-K2)
<b>Heure de prélèvement</b>	-A jeun et au moins 12 h après la dernière prise -Avant 10-15 min de la nouvelle prise du médicament -Souvent après atteinte de l'état d'équilibre (3 jours).
<b>Renseignements cliniques</b>	Le médecin prescripteur renseigne les données cliniques nécessaires pour l'interprétation des résultats sur le logiciel HOSIX : nature et date de la transplantation, traitement, posologie, co-médication. Annexe 1
<b>Acheminement</b>	température ambiante sans protection de la lumière
<b>Conservation pré-analytique</b>	-Les échantillons peuvent être réfrigérés entre 2°C et 8°C pendant une semaine maximum -Congelés à une température de -20°C pendant une durée maximum de 6 mois.

#### 2.1.5.2. Méthode analytique utilisée

Le dosage de la ciclosporine au sein du CHU Hassan II se base sur le système ARCHITECH i1000sr Abbott. Ce système utilise la chimiluminescence comme méthode d'analyse. (figure 19)



**Figure 19. Abbott-Architect i1000SR.**

### 2.1.5.2.1. Principe de dosage

La chimiluminescence est une réaction chimique qui émet de l'énergie sous forme de lumière. Cette lumière est proportionnelle à la quantité d'analyte présente dans le prélèvement. Le dosage de la ciclosporine par CMIA (Chimiluminescence Microparticle Imuno Assay) se fait en deux étapes pour la détermination quantitative de la ciclosporine dans le sang total humain.

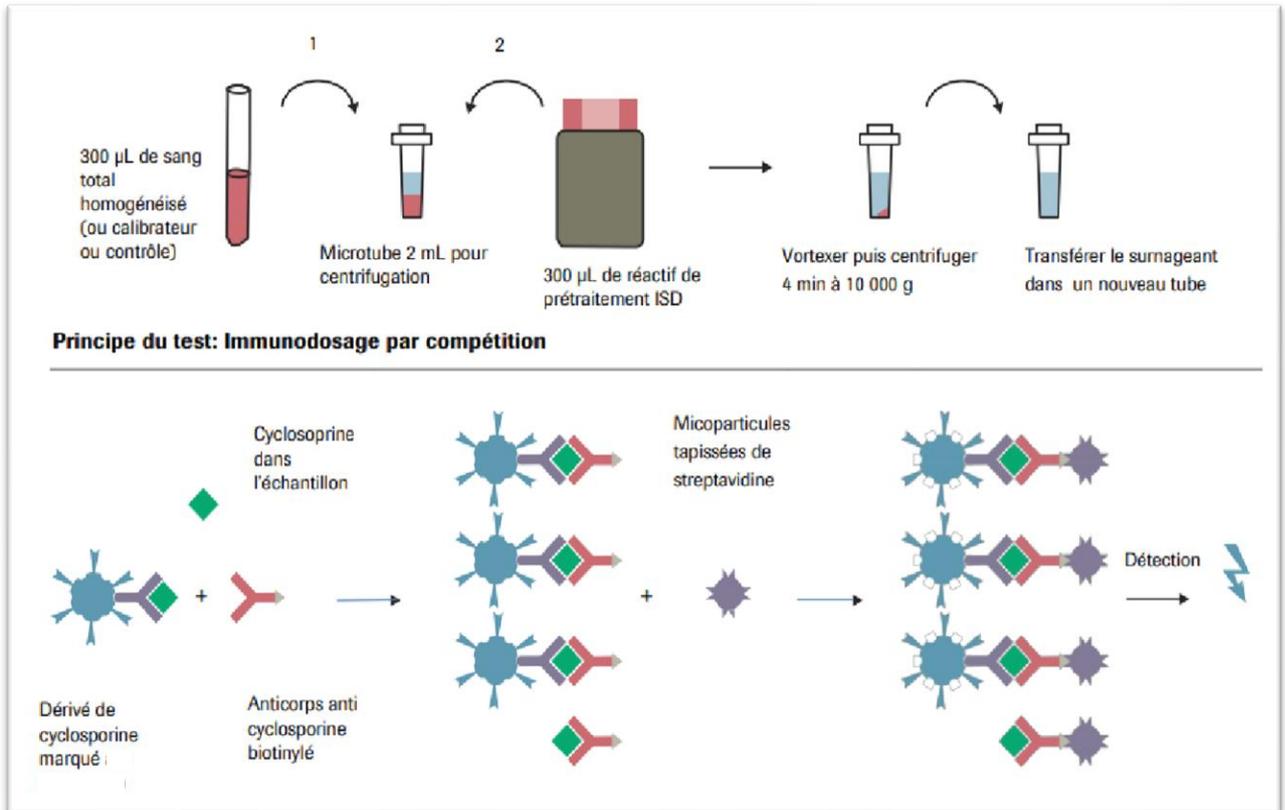
La ciclosporine se concentre dans les éléments figurés du sang et se lie fortement aux protéines, un prétraitement manuel est nécessaire pour précipiter les protéines et extraire la ciclosporine. L'échantillon sanguin est lysé grâce à un réactif de solubilisation puis extrait avec un réactif de précipitation et enfin centrifugé. Le surnageant est décanté dans un tube de transplanté de prétraitement (LN1P06). Ce dernier est introduit à l'intérieur de l'appareil.

Quand elle est utilisée dans la technologie des immuno dosages, la lumière émise traduit la quantité d'analyte présente dans l'échantillon. Le dosage est réalisé par addition de l'échantillon à doser et des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps en quantité fixe, la CsA présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps. Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-CsA marqué à l'acridinium est ajouté. Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités de lumière relatives (ULR). Il existe une relation directe entre la quantité de CsA présente dans l'échantillon et les ULR détectées par le système optique Architect® (222,223).

Dosage :

- 1ère incubation : 20 µL d'échantillon prétraité sont incubés pendant 9 min avec des microparticules recouverts d'anticorps anti-ciclosporine en quantité fixe.
- Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-CsA marqué à l'acridinium est ajouté pour créer un mélange réactionnel. En fonction de la concentration de ciclosporine présente dans l'échantillon, une compétition s'établit avec le dérivé de ciclosporine marqué, les complexes immuns se forment.
- 2ème incubation : Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel pendant 9 min.
- Mesure : Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant, la fraction libre est éliminée. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la

production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités de lumière relatives (ULR). Il existe une relation directe entre la quantité de CsA présente dans l'échantillon et les ULR détectées par le système optique Architect®



**Figure 20. Principe de la méthode CMIA**

#### 2.1.5.2.2. Caractéristiques de la méthode d'analyse

Le tableau résume les caractéristiques de la méthode d'analyse CMIA (221).

**Tableau 14. Caractéristiques de la méthode d'analyse CMIA pour le dosage de la CsA (Architect Abbott i1000SR).**

Caractéristiques de la méthode d'analyse pour CsA	
<b>Limite du Blanc</b>	LdB =20ng /ml
<b>Limite de Détection</b>	LdD =25 ng/ml
<b>Limite de Quantification</b>	LdQ =50ng/ml ( $\leq 20\%$ erreur totale acceptable)
<b>Intervalle de mesure</b>	30-1500 ng/ml

### 2.1.5.2.3. Limites de la procédure analytique

- Les résultats obtenus doivent être interprétés en fonction des autres données comme les symptômes, les données cliniques, le résultat d'autres tests
- Les concentrations de médicaments obtenus grâce à des méthodes de dosage de différents systèmes analytiques commercialisés peuvent être différentes à cause de la méthode utilisée ou de la spécificité de certains réactifs.(variabilité inter-laboratoire)
- Les immunoessais ne sont pas spécifiques et des réactions croisées avec les métabolites peuvent survenir. Dans certaines conditions pathologiques (cholestase), l'élimination de la ciclosporine est altérée et les métabolites de la ciclosporine pourraient s'accumuler. La concentration obtenue pourrait en être affectée. Dans ce cas l'utilisation d'une méthode de dosage plus spécifique telle que la chromatographie LC/MS/MS devrait être envisagée.
- Les échantillons de patients ayant reçu des préparations à base d'anticorps monoclonaux provenant des souris, pour le diagnostic ou la thérapie pourraient contenir des anticorps humains contre les anticorps anti-souris (HAMA). Ces échantillons contenant les HAMA pourraient donner des résultats anormaux avec le kit ciclosporine ARCHITECT qui utilise des anticorps monoclonaux de souris.
- Les anticorps hétérophiles contenus dans le sérum humain pourraient interférer avec le réactif aux immunoglobulines et donc interférer avec le dosage in vitro. Les patients souvent en contact avec les animaux ou aux produits de sérum animal peuvent être sujets à cette interférence et des valeurs anormales sont observés (222,224,225).

### 2.1.5.3. Interprétation en fonction des concentrations cible :

Les concentrations cibles, permettant de garantir l'efficacité du traitement immunosuppresseur et d'éviter la toxicité, sont déterminées selon la conférence de consensus Européenne et dépendent de la *période post greffe* (220). Ces concentrations cibles sont différentes en fonction de la concentration à doser  $C_0$  ou  $C_{2h}$  mais varient aussi en cas *d'association à MMF* ou de *néphrotoxicité* pour la ciclosporine.

**Tableau 15. Zones cibles de la CsA en fonction de la période post greffe et du moment de prélèvement.**

CICLOSPORINE		
Concentration(moment prélèvement)	Délai post greffe	Concentration cible
<b>C<sub>0</sub></b>	<b>J0-M6</b>	150-200 ng/ml
	<b>M6-M12</b>	125-150 ng/ml
	<b>M12-M24</b>	100-125 ng/ml
	<b>&gt;M24</b>	75-100 ng/ml
<b>C<sub>2h</sub></b>	<b>M0-M1</b>	1000-1500 ng/ml
	<b>M2-M3</b>	800-1200 ng/ml
	<b>&gt;M3</b>	500-800 ng/ml
<b>C0 (si néphrotoxicité) + MMF (2g/j)</b>	<b>J0-M6</b>	125-150 ng/ml
	<b>M6-M12</b>	100-125 ng/ml
	<b>M12-M24</b>	75-100 ng/ml
	<b>&gt;M24</b>	50-75 ng/ml

### 2.1.6. STP du tacrolimus au sein du CHU Hassan II

Le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus au sein du CHU Hassan II –Fès se base sur le dosage de concentration à la vallée C<sub>0</sub> du tacrolimus en routine. Le même calendrier de consultations et de bilans que celui de la ciclosporine est adopté Tableau 11. Des conditions particulières peuvent nécessiter le recours à des dosages plus fréquents comme celles établies pour la ciclosporine.

#### 2.1.6.1. Pré-analytique

Les conditions pré-analytiques pour le dosage du tacrolimus sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 16. Conditions pré-analytiques du dosage du tacrolimus.**

<b>Monitoring du tacrolimus</b>	-Concentration résiduelle C0 en routine -Concentration après 2h si indication
<b>Nature du prélèvement</b>	Sang total recueilli dans des tubes de 5 mL, contenant de l'éthylène -diamine tétra acétique K2 (EDTA-K2)
<b>Heure de prélèvement</b>	-A jeun et au moins 12 h après la dernière prise -Avant 10-15 min de la nouvelle prise du médicament -Souvent après atteinte de l'état d'équilibre.
<b>Renseignements cliniques</b>	Nature et date de la transplantation, traitement, posologie, co-médication. Annexe 1

<b><i>Acheminement</i></b>	-température ambiante -sans protection de la lumière
<b><i>Conservation pré analytique</i></b>	-Les échantillons peuvent être réfrigérés entre 2°C et 8°C pendant une semaine maximum -Congelés à une température de -20°C pendant une durée maximum de 6 mois.

#### 2.1.6.2. Méthode analytique

Le tacrolimus est dosé par méthode immunoenzymatique CMIA. Il se fait sur l'appareil Architect i1000 SR au sein du laboratoire de pharmaco-toxicologie du CHU Hassan II-Fès.

##### 2.1.6.2.1.Principe de dosage

Il s'agit d'un dosage immunologique en une étape retard pour déterminer quantitativement le tacrolimus présent dans l'échantillon de sang total. Il se base sur la CMIA (voir principe partie CsA). Le prélèvement, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-tacrolimus sont mis en contact pour donner un mélange réactionnel. Les Acs anti tacrolimus et le tacrolimus vont se lier dans l'échantillon.

Après une phase d'attente, le conjugué de tacrolimus marqué à l'acridinium est ajouté au mélange réactionnel. Après une phase d'attente, le conjugué de tacrolimus marqué à l'acridinium est ajouté au mélange réactionnel. Le tacrolimus du conjugué marqué à l'acridinium entre en compétition pour occuper les sites de liaison libres des microparticules. Suite à une incubation, les microparticules sont lavées et les solutions de pré-activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation indirecte entre la quantité de tacrolimus présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i System.

Avant de lancer une séquence de dosages automatisée sur l'ARCHITECT, une étape de prétraitement manuel est effectuée, au cours de laquelle l'échantillon de sang total les calibrateurs et les contrôles sont traités pour permettre la lyse des cellules. Ils sont extraits à l'aide d'un réactif de précipitation, puis centrifugé. Le surnageant est décanté dans un tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs qui est placé sur l'ARCHITECT i System

##### 2.1.6.2.2. Caractéristiques de la méthode

Le tableau résume les caractéristiques de la méthode d'analyse utilisé pour le dosage du tacrolimus.

**Tableau 17. Caractéristiques de la méthode d'analyse pour le tacrolimus**

Caractéristiques de la méthode d'analyse pour le tacrolimus	
<b>Limite du Blanc</b>	LdB =20ng /ml
<b>Limite de Détection</b>	LdD =25 ng/ml
<b>Limite de Quantification</b>	LdQ =50ng/ml ( $\leq 20\%$ erreur totale acceptable)
<b>Intervalle de mesure</b>	30-1500 ml

### 2.1.6.3. Interprétation en fonction des concentrations cible

Les concentrations cible supposées garantir l'efficacité du traitement immunosuppresseur sont déterminées selon la conférence de consensus Européenne (220). Elle diffèrent selon la période post greffe. Le tableau suivant résume ces concentrations :

**Tableau 18. Concentrations cible du tacrolimus en fonction du délai post greffe.**

Tacrolimus			
Concentration (moment prélèvement)	(moment	Délai post greffe	Concentration cible
<b>C0</b>		<b>J0-M6</b>	10-12 ng/ml
		<b>M6-M12</b>	8-10 ng/ml
		<b>M12-M24</b>	6-8 ng/ml
		<b>&gt;M24</b>	4-7 ng/ml

## 2.2. Interaction entre CsA et nourriture

-Nous avons évalué la pharmacocinétique de la ciclosporine en deux occasions distinctes avec une période de wash-out d'un mois :

- Occasion avec jeûne : aucun aliment ni boisson n'a été autorisé entre le dîner de la veille et la fin de la cinétique de la ciclosporine. La ciclosporine ainsi que les autres médicaments sont pris de la même façon habituelle.
- Occasion avec repas : les repas n'ont pas été standardisés. Les patients ont été autorisés à manger selon leurs propres habitudes avant, et même pendant la cinétique de la ciclosporine. Toutefois il leur a été recommandé de garder leur régime alimentaire aussi stable que possible et de respecter leurs habitudes.

-Les échantillons veineux ont été collectés sur des tubes EDTA afin de doser la concentration de la ciclosporine dans le sang total avant la nouvelle prise C<sub>0</sub> et à 0,5,1,2,3 et 4h après la prise de Néoral®. La prise de sang a été faite dans les deux conditions (jeûne et repas).

-Toutes les informations concernant les repas pris, leurs horaires, leur composition ainsi que la médication ont été notées. Il en est de même pour les habitudes alimentaires de chaque patient.

- La consommation ou pas de l'huile d'olive a été notée pour chaque patient.

-Un bilan biologique a été établi à chaque occasion permettant de garantir la stabilité de la fonction rénale et l'absence d'inflammation susceptibles d'interférer avec la cinétique de la ciclosporine. Le bilan lipidique a été aussi réalisé car la ciclosporine est fortement liée aux lipoprotéines.

- Un questionnaire a été établi pour collecter toutes les informations jugées utiles pour l'étude. Il renseigne sur les caractéristiques sociodémographiques de nos patients (âge, genre, profession, origine, situation matrimoniale, poids, taille, BMI...), les renseignements concernant la greffe (lieu, donneur, date,...), antécédents familiaux, antécédents personnels, histoire de la maladie, traitement immunosuppresseur, en plus des différents bilans biologiques (NFS, bilan rénal, bilan lipidique,...

Voir annexe 5

#### 2.2.1. Méthode de dosage

Les concentrations de ciclosporine ont été dosées en utilisant l'électrochimiluminescence immunoenzymatique assay (ECLIA) Elecsys Cobas ciclosporine assay fourni par Roche (Roche Diagnostics, Meylan, France). La limite de détection (LOD) était 30 ng/mL, la limite inférieure (LLOQ) et supérieure (ULOQ) de quantification étaient 50 et 2000 ng/mL, respectivement. Les coefficients de variation du contrôle de qualité (CQ) variaient entre 1.8% et 3.6% pour intra-occasion et entre 3.0% et 4.1% pour inter-occasion (221)

#### 2.2.2. Modélisation pharmacocinétique

La modélisation est un aspect purement technique de notre étude. La modélisation pharmacocinétique a été donc réalisée par Dr David Ternant, pharmacien et spécialiste de la pharmacocinétique de population au service de pharmacologie du CHU de Tours.

Un modèle bi compartimental avec un transfert du premier ordre et une élimination d'ordre constant a été développé en utilisant les données concentrations-temps de la ciclosporine de 105 patients transplantés rénaux du CHU de Tours, France. Les paramètres estimés étaient les

volumes de distribution central (V1) et périphérique (V2) ainsi que les clairances systémique (CL) et intercompartimentale (Q). Les premiers essais ont montré que cette paramétrisation donne de meilleurs résultats que la paramétrisation microconstante. L'absorption de la ciclosporine a été décrite en utilisant un modèle de transit gamma comme dans des études précédentes (226–228) comme suit :

$$f(t) = \frac{(k_{tr} \cdot t)^{n-1} \cdot e^{-k_{tr} \cdot t}}{\Gamma(n)}$$

Avec  $f(t)$  l'absorption en fonction du temps,  $n$  le nombre de compartiments de transit,  $k_{tr}$  la vitesse de transit constante,  $t$  est le temps depuis le premier échantillon sanguin et  $\Gamma(n)$  est la fonction gamma. Comme les patients avaient déjà pris de la ciclosporine avant l'évaluation pharmacocinétique et que cet état d'équilibre n'a pas pu être manipulé, la concentration initiale du compartiment central a été estimée ( $C_0$ ). Le compartiment périphérique initial a été calculé par  $C_0 \cdot (V_1/V_2)$  en supposant que la phase d'élimination ( $\beta$ ) a été atteinte avant la prise de la ciclosporine. La modélisation compartimentale a été basée sur des équations différentielles. L'administration a été codée en utilisant la fonction 'amtDose' de MONOLIX.

#### 2.2.2.1. Modèles statistiques

Les variabilités interindividuelles (IIV) et inter occasion (IOV) pour chaque paramètre pharmacocinétique ( $\theta$ ) ont été décrites comme des modèles exponentiels comme  $\theta_i = \theta_{pop} \cdot \exp(\eta_i) \cdot \exp(\kappa_i)$  pour IIV et IOV, respectivement, où  $i$  est  $i^{\text{th}}$  sujet,  $\eta$  et  $\kappa$  sont les facteurs aléatoires d'inter variabilité et d'inter occasion, respectivement. Ces facteurs sont considérés comme suivant les lois Gaussiennes :  $\eta \sim N(0, \omega)$  et  $\kappa \sim N(0, \gamma)$  où  $\omega$  et  $\gamma$  sont les déviations standard interindividuelles et inter occasions, respectivement.

##### 2.2.2.1.1. Modèle d'erreur résiduelle

Le modèle était mixte combinant le modèle additif et proportionnel comme suit :

$$Y_{O,ij} = Y_{P,ij} \cdot (1 + \epsilon_{prop,ij}) + \epsilon_{add,ij},$$

où  $Y_{O,ij}$  et  $Y_{P,ij}$  sont les marqueurs de mesures observés et prédis  $j^{\text{th}}$  pour le patient  $i^{\text{th}}$ , respectivement, et  $\epsilon_{prop,ij}$  et  $\epsilon_{add,ij}$  sont les erreurs proportionnelles et additives, qui sont

considérées comme suivant une distribution Gaussienne distribution avec une moyenne 0 et variances  $\sigma_{prop}^2$  et  $\sigma_{add}^2$ , respectivement.

Modèle (GOF, « goodness-of-fit ») et évaluation :

Les modèles de population et bayésien ont été évalués graphiquement en utilisant les schémas de GOF : observés vs. population (PRED) et individual (IPRED) concentrations ajustées; population (WRES) et individual (IWRES) résidus pondérés vs. PRED et IPRED, respectivement. Les vérifications visuelles prédictives (VPC) et erreurs de distribution des prédictions normalisées (NPDE, « normalized prediction distribution errors ») ont été aussi faites en simulant 1000 répliques en utilisant les paramètres de l'effet final aussi bien fixes qu'aléatoires.

#### 2.2.2.1.2. Construction du modèle Bayésien

Le modèle de population construit au-dessus a été utilisé pour décrire les données de l'étude. Les paramètres de population (structurel, individuel, inter occasion et résiduel) ont été utilisé comme précédemment pour estimer le paramètres pharmacocinétique post-hoc (=individuel). L'effet du repas pris (présence ou absence) ou de l'huile d'olive a été testé comme covariable en variabilité inter occasion alors que la consommation de thé a été testée comme covariable en interindividuel variabilité.

# RESULTATS

---

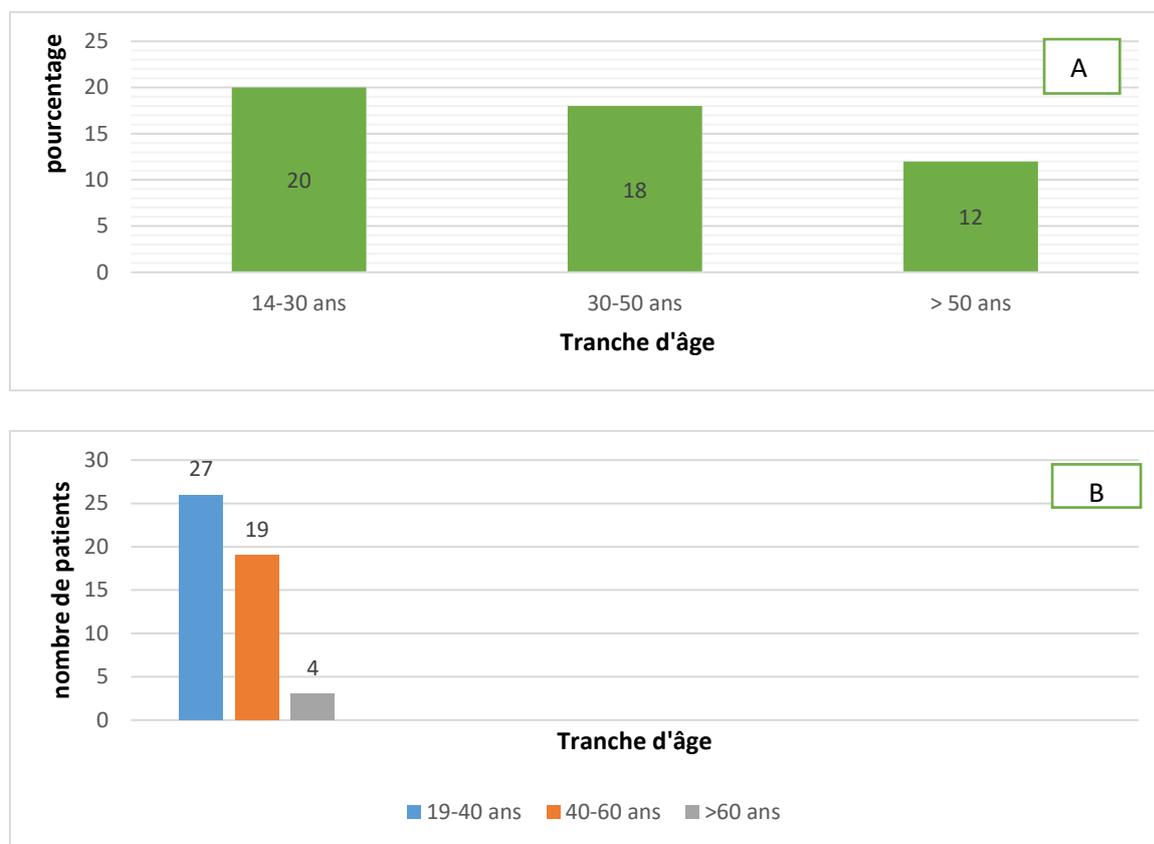
## 1. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique chez le TR

### 1.1. Patients

Parmi tous les patients ayant été suivi au sein des services de Néphrologie des CHU Hassan II et Mohamed VI, nous avons retenu 50 patients pour notre période d'étude. Nous avons pu obtenir 1455 dosages.

#### 1.1.1. Age moyen et tranche d'âge :

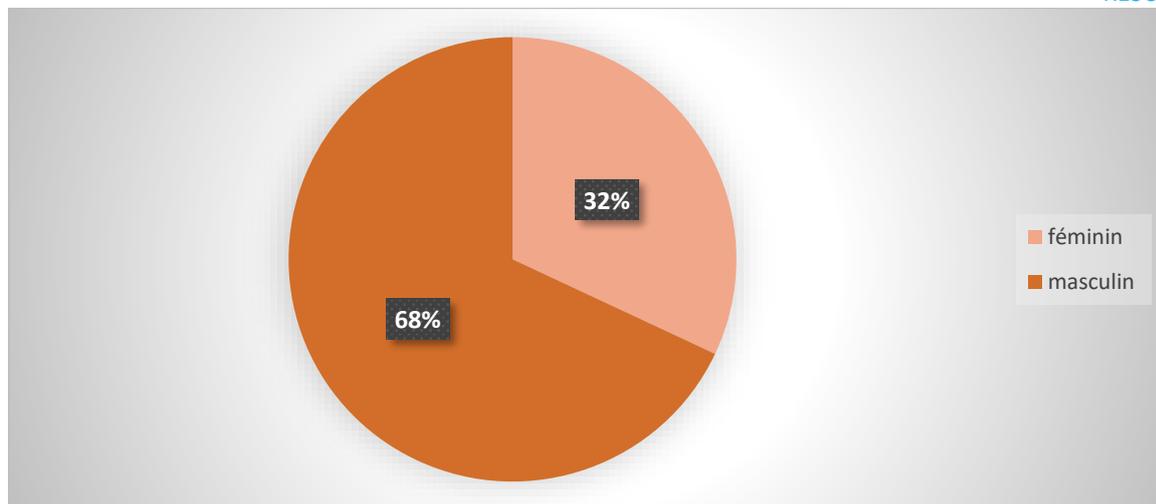
L'âge moyen à l'admission était de 39, 34 ±14,88 ans, (14-67 ans) (figure 21A), l'âge moyen à la dernière visite pour STP était de 44, 42±13,86 ans, (19-76 ans) (figure 21B).



**Figure 21. Répartition des patients transplantés selon les tranches d'âge au moment de la greffe (A) et à la dernière consultation (B).**

#### 1.1.2. Genre des patients :

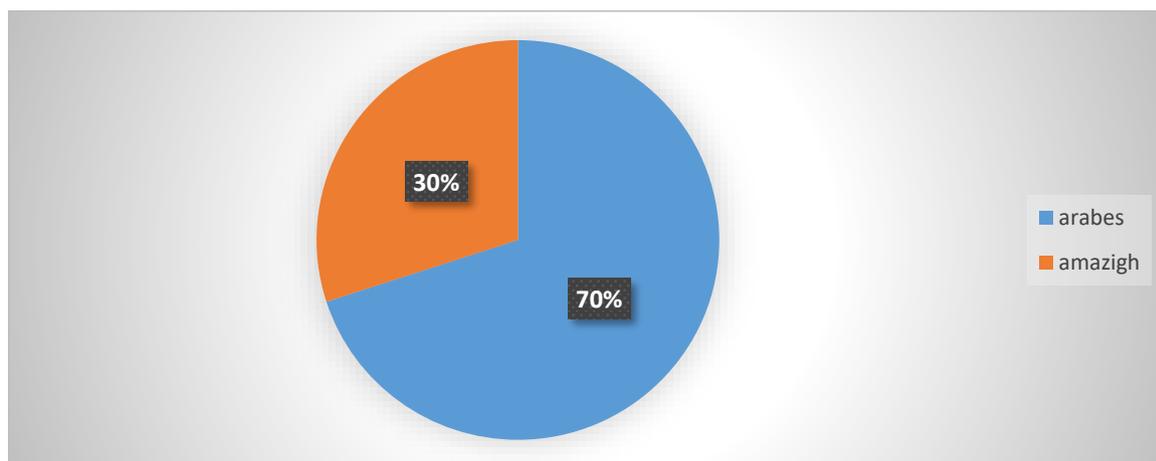
Notre population d'étude a inclus 34 hommes (68%), et 16 femmes (32%). Avec un sexe ratio (M/F) de 2,1.



**Figure 22. Répartition des patients transplantés inclus dans l'étude selon le genre**

### 1.1.3. Origine ethnique

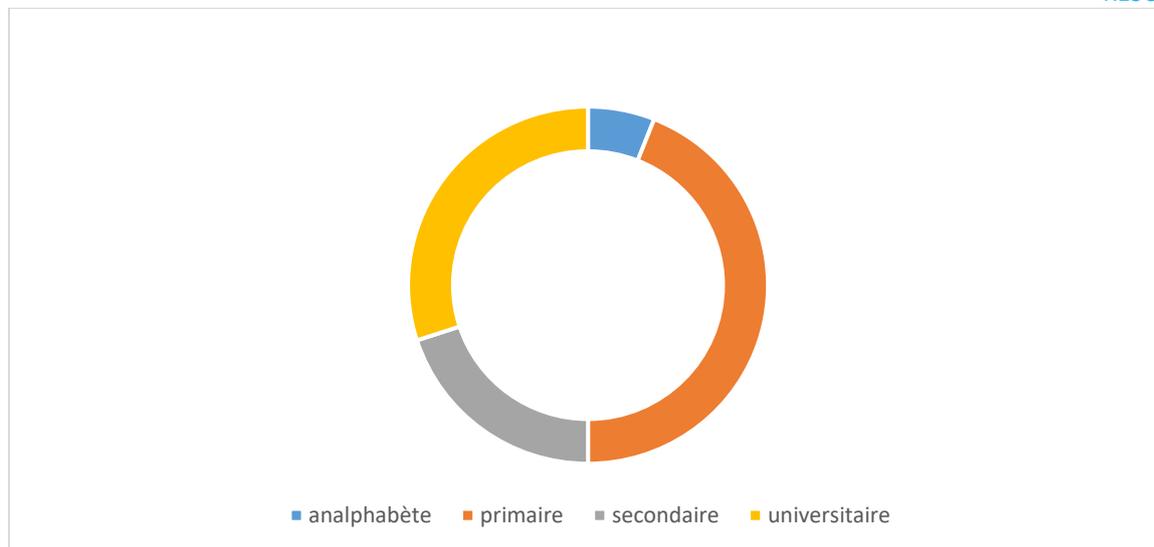
En vue de comparer les caractéristiques pharmacocinétiques au sein de la population marocaine, nous avons réparti notre population selon l'origine ethnique. Parmi les patients de notre étude, 77% étaient Arabe (38 patients) et 33% Amazigh (12 patients). (figure 23)



**Figure 23. Répartition des patients transplantés rénaux selon leur origine ethnique**

### 1.1.4. Niveau d'étude

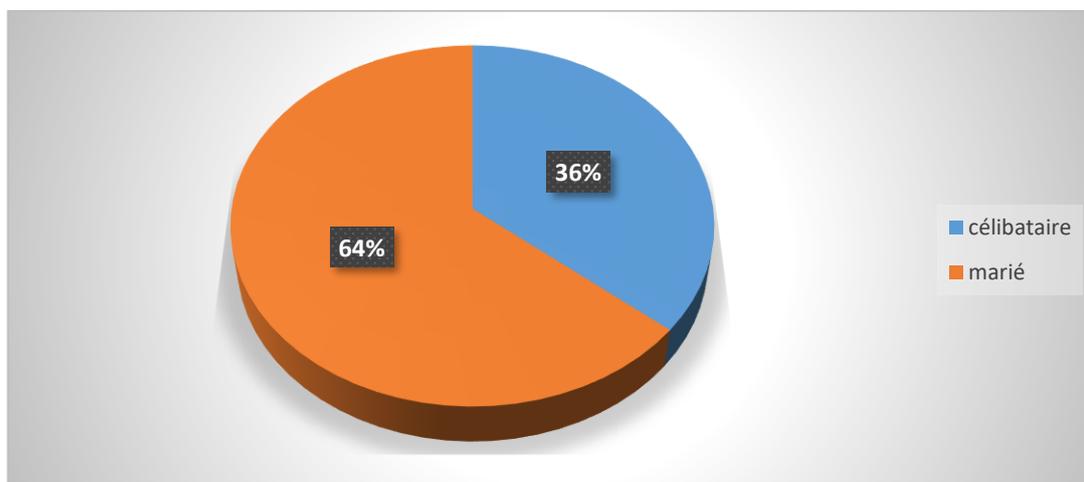
Concernant le niveau académique des patients inclus dans l'étude, les résultats obtenus montraient que seuls 3 étaient analphabètes, alors que 22 patients avaient un niveau primaire et 10 patients avaient un niveau secondaire. Les universitaires par contre représentaient un tiers des patients (15). (figure 24)



**Figure 24. Répartition des patients transplantés rénaux selon leur niveau d'étude académique.**

#### 1.1.5. Situation familiale

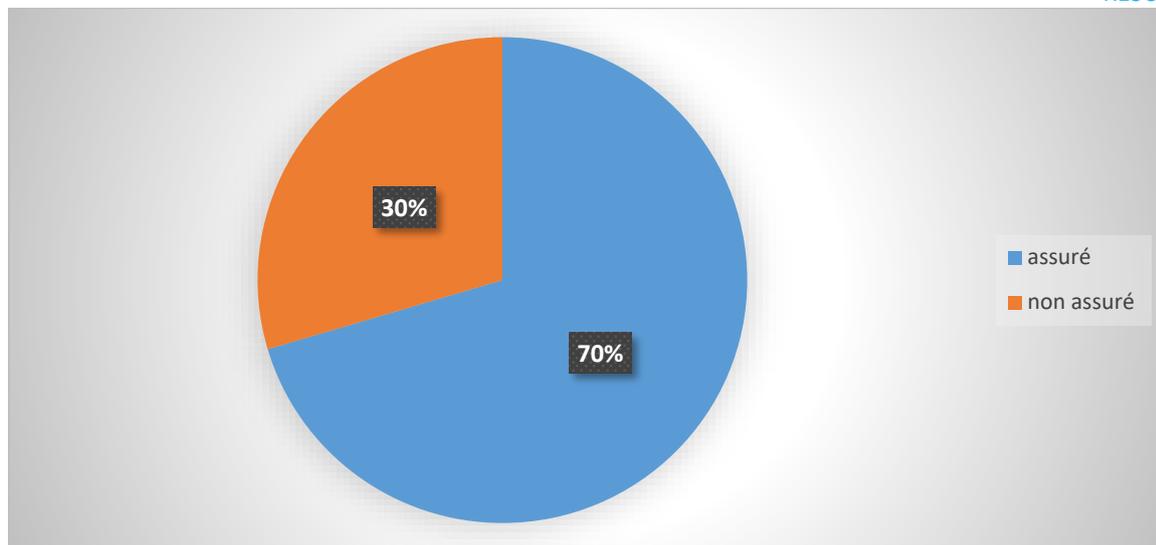
Les patients inclus dans l'étude étaient mariés dans 64 % des cas et célibataire dans 36 % des cas.



**Figure 25. Répartition des patients transplantés rénaux selon leur situation familiale.**

#### 1.1.6. Couverture sociale

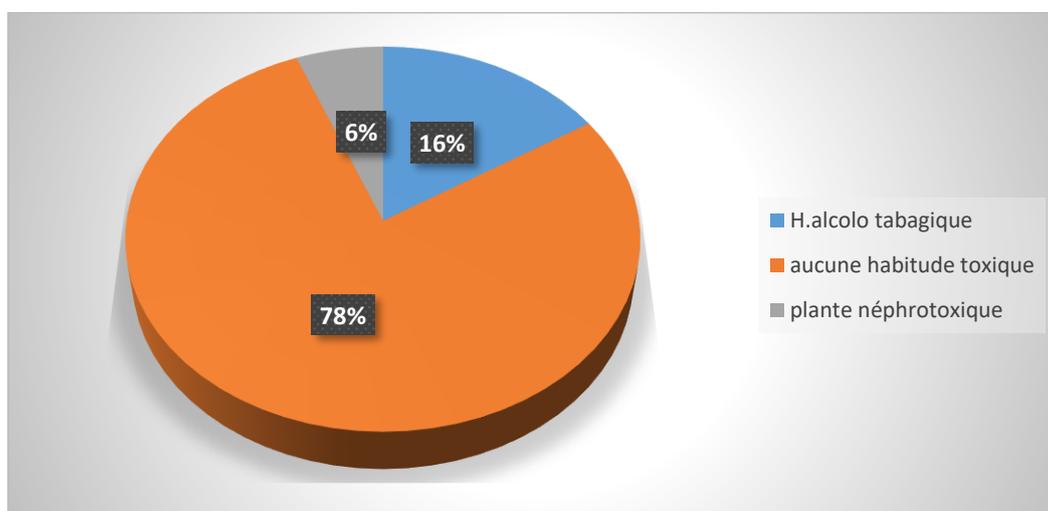
Parmi les patients de notre étude, 30% seulement n'avait pas d'assurance maladie. Tous nos autres patients étaient assurés (70 %).



**Figure 26. Couverture sociale des patients transplantés rénaux inclus dans l'étude**

#### 1.1.7. Habitudes alcoolo-tabagiques et toxiques

Trente-neuf patients (78%) n'avait aucune habitude toxique (non-fumeurs, pas de consommation d'alcool), mais 6% avaient déjà eu recours à une plante néphro-toxique ou des habitudes alcoolo-tabagiques (16%). (**Figure 27**)

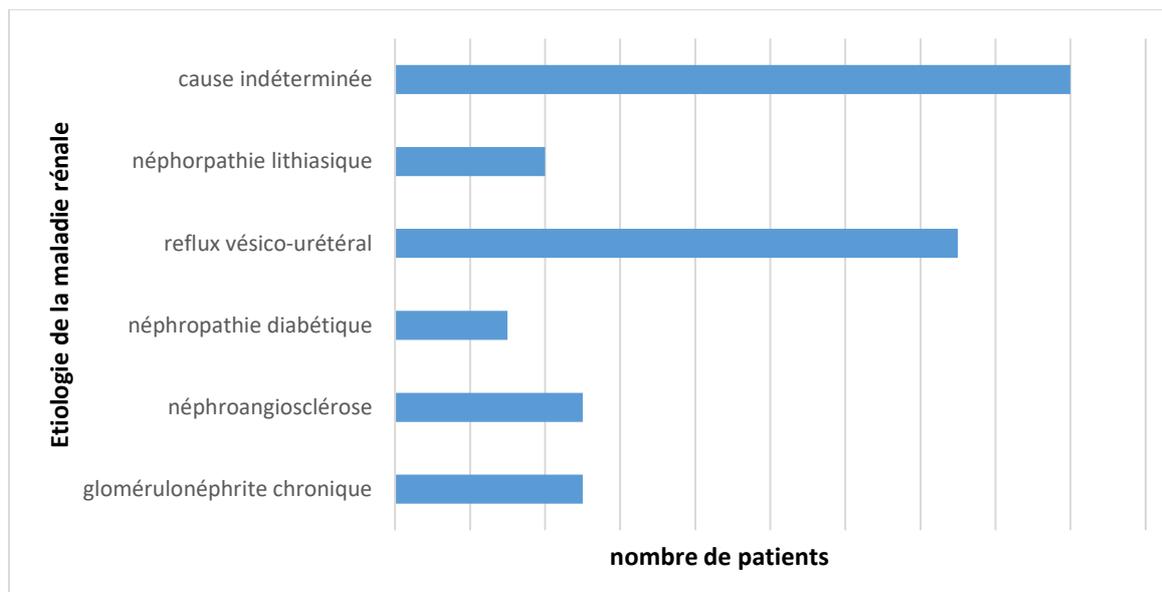


**Figure 27. Répartition des patients transplantés rénaux selon les habitudes toxiques ou non.**

#### 1.1.8. Etiologies de la maladie rénale

L'insuffisance rénale terminale résultait d'une cause glomérulaire (glomérulonéphrite chronique GNC n=5 cas, néphro-angiosclérose n=5, néphropathie diabétique n=3), tubulo-

interstitielle (reflux vésico-urétéral RVU n=15cas, néphropathie lithiasique n= 4), et de cause inconnue pour n=18 patients. (figure 28)



**Figure 28. Etiologie de la maladie rénale chez les patients transplantés rénaux inclus dans l'étude.**

#### 1.1.9. Antécédents personnels et familiaux

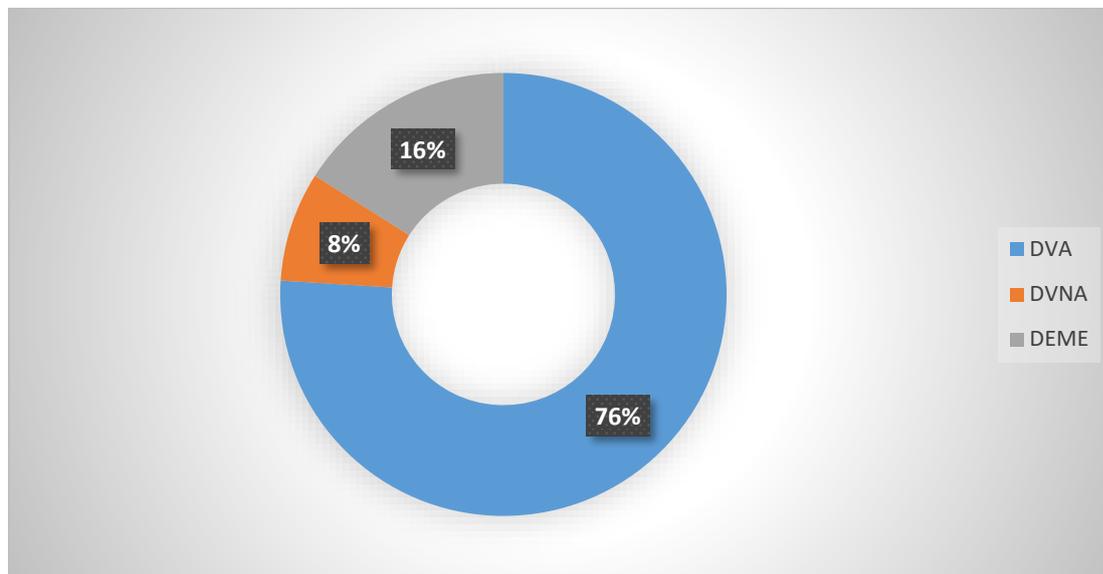
L'hypertension artérielle était l'antécédent *personnel* le plus fréquent (n=14, 28%) suivi par le diabète (n=7, 14%). Onze antécédents *familiaux* de diabète (22%) ont été notés suivi par la pathologie rénale dans 10% des cas.

Sur toutes les greffes réalisées, 3 rejets seulement ont été observés (6%) mais gérés avec succès.

#### 1.1.10. Donneurs et informations autour de la greffe

##### 1.1.10.1. Type de donneurs

Les donneurs vivants apparentés (DVA) étaient les donneurs les plus importants au nombre de 38 (76%), le reste des donneurs correspondaient à des DVNA 4 (8 %) ou des greffes à partir de donneur en état de mort encéphalique (cadavériques DEME) 8 (16 %).

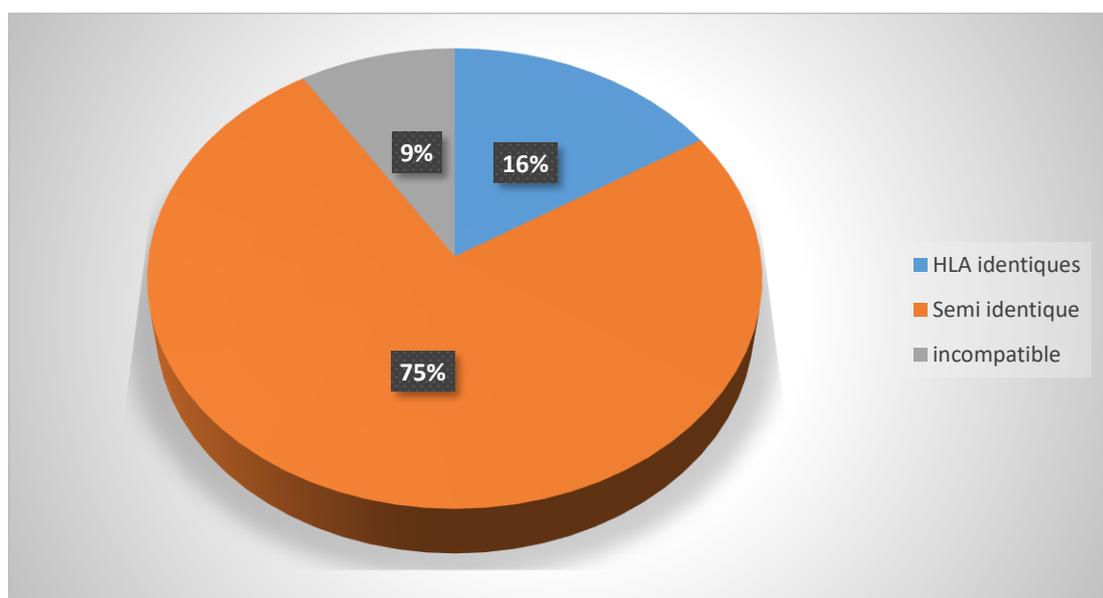


**Figure 29. Répartition des donneurs de rein selon le type**

DVA : donneur vivant apparenté, DVNA : donneur vivant non apparenté, DEME : donneur en état de mort encéphalique.

#### 1.1.10.2. Compatibilité

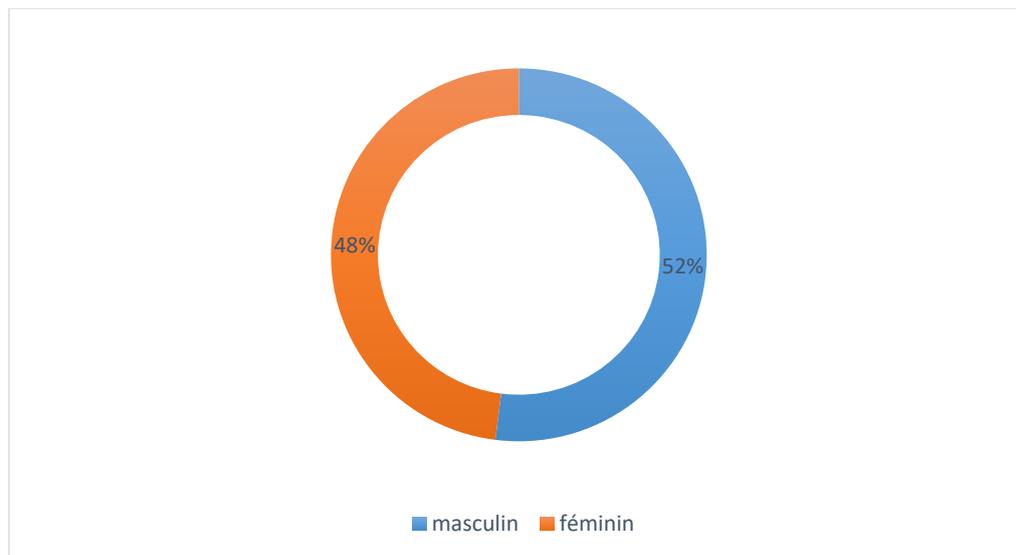
Avec au moins 50% de compatibilité avec les donneurs, notre population de patients est considérée à faible risque immunitaire. Pour 16% de cas de transplantation, les donneurs et les patients avaient des HLA identiques (full match), 75% étaient à moitié identiques et 9% incompatibles et correspondant à des greffes faites à l'étranger, notamment en Egypte.



**Figure 30. Répartition des donneurs-receveurs selon la compatibilité**

## 1.1.10.3. Genre

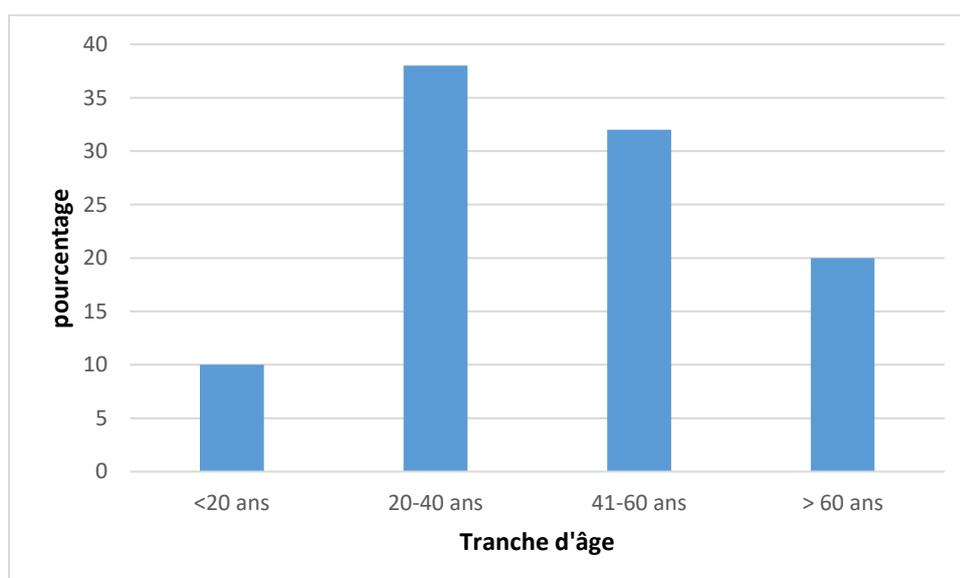
Les donneurs étaient de sexe masculin dans 52% des cas (26 patients) et de sexe féminin dans 48% (24 patients).



**Figure 31. Répartition des donneurs selon le genre.**

## 1.1.10.4. Age des donneurs

Les donneurs étaient âgés de moins de 20 ans dans 10% des cas (5 patients), entre 20-40 ans dans 38% des cas (19 patients), 41-60 ans dans 32% des cas (16 patients) et >60 ans dans 20% des cas (10 patients).



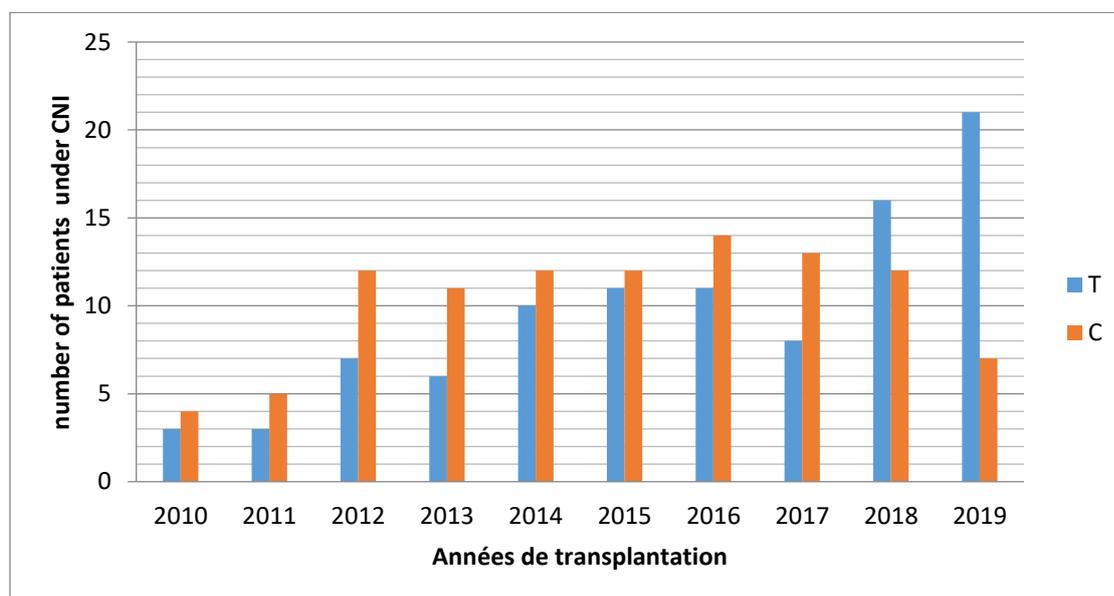
**Figure 32. Répartition des donneurs par tranche d'âge.**

## 1.2. Durée du suivi thérapeutique

Les mesures de STP ont été réalisées chez tous les patients avec une durée moyenne de suivi de  $42,08 \pm 39,05$  mois [1-158].

## 1.3. Tendances de prescription des CNI comme thérapie d'entretien

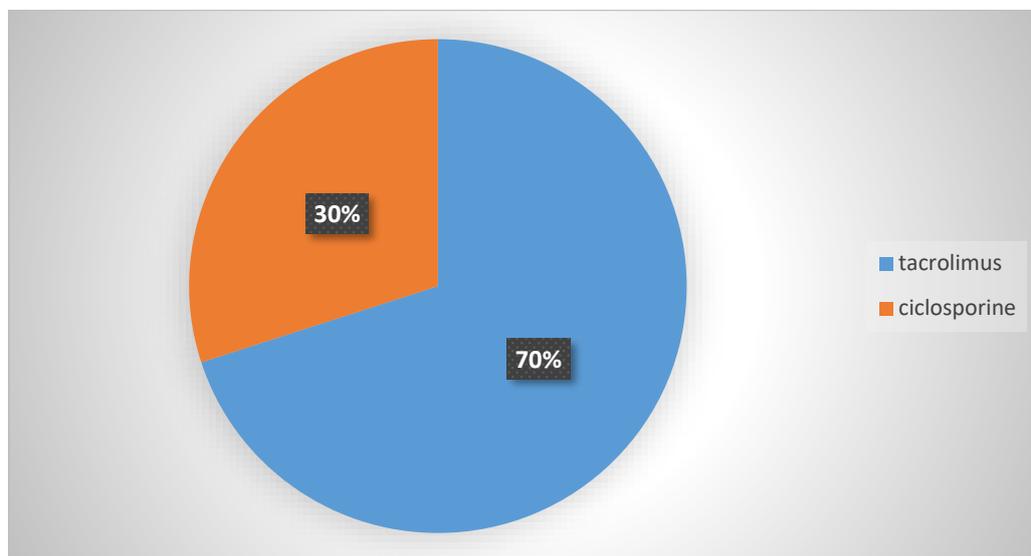
Durant les premières années de greffe réalisées et/ou suivies au CHU Hassan II Fès, la ciclosporine a été le CNI de choix (2010-2016). Depuis 2014, l'utilisation du tacrolimus a augmenté avec un maximum de prescription en 2019. Les patients suivis au CHU MedVI, Oujda sont tous sous tacrolimus puisque l'unité greffe y est de création récente. (Figure 30)



**Figure 33. Tendances de prescription des CNI comme thérapie d'entretien sur 10 ans chez les transplantés rénaux.**

## 1.4. Usage du STP

Nous avons pu analyser les données concernant le suivi thérapeutique des CNI. En effet durant les 10 ans d'étude, 1455 échantillons de sang total ont été prélevés pour la ciclosporine et le tacrolimus. Ce dernier a été le plus prescrit 70% vs 30% pour la ciclosporine.

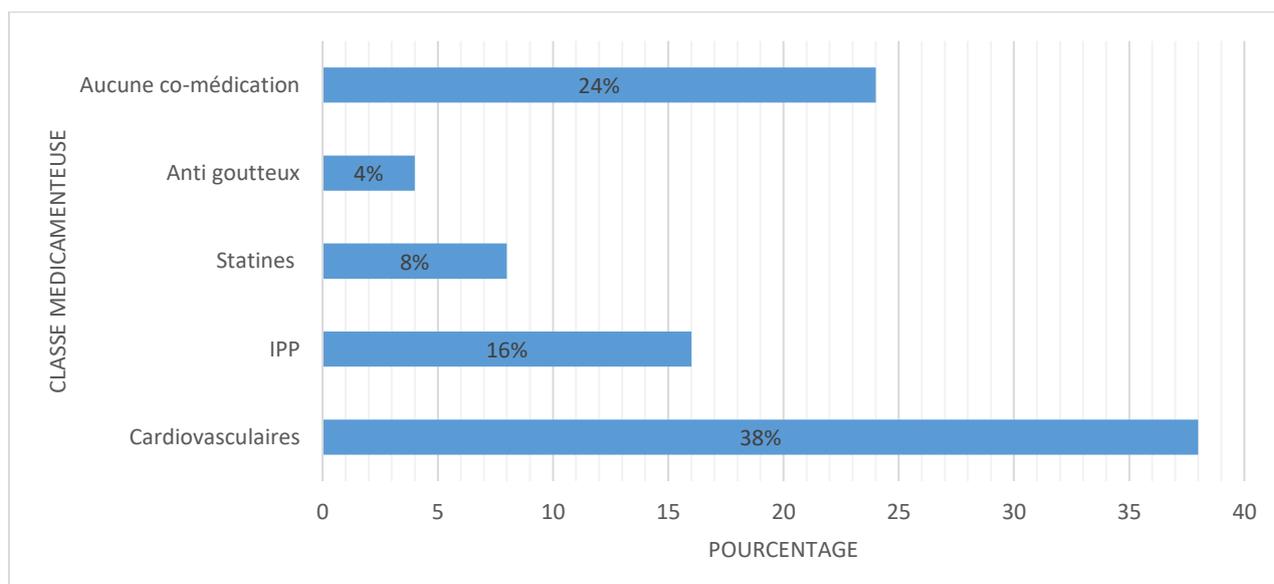


**Figure 34. Répartition des CNI tacrolimus vs. Cyclosporine selon la prescription n=1455**

Concernant le STP, 61% demandes ont été faites pour le tacrolimus contre 39% pour la cyclosporine. Le nombre moyen d'échantillon par patient était de 31,28 et 19,14 pour la cyclosporine et le tacrolimus respectivement.

### 1.5. Co-prescription médicamenteuse

L'enquête a montré que les médicaments cardiovasculaires étaient les plus co-prescrits avec 38% en plus des inhibiteurs de pompe à protons avec 16%, les statines avec 8% et les médicaments du système endocrinien avec 10%. Pour le reste des patients, deux patients étaient sous colchicine (4%) et 24% n'avaient aucune thérapie associée.



**Figure 35. Différentes classes médicamenteuses prescrites en co-médication avec le traitement immunosuppresseur.**

## 1.6. Utilisation à long terme du STP et variabilité pharmacocinétique

### 1.6.1. Corrélation entre concentration et dose

L'analyse de corrélation entre la concentration résiduelle et la dose est faible avec  $r^2=0,23$  pour la ciclosporine et le tacrolimus ce qui signifie qu'aucune relation linéaire n'existe entre la dose et la concentration pour le tacrolimus et la ciclosporine. Il est donc très justifié d'utiliser le suivi thérapeutique pharmacologique pour cette classe de médicaments.

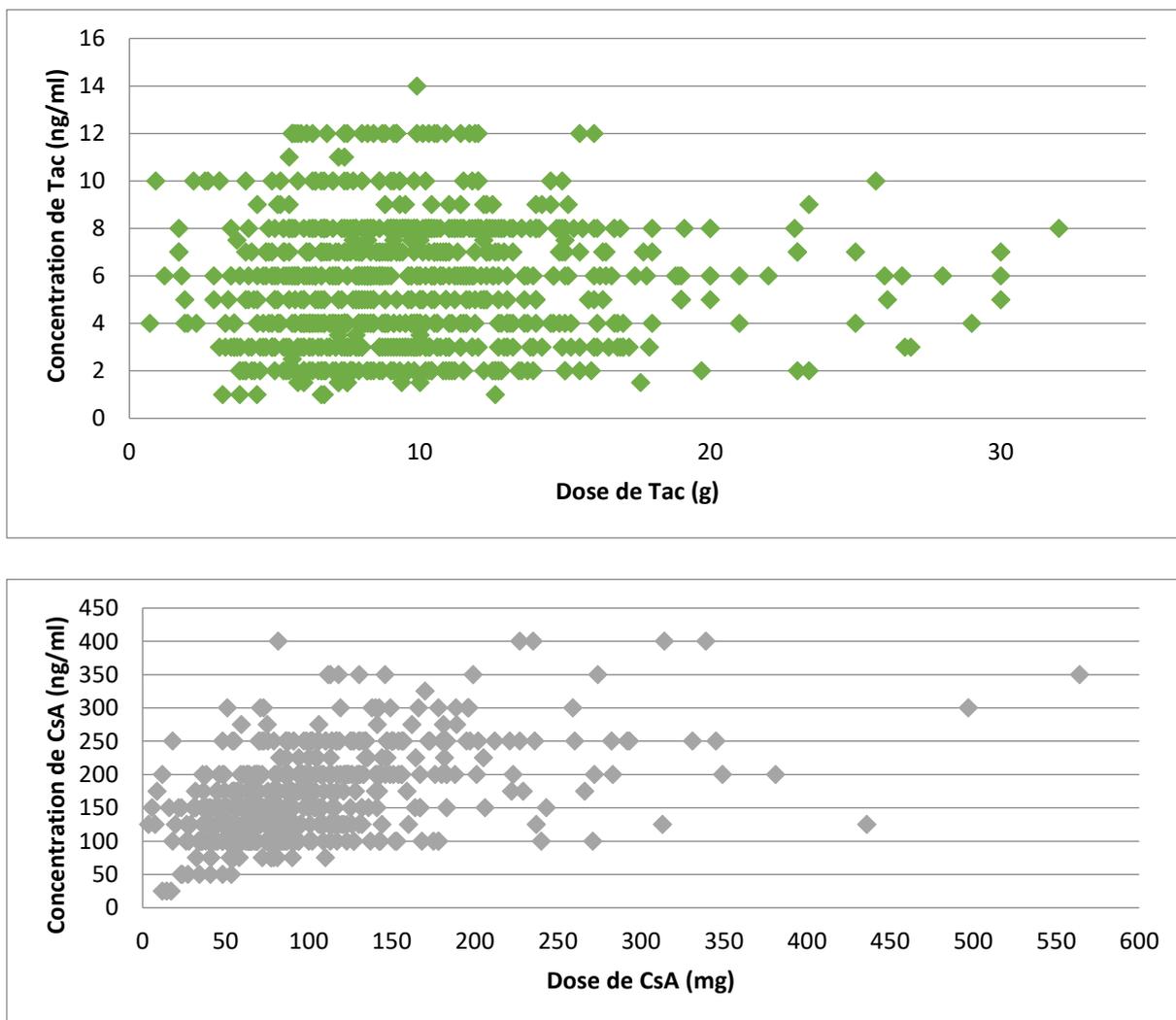
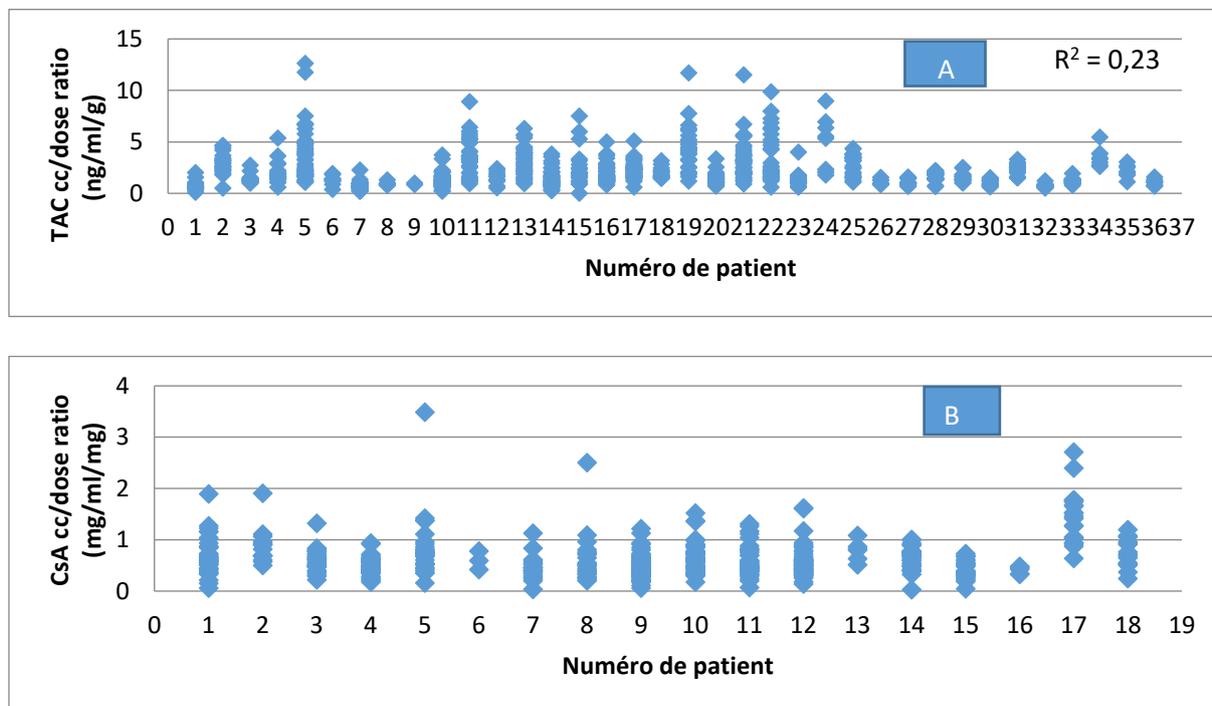


Figure 36. Variation de la concentration résiduelle en fonction de la dose du tacrolimus(a) et ciclosporine(b) dans le temps avec des mesures multiples.

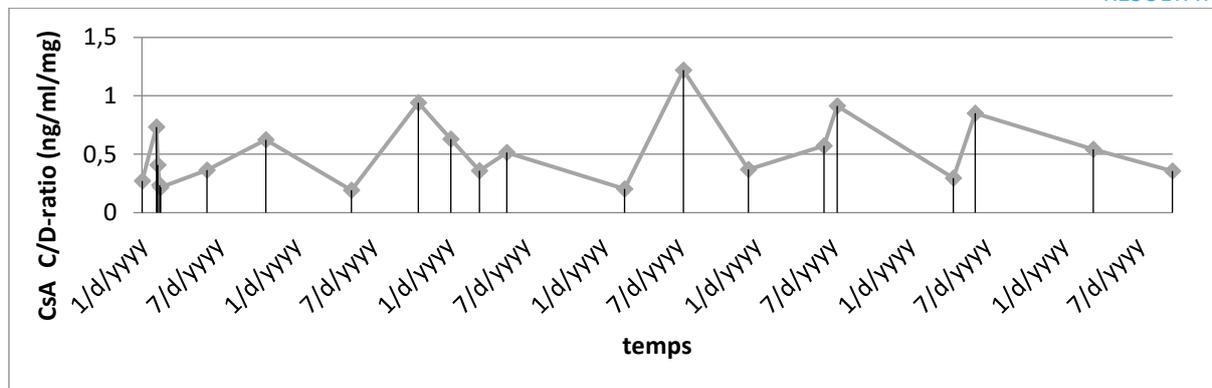
1.6.2. Variabilité inter et intra-individuelle

En nous aidant du STP avec des mesures de concentrations multiples, nous avons pu démontrer la variabilité dans le temps entre les doses de CNI et les concentrations résiduelles évoquée comme variabilité inter et intra individuelle représentée dans la figure suivante (figure 37)

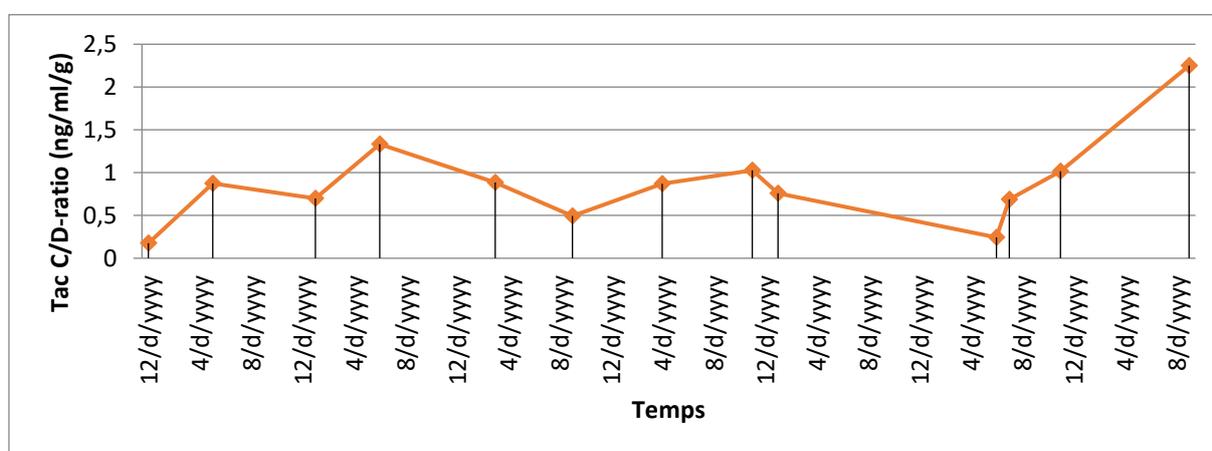


**Figure 37. Variabilité pharmacocinétique intra- et inter-patient avec un STP à long-term basé sur le ratio C/D pour les patients avec dosages multiples dans le temps pour le tacrolimus (A) et la cyclosporine (B).**

L'analyse de variance a montré que la variation de concentration entre patient était de 48% prouvant la grande variabilité *inter individuelle* pour les deux CNI. La variation de concentration due au patient était de 83% pour la cyclosporine et 91% pour le tacrolimus, démontrant la grande variabilité *intra individuelle* pour les CNI. (figure 38/39)



**Figure 38. Exemple de variabilité pharmacocinétique intra-patient représentée par le patient 17 avec un STP à long-terme basé sur le ratio C/D avec dosages multiples dans le temps pour les concentrations de la cyclosporine.**



**Figure 39. Variabilité pharmacocinétique intra-patient pour le patient 20 avec un STP à long-terme basé sur le ratio C/D avec dosages multiples dans le temps pour les concentrations du tacrolimus.**

### 1.6.3. Variation en fonction du délai post greffe

L'étude de la variabilité en fonction du temps post greffe a montré de grandes variations du ratio (cc /dose) durant le premier trimestre suivant la date de la greffe. Passé ce délai, le ratio commence à être constant. Cette variation était plus importante chez les patients sous tacrolimus que ceux sous cyclosporine. (figure 40/41)

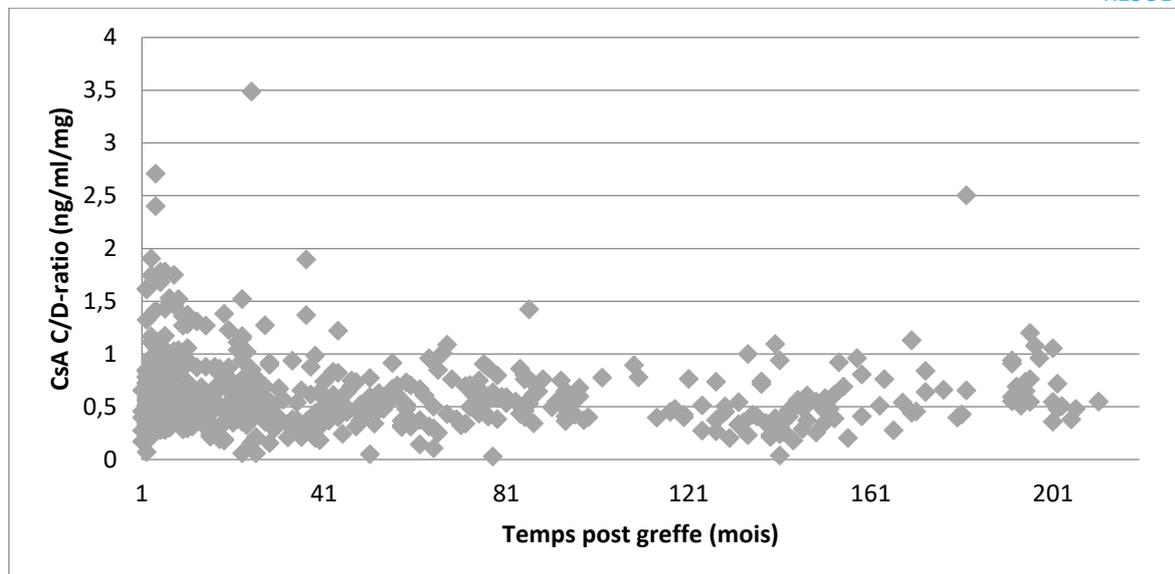


Figure 40. Variation du ratio (cc/dose) de la ciclosporine selon le délai post greffe.

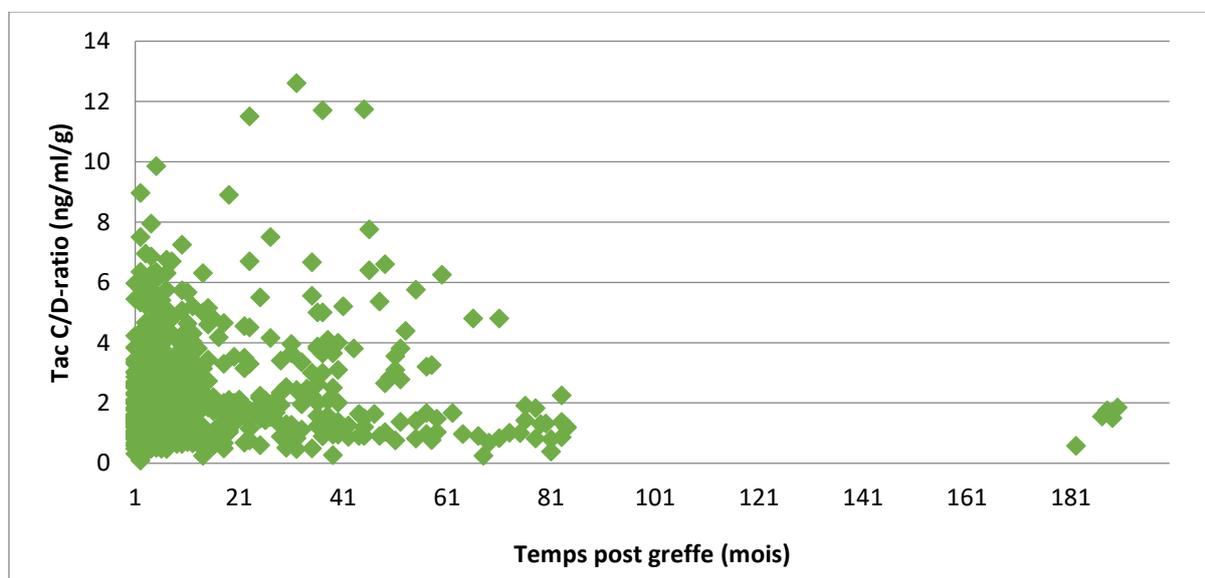


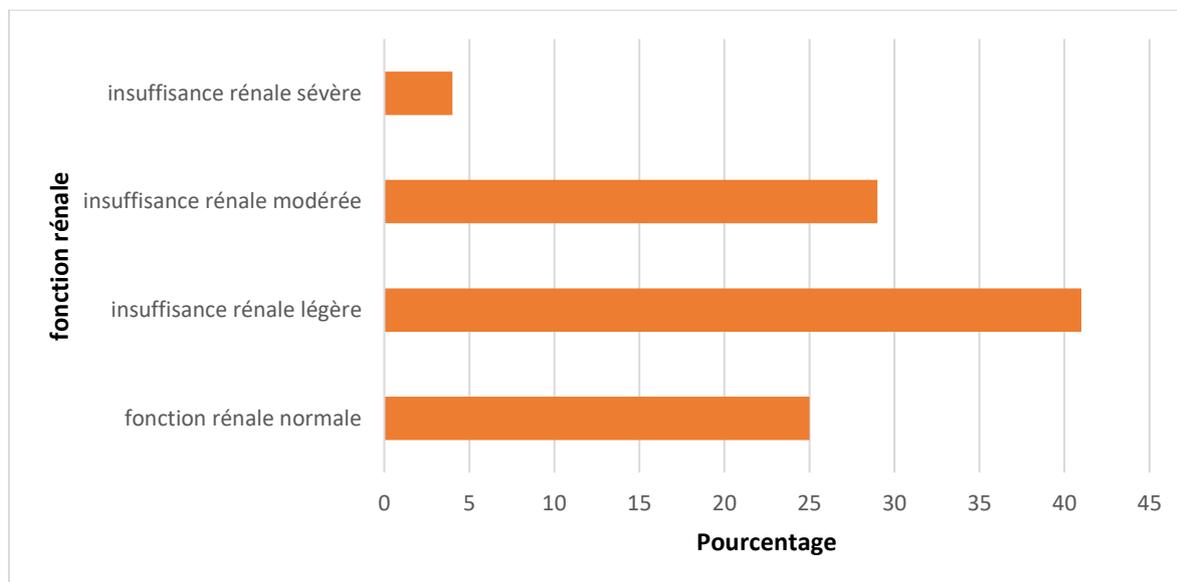
Figure 41. Variation du ratio (cc/dose) du tacrolimus selon le délai post greffe.

#### 1.6.4. Débit de filtration glomérulaire après un an post greffe GFR

L'évaluation de la fonction rénale après un an post greffe en calculant le débit de filtration glomérulaire GFR par la formule MDRD simplifiée a montré que 25% des patients avaient une fonction rénale normale, 41,67% souffraient d'une insuffisance rénale légère, 29,17% avaient une insuffisance rénale modérée et 4,16% présentaient une insuffisance rénale sévère. (figure 42)

## Formule de MDRD simplifiée (Modification of Diet in Renal Disease Study)

$$\text{Clairance} = 175 (\text{créatininémie} \times 0.885)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \\ \times 0.742 \text{ si femme} \times 1.212 \text{ si sujet noir}$$



**Figure 42. Evaluation de la fonction rénale après un an post greffe en se basant sur le GFR**

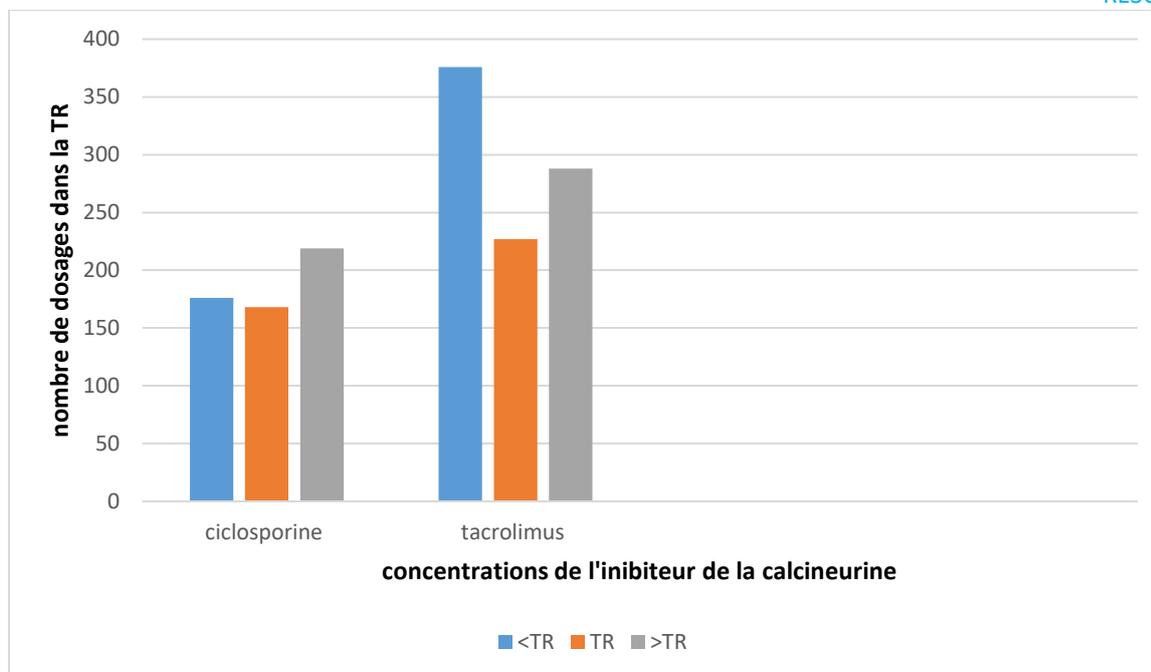
GFR : débit de filtration glomérulaire

### 1.7. Mesures de concentrations résiduelles et marge thérapeutique

#### 1.7.1. Distribution générale des concentrations

Le STP à long terme réalisé chez les transplantés rénaux a montré que les concentrations de *ciclosporine* étaient à 176 (31%) en dessous de la marge thérapeutique (préétablie pour chaque période et chaque médicament voir matériels et méthodes), 168 (30%) dans la zone thérapeutique et au-dessus de la marge thérapeutique dans environ 219 échantillons (39%). (Figure 43)

Les taux de *tacrolimus* étaient dans 376 (42%) infra thérapeutique, dans la marge thérapeutique dans environ 227 échantillons (25%) et 288 dosages (33%) étaient supra thérapeutique. (Figure 43)



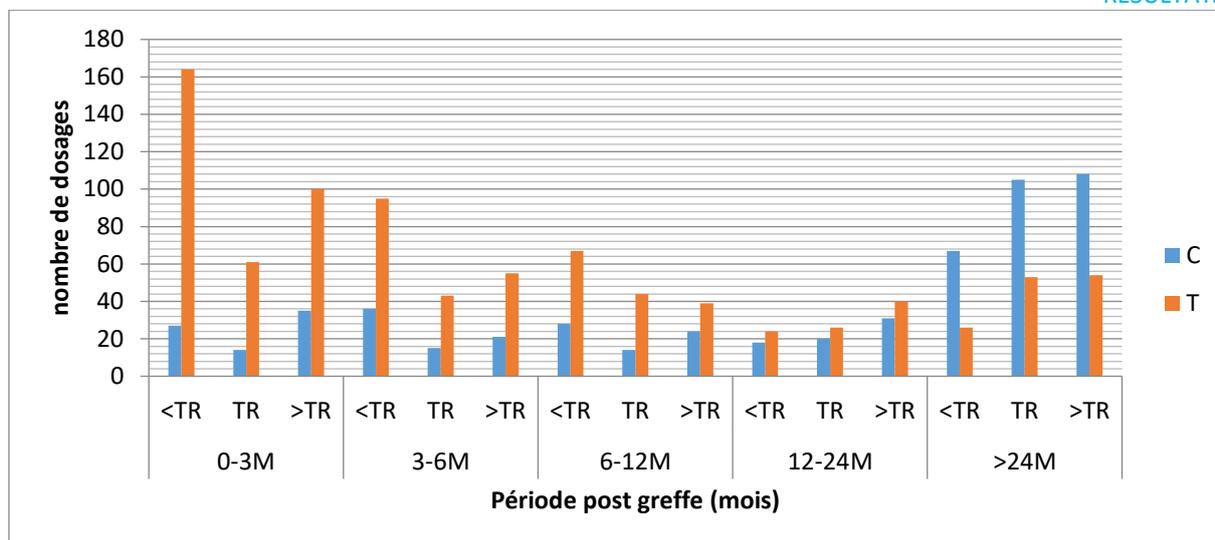
**Figure 43. Distribution des concentrations de cyclosporine (n=563) et de tacrolimus (n=891) situées dans la marge thérapeutique.**

TR : marge thérapeutique

#### 1.7.2. Répartition selon la période post greffe :

Durant les premiers *6 mois post greffe*, environ 119 échantillons (80%) de **cyclosporine** étaient supra ou infra thérapeutique alors que seulement 20% étaient dans la marge thérapeutique. *Après 24 mois de greffe*, 105 dosages de cyclosporine (37%) étaient dans la marge thérapeutique, mais étaient dans les zones inefficaces ou toxiques pour 175 dosages (63%).

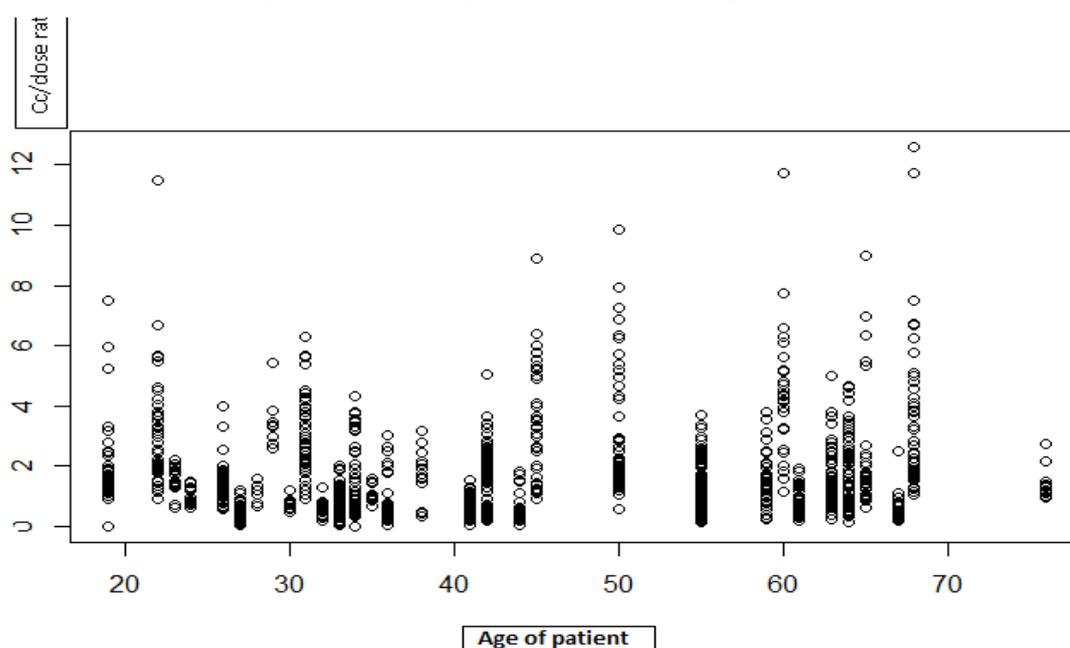
Pour le **tacrolimus**, le *premier semestre* après transplantation était caractérisé par 414 dosages (80%) hors zone thérapeutique alors que 104 (20%) concentrations se situaient dans la zone thérapeutique. *Après deux ans de la date de greffe*, 80 dosages (60%) étaient au-dessus ou en dessous de la zone cible alors que 53 dosages (40%) étaient dans la marge thérapeutique. (Figure 44)



**Figure 44. Distribution des concentrations de CNI (CsA= cyclosporine ou FK= tacrolimus) situées dans la marge thérapeutique (n=563 pour CsA et n= 891 pour FK) selon la période post transplantation.**

### 1.8. Variation du ratio (cc/dose) en fonction de l'âge du patient

L'effet de l'âge du patient en fonction du ratio (cc/dose) en relation avec le médicament a été estimé avec un modèle linéaire (lm). On a pu démontrer que l'âge avait un effet significatif  $p=0,0002$  mais faible « sum of square model »  $SSM=21$  ( $r=0,1$  ;  $p=0,0002$ ) indépendamment du médicament (tacrolimus ou cyclosporine). L'effet de l'âge sur le ratio (cc/dose) est plus marqué chez le patient transplanté rénal âgé. (Figures 45 ; 46;47)



**Figure 45. Effet de l'âge sur le ratio (cc/dose).**

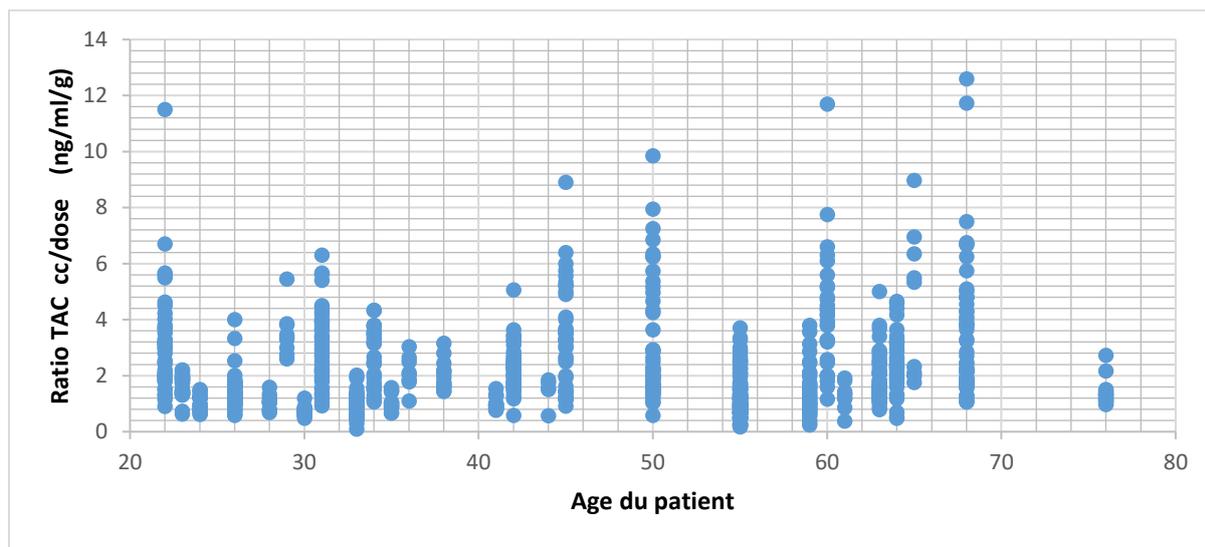


Figure 46. Effet de l'âge du patient sur le ratio (cc/dose) du Tacrolimus

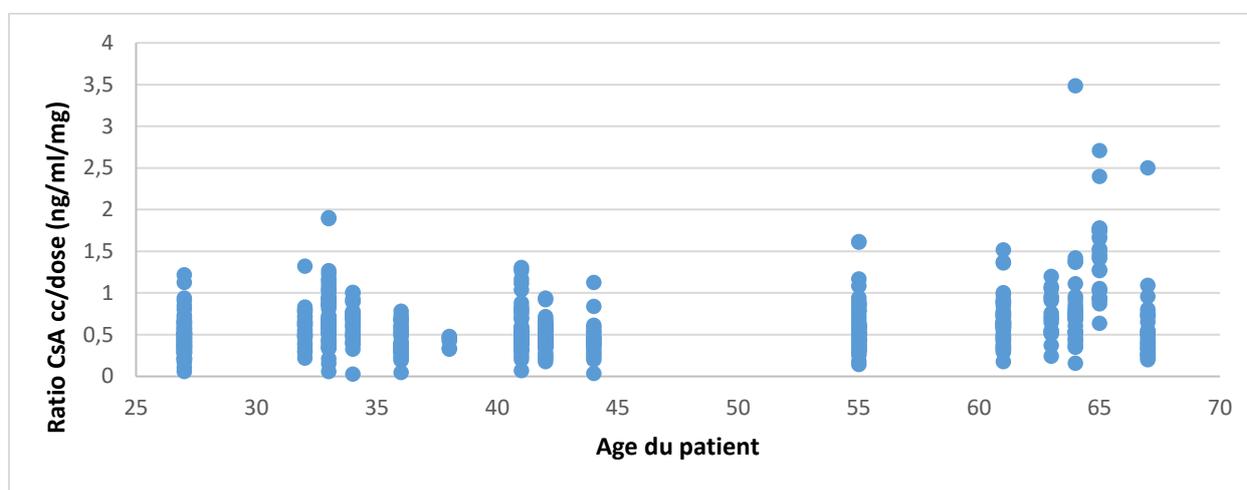
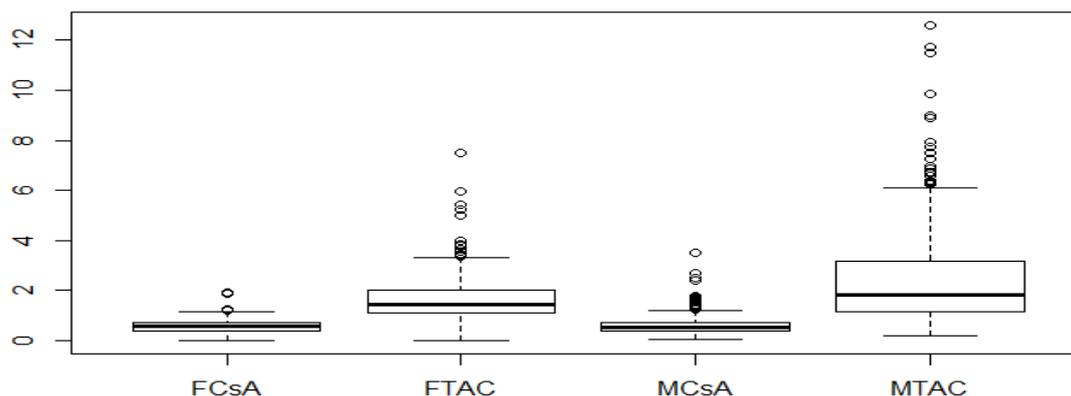


Figure 47. Effet de l'âge du patient sur le ratio (cc/dose) de la cyclosporine.

### 1.9. Variations en fonction du genre

L'analyse de variance par modèle linéaire a montré que l'interaction médicament-genre était très significative pour la cyclosporine ( $r=0,604$ ) et le tacrolimus ( $r=1,655$ ) avec  $p<0,05$ . L'analyse de variance par modèle linéaire a montré que l'effet de genre était significatif sur le ratio (cc/dose) seulement par son interaction avec le médicament.

L'effet du genre masculin sur le ratio (cc/dose) tacrolimus est plus important ( $r=2,35$ ) que pour les patientes de sexe féminin ( $r=1,66$ ). Pour la cyclosporine, nous n'avons **pas** noté de *différence d'effet en fonction du genre* ( $r=0,62$ ) and ( $r=0,61$ ) pour le sexe masculin et féminin respectivement.



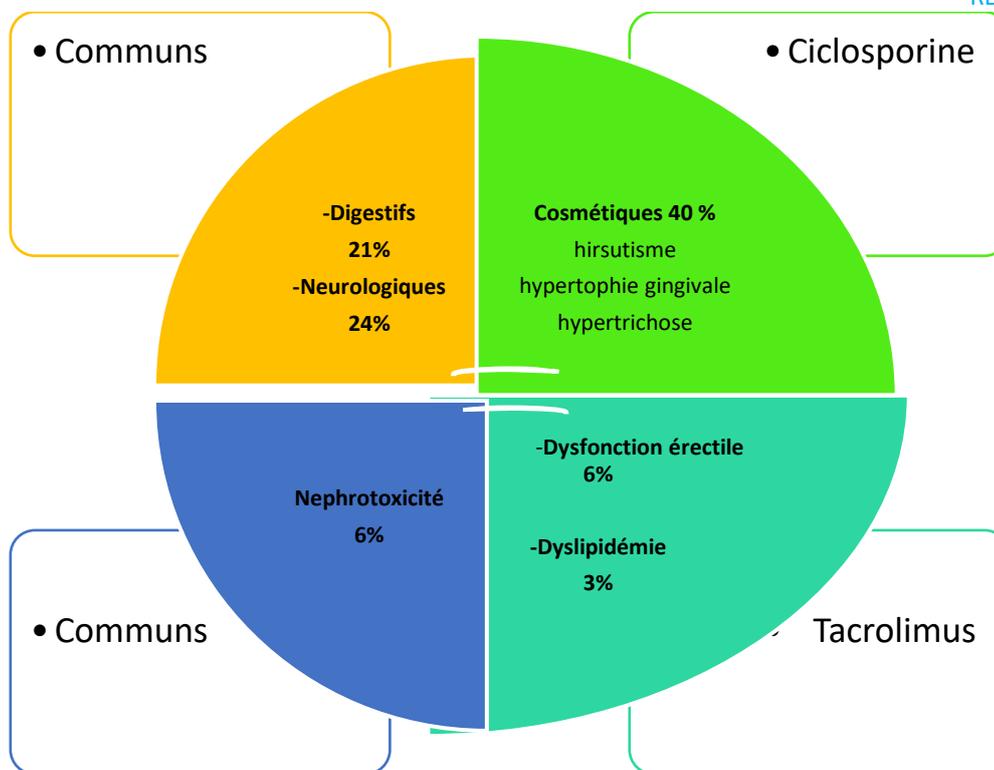
**Figure 48. Analyse de variance genre-médicament.**

FCsA: patiente de sexe féminin sous cyclosporine, FTAC: patiente de sexe féminin sous tacrolimus, MCsA: patient de sexe masculin sous cyclosporine, MTAC: patient de sexe masculin sous tacrolimus.

### 1.10. Effets indésirables des CNI

Les CNI connus pour leur marge thérapeutique étroite sont susceptibles de donner lieu à plusieurs effets secondaires. Certains effets secondaires sont communs entre la cyclosporine et le tacrolimus alors que d'autres sont spécifiques de l'un ou l'autre :

Les effets indésirables communs sont de type neurologiques 24% (12 patients) et digestifs pour 20% des patients (10 patients). Avec la cyclosporine, des complications esthétiques comme l'hyperplasie gingivale, hypertrichose et l'hirsutisme ont affecté pratiquement 40% des transplantés (20 patients). Les effets indésirables spécifiques au tacrolimus comme la dyslipidémie 3% et la dysfonction érectile 6% ont concerné respectivement 2 patients (4%) et 3 patients (6%) . D'autres patients n'ont pas eu d'effets secondaires 16% (8 patients). D'autres patients n'ont pas eu d'effets secondaires 16% (8 patients).



**Figure 49. Effets indésirables observés chez les patients transplantés rénaux sous cyclosporine et tacrolimus.**

## 2. Interaction entre cyclosporine et nourriture

Parmi les 12 patients inclus dans l'étude, la composition des repas est restée stable la semaine avant l'occasion repas. La consommation ou pas de thé ou huile d'olive était stable pour chaque patient spécialement pour le petit déjeuner.

### 2.1. Patients

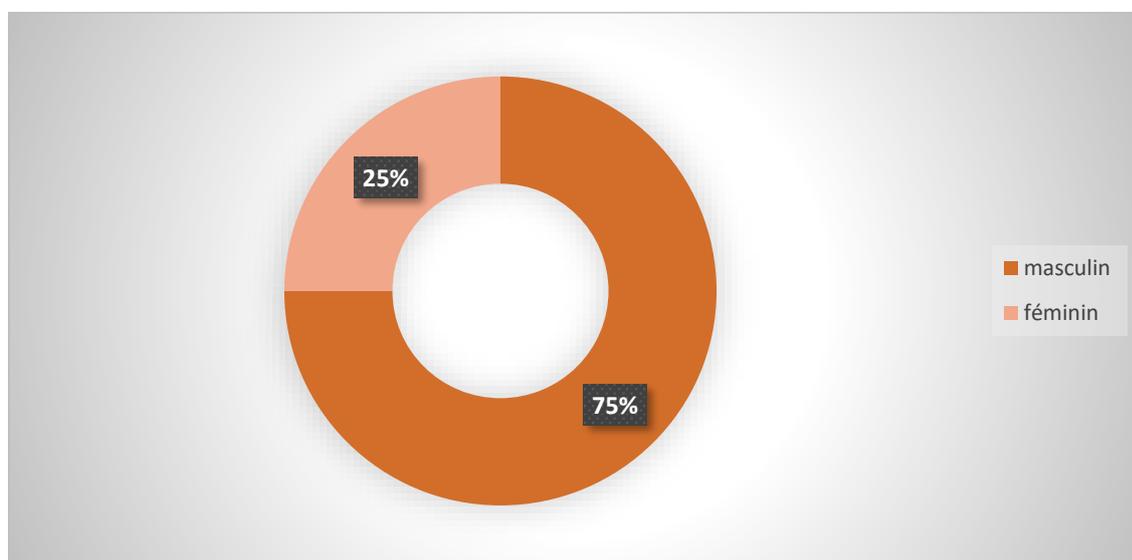
Douze patients ont été retenus pour cette étude, tous sous cyclosporine associée. Le délai moyen de transplantation post greffe était de 88 [7–204].

#### 2.1.1 Age des patients

Nos patients (douze au total) étaient âgés en moyenne de 48 ans (27-67).

#### 2.1.2. Genre des patients

Parmi notre échantillon d'étude, 9 patients étaient de sexe masculin et 3 de sexe féminin. Le sexe ratio était de H/F=3.



**Figure 50. Répartition des patients transplantés rénaux sous cyclosporine selon le sexe n=12.**

### 2.1.3. Indice de masse corporelle

Pour nos patients, la taille moyenne était de 169 cm [158–180cm], leur poids moyen était de 75 kg [62–95kg] et leur indice de masse corporel était en moyenne de 26 [22–29].

**Tableau 19. Indice de masse corporel des patients transplantés rénaux sous ciclosporine inclus dans l'étude n=12**

<b>Num Patient</b>	<b>Poids</b>	<b>Taille</b>	<b>IMC</b>
<b>1</b>	62	163	23,3
<b>2</b>	80	175	26,1
<b>3</b>	70	171	23,9
<b>4</b>	75	172	25,4
<b>5</b>	84	178	26,5
<b>6</b>	80	166	29
<b>7</b>	79	158	29
<b>8</b>	65	158	26
<b>9</b>	74	178	23,4
<b>10</b>	95	180	29,3
<b>11</b>	80	171	27,4
<b>12</b>	63	166	22,9

### 2.2. Thérapie immunosuppressive

Nos patients étaient tous sous cyclosporine avec une dose moyenne de 116 mg/j (100-150).la cyclosporine était associé au MMF pour 10 patients (contre 2) et corticoïdes pour 6 patients (contre 6). Pour 2 patients, la cyclosporine était associée à l'azathioprine (contre 10).

**Tableau 20. Dose quotidienne de ciclosporine pour chaque patient inclus dans l'étude**

Num patient	Dose quotidienne de CsA (mg)	Dose du matin de CsA (mg)	Dose du soir de CsA (mg)
1	125	75	50
2	150	75	75
3	100	50	50
4	125	75	50
5	150	75	75
6	150	75	75
7	100	50	50
8	100	50	50
9	100	50	50
10	100	50	50
11	100	50	50
12	100	50	50

**Tableau 21. Traitement immunosuppresseur associé à la ciclosporine**

Traitement immunosuppresseur associé à la CsA	Nbr de patients
Mycophénolate mofétil	10
Corticostéroïdes	6
Azathioprine	2

### 2.3. Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques ont été mesurés pour les deux occasions (jeune et repas). Aucune modification significative des paramètres biologiques n'a été observée entre les deux occasions (test Wilcoxon non-paramétrique paire bilatéral, risque alpha fixé à 5%) :

L'hématocrite moyenne était de 41% (23–48), l'hémoglobine était en moyenne de 13.9 (g/L) [7–17g/L], le bilan lipidique a montré un taux de cholestérol total moyen de 1.7 g/l [0.98–2.37g/L], HDL cholestérol HDL-C 0.46 (g/L) [0.32–0.78 g/L], LDL- cholestérol LDL-C 1.07 (g/L) [0.51–1.62g/L], Triglycérides 1.17 (g/L) [0.67–2.1g/L]. La C-reactive protein CRP était en moyenne de 2 (mg/L) [1–5 mg/L].

Bilan rénal : en moyenne l'urée était de 0.34 (g/L) [0.25–0.5g/L], Créatinine 10.7 (mg/L) [9–12 mg/L], l'acide urique 46 (mg/L) [39–65 mg/L]. L'Albumine moyenne était de 41.5 (g/L) [36–50 g/L].

**Tableau 22. Paramètres biologiques des patients transplantés rénaux sous CsA inclus dans l'étude.** Entre crochets min et max des paramètres mesurés

Paramètre biologique	Jeûne	Repas	p-valeur
Hématocrite (%)	41 [23–48]	42 [25–50]	0.110
Hémoglobine (g/L)	13.9 [7–17]	13.8 [8–17]	0.151
Cholestérol total (g/L)	1.7 [0.98–2.37]	1.71 [1.01–2.4]	0.365
HDL-C (g/L)	0.46 [0.32–0.78]	0.49 [0.28–0.75]	0.850
LDL-C (g/L)	1.07 [0.51–1.62]	1.03 [0.58–1.7]	0.062
Triglycérides (g/L)	1.17 [0.67–2.1]	1.12 [0.69–2.25]	0.970
C-reactive protein (mg/L)	2 [1–5]	2 [1–3]	0.438
Urée (g/L)	0.34 [0.25–0.5]	0.38 [0.2–0.45]	0.519
Créatinine (mg/L)	10.7 [9–12]	10.5 [9.5–12]	0.878
Acide urique (mg/L)	46 [39–65]	45 [35–68]	0.570
Albumine (g/L)	41.5 [36–50]	41.5 [34–51]	0.083

#### 2.4. Prise de nourriture

Lors de l'occasion repas, huit patients (vs. 4) ont pris de l'huile d'olive alors que 7 patients ont pris du thé (vs.5) lors de leur petit déjeuner.

**Tableau 23. Aliment consommé par les patients selon les situations jeûne/ repas.**

Aliment pris	Jeûne	Repas
Huile d'olive (oui/non)	—	8/4
Thé (oui /non)	—	7/5

#### 2.5. Modèle pharmacocinétique de population

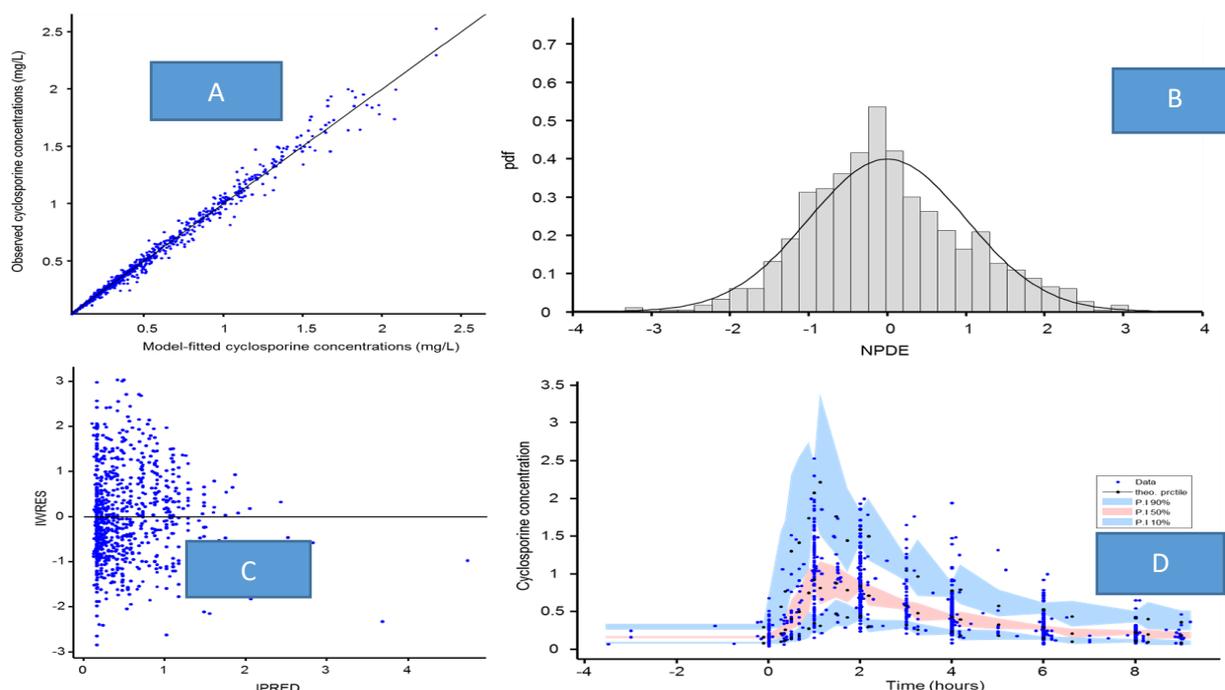
Les données relatives à la concentration de la cyclosporine en fonction du temps (cc-temps) ont été décrites de façon satisfaisante grâce au modèle pharmacocinétique à deux compartiments. Dans les modèles statistiques, les variances interindividuelles de  $V_2$  et les variances inter occasion de  $C_0$ ,  $k_{tr}$ ,  $V_2$ , et  $Q$  n'ont pas pu être proprement estimés (valeurs d'erreurs relatives standards élevées et  $\eta$ -shrinkages élevés) et ont donc été fixés par conséquent à 0. Les paramètres structurels ont été estimés avec une bonne précision alors que les paramètres interindividuels et résiduels ont été estimés avec une précision acceptable (Tableau 23). Les graphiques des concentrations prédites vs observées ont montré un ajustement satisfaisant des données pk par le modèle, avec l'absence de biais pour le

paramètre typique ou le paramètre individuel estimé (biais relatif < 5%). Les graphiques diagnostiques des erreurs de résidus normalisés (NPDE) et résiduelles n'ont pas montré d'écart à la normalité de la distribution Gaussienne. L'intervalle de prédiction des quartiles a montré une bonne adéquation entre les concentrations prédites et observées. Partout, notre modèle n'a présenté ni biais évident ni mauvais design du modèle (Figure 51).

**Tableau 24. Estimation des paramètres pharmacocinétiques.**

RSE: erreur standard relative ; n: nombre de compartiments de transit ; k<sub>tr</sub>: constante de transfert de premier ordre; V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>: volumes de distribution central et périphérique; CL, Q: clairance systématique et intercompartimental ;  $\omega$ ,  $\gamma$ : déviations interindividuelle and interoccasion standard ;  $\sigma_{prop}$ : déviation proportionnelle résiduelle standard.

Paramètre (unité)	Estimation	RSE (%)
C <sub>0</sub> (mg/L)	0.16	5
n	7.9	5
k <sub>tr</sub> (h <sup>-1</sup> )	10.2	6
V <sub>1</sub> (L)	93.7	6
CL (L/day)	29.3	4
V <sub>2</sub> (L)	190	10
Q (L/day)	17.9	8
$\omega_{C_0}$	0.47	2
$\omega_n$	0.24	28
$\omega_{k_{tr}}$	0.29	15
$\omega_{V_1}$	0.49	13
$\omega_{CL}$	0.25	21
$\omega_Q$	0.55	10
$\gamma_n$	0.2	23
$\gamma_{V_1}$	0.29	26
$\gamma_{CL}$	0.22	23
$\sigma_{prop}$	0.13	4

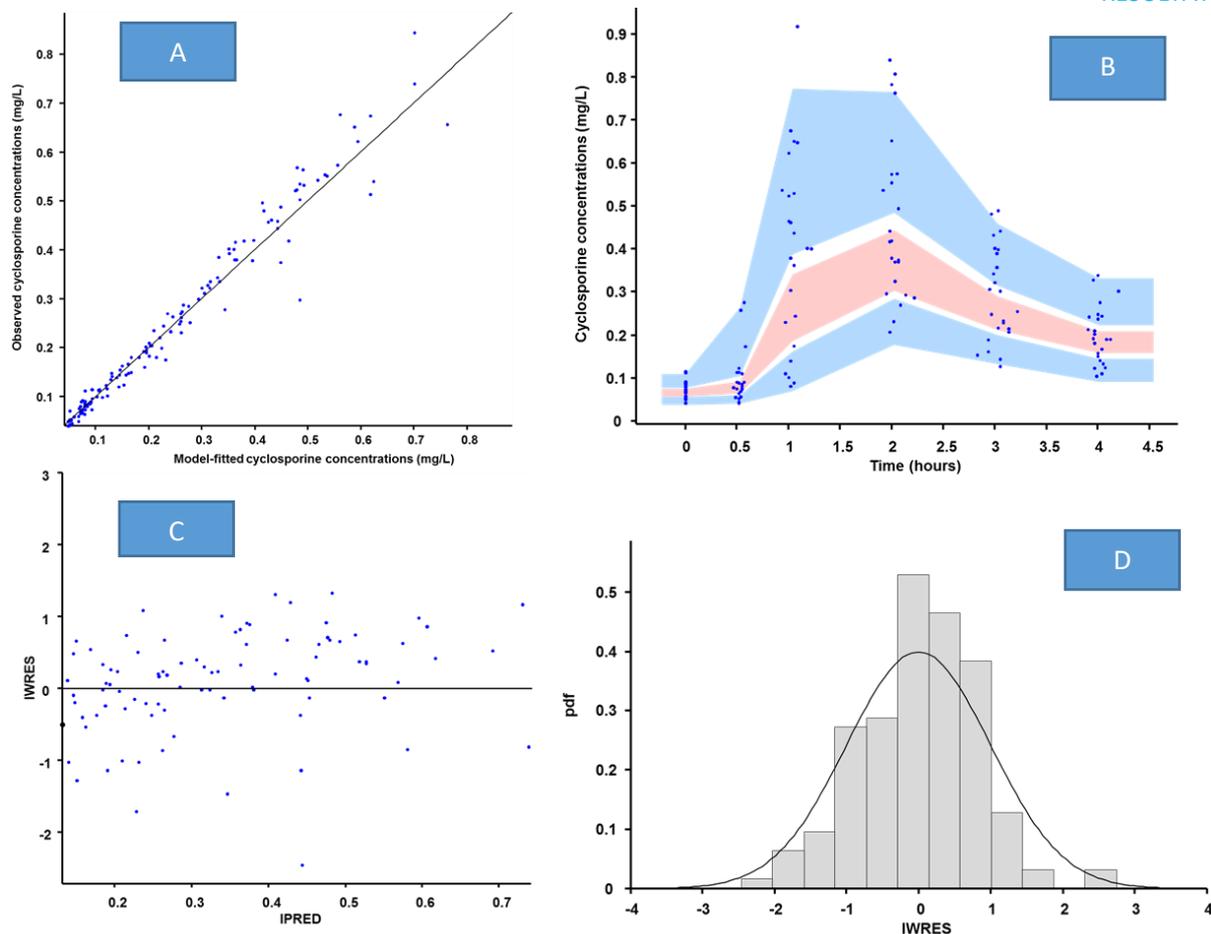


**Figure 51. Graphique diagnostique du modèle pharmacocinétique final**

A. Concentrations de CsA observées vs. Individuelles prédites ; points bleus représentent les concentrations ajustées vs.observées. Bold ligne est la première bissectrice.B. Erreurs de distribution prédites normalisées (NPDE, histogram) vs. Loi gaussienne (continue).C. Résidus individuels pondérés vs. les concentrations de CsA individuelles ajustées au modèle (IPRED).D. visuelle prédiction corrigée- prédictif contrôle ; concentrations observées (cercles bleus) intervalle de prédiction (de bas en haut : 10%, 50% et 90% intervalles de prédiction); Le temps 0 correspond au moment de la prise de la ciclosporine .

### 2.5.1. Modèle Bayésien

Un total de 144 concentrations de cyclosporine était disponible pour les deux occasions (repas vs. Jeûne) pour ces patients. Les distributions inter individuelles à priori des paramètres pharmacocinétiques ont permis d'obtenir des estimations de ces paramètres pour chaque patient. Comme pour le modèle de population, aucun biais évident n'a été observé (Figure 52). La ré-estimation des paramètres (structurel, interindividuel, or inter-occasion) associés avec  $\beta$ intake n'ont pas conduit à une amélioration du modèle. Toutefois les paramètres de cette population n'ont pas été ré-estimés et seuls les paramètres de  $\beta$ intake ont été estimés.



**Figure 52. Graphique diagnostique du modèle Bayésien.**

A. Concentrations de CsA observées vs. individuelles prédites modèle ; points bleus représentent les concentrations ajustées vs. observées. Bold ligne est la première bissectrice.

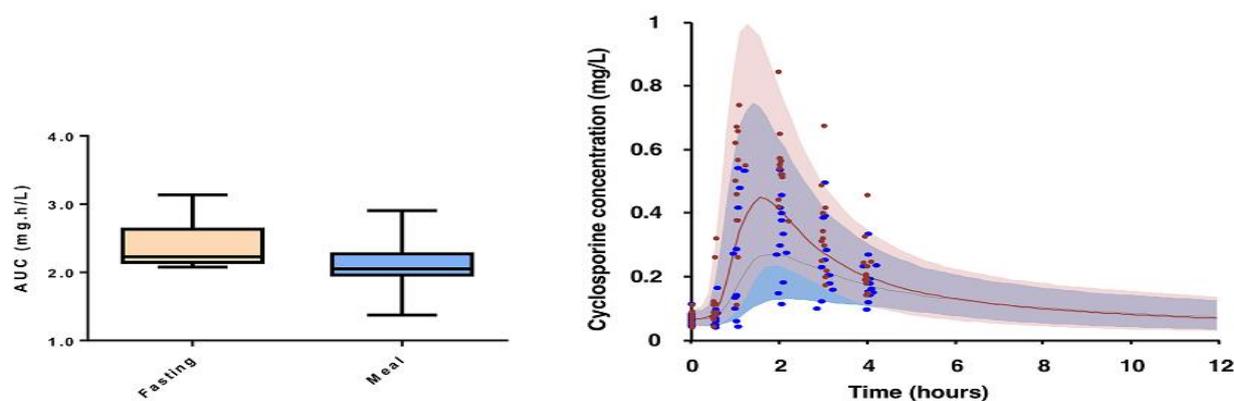
B. Erreurs prédites de distribution normalisées (NPDE, histogram) vs. loi gaussienne (continue). C. Résidus individuels pondérés vs. les concentrations de CsA individuelles ajustées au modèle (IPRED). D. Visuelle prédiction corrigée- prédictif contrôle ; concentrations observées (cercles bleus) intervalle de prédiction (de bas en haut : 10%, 50% et 90% intervalles de prédiction);

Le temps 0 correspond au moment de la prise de la cyclosporine.

### 2.5.2. Influence de la nourriture

Durant l'étape univariée, l'huile d'olive tout comme le repas a significativement influencé la variabilité inter-occasion du volume de distribution central (V1). Mais l'étape univariée a montré que l'inclusion des deux co-variables a conduit à une multi colinéarité dans les paramètres estimés. Elles ont été toutefois considérées comme redondantes. L'huile d'olive prise a été associée à une meilleure réduction OFV que le repas pris (-68.31 vs. -63.39,

respectivement) et a été donc considérée comme l'unique covariable dans le modèle final. Par conséquent, l'huile d'olive consommée a donné une meilleure explication de la variabilité pharmacocinétique inter-occasion que le repas pris. Cela suggère que le gras pris pourrait être le facteur principal de l'altération PK due au repas pris. Le coefficient mesurant l'effet de l'huile d'olive consommée sur  $V_1$  était  $\beta_{\text{intake}} = 1.15$  ;  $V_1$  a été augmenté de 215% avec la consommation d'huile d'olive. Ni le repas ni l'huile d'olive n'a été associé avec d'autres paramètres pk primaires. Entre les occasions 'jeun' et 'repas', le taux constant d'élimination ( $k_{10}$ ) et les ratios  $AUC_{12hr}/D$  avaient significativement diminué de 53.5% ( $P = 0.0005$ ) et 14.6% ( $P = 0.0024$ ) quand le repas a été administré, respectivement (Figure 50, Tableau 21). L'association entre l'huile d'olive consommée et  $k_{10}$  ( $P < 0.0001$ ) était plus puissante que celle du repas et  $k_{10}$  (Figure 51). Le thé consommé n'a pas été significativement associé avec des paramètres pharmacocinétique primaires ou secondaires.



**Figure 53. Pharmacocinétique de la cyclosporine pendant le « jeûne » et le « repas ».**

A gauche : boîtes à moustache de l'AUC 12h de la cyclosporine. A droite : profils concentration-temps. Les aires sont des intervalles de prédiction à 90 % du modèle ajusté en fonction du profil pharmacocinétique, les points (bleus= repas, rose = jeûne ) sont les concentrations observées.

**Tableau 25. Concentrations de Cyclosporine lors des conditions de 'jeûne' et 'repas'**

Médiane (intervalle)	Jeun	Repas
$C_0$ (mg/L)	76.9 [40.6 - 112]	65.8 [42.8 - 115.1]
$C_2$ (mg/L)	532 [374.4 - 845.1]	316.7 [115.6 - 535.5]
AUC (mg.h/L)	2.227 [2.077- 3.136]	2.052 [1.374-2.904]

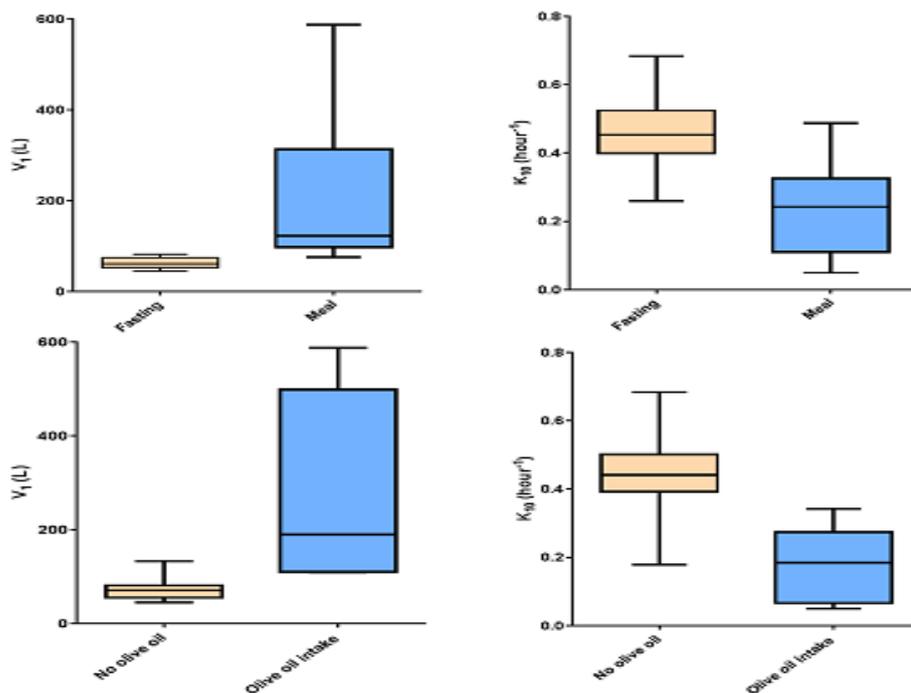


Figure 54. Boîtes à moustache du volume central de distribution ( $V_1$ ) (à gauche) et de la constante d'élimination ( $k_{10}$ , paramètre secondaire) (à droite) sous des conditions de « prise de repas /huile d'olive » (bleu) et « sans prise repas /d'huile d'olive» (rose).  $V_1$  est plus élevé en situation de repas qu'en situation de jeûne,  $K_{10}$  est plus bas en situation de repas. Le  $V_1$  a significativement augmenté lors de la consommation d'huile d'olive et  $k_{10}$  a diminué significativement pendant la condition « huile d'olive »

# DISCUSSION GENERALE

---

## Discussion générale

Pour cette étude longitudinale bi centrique, cinquante patients transplantés rénaux ont été retenus. Parmi eux, 16 étaient de sexe féminin. L'âge moyen à l'admission était 39, 34 ±14,88 ans [14-67 ans] et 1455 échantillons de sang total ont été dosés dans le cadre du STP durant la période d'étude (janvier 2010-décembre2019). Nos patients étaient sous anti calcineurines (cyclosporine ou tacrolimus) pour le traitement d'entretien de la greffe. En accordance avec les tendances de prescription internationales, l'analyse des habitudes de prescription au Maroc a montré que 70% des patients recevaient du tacrolimus contre 30% qui étaient mis sous cyclosporine (229).En plus, les demandes de dosage pour tacrolimus étaient plus importantes (61%) comparées à celles pour la cyclosporine (39%).

Quelques études ont montré une relation notable entre les demandes de dosage du tacrolimus et le polymorphisme du cytochrome P450 3A mais cette relation n'a pas été établie pour les demandes de cyclosporine (230–232). En effet pour les patients présentant une grande exposition aux CNI, l'étude du polymorphisme génétique du cytochrome P450 et les gènes ABC pourrait expliquer la sur exposition et aider à la prise en charge des patients transplantés rénaux (63,68,233). Nous n'avons pas pu malheureusement étudier la relation entre les demandes de dosages du tacrolimus et le polymorphisme génétique des cytochromes à cause de l'absence du profilage génétique des patients.

Il n'existe pas de relation entre la concentration de la cyclosporine/ tacrolimus et les doses prescrites aux patients. Par conséquent, l'ajustement des doses par le poids ne peut être prédictifs des concentrations des CNI. Aussi l'analyse de variance a montré une large variabilité inter et intra individuel pour les deux CNI comme rapporté dans la littérature (234).En effet, la variabilité intra-patient était plus marquée pendant la première période post greffe pour les deux médicaments et moins importante après deux ans de greffe.

En plus de cette variabilité pharmacocinétique, les CNI se caractérisent par une marge thérapeutique étroite justifiant l'importance de l'utilisation du STP (235,236). Mais l'optimisation des doses individuelles reste difficile et l'obtention des concentrations cible compliquée.

La détermination des concentrations cibles (zone thérapeutique) pour les patients transplantés rénaux a été établie d'après la Conférence de Consensus Européenne et dépend de la période post greffe comme déjà détaillé dans la section « matériels et méthode ». Le STP basé sur la concentration résiduelle (10-15 min avant la prochaine dose) a montré que seulement 227

(25%) des concentrations de tacrolimus étaient dans la zone thérapeutique et plus que 660 (75%) étaient supra ou infra thérapeutique avec un risque d'apparition d'effets secondaires concentration dépendants ou de rejet respectivement. Ces résultats rejoignent les résultats reportés par Benfredj et al. pour les transplantés rénaux tunisiens à l'opposé de ceux obtenus à l'hôpital Myanmar qui ont montré que la majorité des concentrations obtenues étaient dans la marge thérapeutique (229,237). Pour les transplantés rénaux sous cyclosporine, seuls 668 (39%) des dosages étaient dans la zone cible vs 395 (61%) hors marge thérapeutique.

Ces résultats obtenus confirment encore une fois la grande variabilité des CNI. En effet plusieurs facteurs contribuent à cette variabilité et ont un effet significatif sur la pk de la cyclosporine et le tacrolimus. L'optimisation du STP impose de connaître tous ces facteurs en passant par les co-morbidités, les interactions médicamenteuses, l'interaction nourriture-médicament, le polymorphisme génétique, délai post greffe et les doses prescrites (234).

Il a été rapporté que l'âge, le genre et le poids pouvaient affecter la dose du tacrolimus chez 30 transplantés rénaux (73). Dans notre population, nous avons noté un effet important de l'âge sur la cyclosporine et le tacrolimus. Comme la distribution des CNI dépend principalement des lipoprotéines, l'effet de l'âge pourrait être lié à la modification des lipoprotéines chez ces patients (10,75). De plus fortes doses sont exigées pour les patients jeunes probablement en relation avec une clairance plus rapide (74). Le changement de l'activité des cytochromes P450 3A4 et la P-gp, du poids du foie, du poids corporel et sa composition chez les patients âgés pourrait affecter la pk des CNI (42).

La réponse aux médicaments est différente selon le genre. Comme des différences biologiques existent entre le sexe féminin et masculin, des différences pharmacocinétiques existent aussi. L'effet du sexe masculin sur le ratio (cc/dose) du tacrolimus était plus important (2, 35) que sur le sexe féminin (1,66). A l'opposé, une étude a suggéré un effet plus important de patients de sexe féminin sous tacrolimus. Mais le nombre faible des patients inclus dans cette étude n'est pas représentatif et les patients de sexe masculin inclus dans cette étude étaient sous de fortes doses de médicaments associés qui sont inhibiteurs des cytochromes P450 (76,77). Une autre étude suggère que le sexe du donneur peut aussi avoir un effet sur les concentrations du tacrolimus. En effet, les patients ayant reçu une greffe de donneur de sexe féminin ont des doses plus faibles de tacrolimus (78). Pour la cyclosporine, nous n'avons pas noté d'effet de genre sur les concentrations plasmatiques.

Dans d'autres études, le délai post greffe a été la seule co-variable influençant les demandes de dosage pour le tacrolimus (83,237). La Pk des CNI est caractérisée la première année par une évolution temps-dépendant très particulière. Dans notre population, nous avons remarqué

que le ratio (C/D) était plus important durant les 3 premiers mois post greffe. Passée cette période, ce ratio diminue considérablement en fonction du temps jusqu'à atteindre une valeur constante et faible. Des doses faibles devraient être instaurées après une période post greffe prolongée pour maintenir les concentrations dans les zones cibles.

La ciclosporine et le tacrolimus sont tous deux substrats de la P-gp et des cytochromes CYP450 et sont par conséquent sujets à plusieurs interactions médicamenteuses et avec la nourriture. La prise des CNI avec un repas pourrait induire une variabilité pk aussi bien pour les concentrations de tacrolimus que de ciclosporine. Les patients qui prennent leur traitement immunosuppresseur avec un repas des fois et à jeun d'autres fois sont plus susceptibles de présenter des variabilités. Aussi la prise de gras pourrait modifier leur pk (42,87,238).

C'est dans cette optique là que nous avons mené une étude pour voir l'effet de la prise de repas et de gras (huile d'olive) sur la pk des CNI chez la population marocaine. Les résultats seront détaillés dans les sections suivantes de cette discussion (239).

Les inducteurs et inhibiteurs des CYP 450 pourraient augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des CNI respectivement. Aussi les xénobiotiques interagissant avec la P-gp pourraient modifier leur exposition (85). Comme les transplantés rénaux sont souvent polymédiqués, les doses prescrites et la co-médication sont des indications majeures pour le STP(220).

Au Maroc aucune formulation de tacrolimus n'est dosée à 0.5mg. En conséquent, les fluctuations dans les concentrations sériques et la forte exposition de certains transplantés rénaux aux CNI pourraient aussi être expliquées par l'absence d'un faible dosage du tacrolimus commercialisé ce qui rendrait difficile d'avoir des concentrations dans les zones thérapeutiques.

Les études rétrospectives ont des limites puisque certains paramètres influençant la pk pourraient être manqués. Mais ce genre d'étude pourrait être particulièrement intéressant quand il n'est pas possible ou faisable d'expérimenter des essais contrôlés randomisés. En effet plusieurs paramètres pourraient influencer la greffe et la vie du patient transplanté des années après la greffe : les rejets aigus, comorbidités, co-médication, l'observance, effets indésirables, les anticorps de novo anti-HLA des donneurs. Pour mieux connaître et cerner ces paramètres, des études observationnelles à long terme sont essentielles chez le transplanté rénal. Elles aident à atteindre les buts pk et aident au suivi à long terme (240).

Les biais ou le manque d'informations pourraient être soulignés parce que les données ont été extraites des dossiers de patients. Nous avons aussi pu rater des événements en ambulatoire

spécialement les effets secondaires et l'automédication ou les prescriptions en ambulatoire. Mais nous avons essayé de réduire ce biais d'informations en utilisant et cherchant les données des différentes sources (interrogatoire des patients, les correspondances avec les médecins,...). Nous avons aussi pu collecter un grand nombre de données puisque nous avons des informations statistiques de nos transplantés sur une période de presque 10 ans. Cette quantité importante de données nous a permis de présenter une synthèse de l'usage à long terme du STP chez les TR marocains qui pourrait aider à l'évaluation de la variabilité pk chez cette population. A côté des recommandations de consensus pour le traitement immunosuppresseurs, ce genre d'étude devrait être pris en considération pour déterminer les tendances de prescriptions. Enfin nous avons pu prouver la robustesse de nos résultats en nous basant sur un modèle mathématique que nous avons été les premiers à utiliser à notre connaissance pour un suivi à long terme du STP chez les TR.

Pour les patients suivis dans le temps, une approche de STP à long terme améliore l'évaluation de la variabilité pk ainsi que des paramètres liés au patient aussi bien inter qu'intra-individuels. L'approche du STP est d'une grande importance spécialement la première année post greffe durant laquelle une variabilité temps-dépendant est observée. Le STP aide à l'optimisation des doses et assure un équilibre entre la toxicité et la perte du greffon. Il permet une individualisation des doses qui est très utile pour une population pour qui l'adhérence, les effets indésirables et l'efficacité des immunosuppresseurs affectent la qualité de vie.

Toutefois le STP aussi efficace soit-il a des limites (que nous avons déjà détaillés auparavant) principalement relative à la grande variabilité intra individuelle mais aussi parce que les zones cibles ont été déterminées d'une façon générale chez une population et non pas de façon individuelle. L'intervention de plusieurs co-variables dans la modification de la pk des CNI rend le STP, basé sur une seule mesure, un outil insuffisant pour prédire l'efficacité ou la toxicité. Ainsi on a jugé nécessaire d'étudier ces co-variables en usant de mesures répétées et de façon individualisée. Nous avons donc choisi d'étudier l'influence d'une co-variable (la nourriture et le gras particulièrement) connue pour influencer la pharmacocinétique de la CsA.

A notre connaissance cette étude est la première à quantifier l'effet de la nourriture et du gras sur l'exposition à la ciclosporine en utilisant un modèle pharmacocinétique. En effet, nous avons montré que l'exposition de la ciclosporine a significativement diminué en présence de nourriture et spécialement avec la consommation de l'huile d'olives. En plus nous avons pu démontrer que la prise d'huile d'olive était associée à l'augmentation du volume central de distribution ( $V_1$ ) et diminution de la constante globale d'élimination ( $k_{10}$ ) ce qui suggère que l'huile d'olive consommée altère non seulement la distribution de la ciclosporine dans le sang

et/ou les tissus qui sont en équilibre direct avec elle mais aussi l'élimination de la ciclosporine du sang.

L'influence de la nourriture sur la disposition de la ciclosporine dépend non seulement de ses propriétés physico-chimiques mais aussi des enzymes et des pompes d'efflux ou d'absorption et aussi des transporteurs (206,241). Comme plusieurs médicaments, la prise alimentaire pourrait affecter l'absorption intestinale de la ciclosporine (effet sur la P-gp), sa distribution (effet sur les lipoprotéines), son métabolisme (effet sur le CYP450) ou encore son élimination (242,243). Les repas riches en gras inhibent les transporteurs d'efflux intestinaux et hépatiques donnant lieu à une diminution de l'aire sous la courbe AUC de la ciclosporine (244,245).

Les formulations de ciclosporine en microémulsion comme Néoral® ont montré une diminution de la variabilité intra-individuelle. En effet cette formulation permet un contact de la ciclosporine avec les fluides sans action de la bile et des sécrétions intestinales. La microémulsion permettrait donc d'améliorer l'absorption intestinale de la ciclosporine en l'augmentant et en diminuant sa variabilité notamment celle liée à la prise de repas. Toutefois, des études antérieures montrent encore la diminution de l'exposition à la ciclosporine avec la prise d'aliments, spécialement le gras (4). L'administration de la ciclosporine avant le repas notamment chez les patients atteints de psoriasis donne une meilleure efficacité que lorsqu'elle est administrée après le repas ce qui pourrait être reliée à une meilleure AUC chez les patients recevant la ciclosporine avant le repas (246,247).

Chez les patients transplantés rénaux, la ciclosporine en microémulsion a présenté une AUC réduite quand elle a été administrée avec un repas gras (215). Toutefois le mécanisme impliqué n'est pas clair : aucune étude n'a rapporté une altération des étapes pharmacocinétiques (absorption, distribution et métabolisme) par la prise de repas/gras. Pour cette raison, nous avons décidé d'utiliser une analyse de population compartimentale pour étudier l'effet de la prise de la nourriture et/ou gras comme co-variable sur les paramètres pk. Etant similaires à d'autres modèles utilisés précédemment dans d'autres études (208,215), notre modèle a permis de quantifier précisément l'absorption de la ciclosporine, de sa distribution et de son élimination. Notre analyse a révélé que le  $V_1$  et  $k_{10}$  ont augmenté et diminué respectivement avec la prise d'huile d'olive. Aucune influence n'a été détectée entre la prise de nourriture et l'huile d'olive et d'autres paramètres quantifiant l'absorption (distribution gamma) ou la distribution au compartiment périphérique. Globalement, l'altération des paramètres pk due à la prise d'huile d'olive a conduit à une diminution de l'exposition à la ciclosporine. La concentration de la ciclosporine dépend des lipides dans le

sang. La prise de gras conduit à une augmentation des concentrations de lipoprotéines (chylomicrons, VLDL, HDL) (248–251) et en conséquent une augmentation de la rétention par les lipoprotéines. Cela pourrait expliquer l'élévation du  $V_1$  à cause de la prise de gras et aussi la diminution des concentrations plasmatiques de la ciclosporine. Ce résultat est en concordance avec une étude précédente rapportant une augmentation du volume à l'état d'équilibre lors de l'administration de la ciclosporine avec le gras (213).

Toutefois, notre étude est limitée par le nombre de patients. Mais cette limitation pourrait être mitigée par le fait que chaque patient ait été évalué en deux occasions, une avec prise de repas et l'autre à jeun. Si nous avons été capables de détecter une forte association entre la prise d'huile d'olive et le  $V_1$  et le  $k_{10}$ , nous n'avons pas observé une tendance à l'association entre la consommation de gras et d'autres paramètres pk. A noter que puisque la nourriture augmente la sécrétion des sels biliaires, une diminution de la réabsorption de la ciclosporine présente dans la bile pourrait arriver (39,177).

En plus, les concentrations de la ciclosporine de la cohorte (voir annexe 6) et les concentrations de cette étude ont été mesurées par des méthodes immunochimiques différentes. Il se peut qu'il y ait donc un biais entre les méthodes analytiques ce qui pourrait donner un biais dans les paramètres post hoc estimé même s'il est mineur. Enfin si nous n'avons détecté aucun effet de la prise de nourriture ou gras sur la clairance de la ciclosporine, nous avons observé une diminution claire dans la constante d'élimination globale  $k_{10}$  avec la prise d'huile d'olive. A l'opposé, deux précédentes études ont rapporté une augmentation de la clairance avec un repas gras. En effet, les lipoprotéines qui transportent la ciclosporine sont dirigées vers les hépatocytes impliqués dans le métabolisme de la ciclosporine. Par conséquence, les concentrations de lipoprotéines augmentées par la prise de gras pourraient augmenter le métabolisme et/ou la biodisponibilité de la ciclosporine (213,251,252). Mais l'huile d'olive contient l'acide cis-linolénique qui inhibe le CYP3A4 (161) et augmente donc l'élimination de la cyclosporine. Une explication possible de la diminution de l'élimination de la ciclosporine avec la prise d'huile d'olive est l'effet d'inhibition du CYP3A qui peut être plus important que l'effet des lipoprotéines.

Dans cette étude nous avons démontré une diminution de l'exposition à la cyclosporine avec la prise concomitante d'huile d'olive. Tout changement dans sa consommation pourrait altérer l'exposition à la ciclosporine. Par conséquent, durant le traitement, la prise de gras devrait rester aussi stable que possible pour garantir une exposition stable à la ciclosporine et un monitoring des concentrations de ciclosporine devrait être fait particulièrement lors de période de jeûne.

**Education thérapeutique :**

A la suite de ces travaux, j'ai organisé des séances d'éducation thérapeutique en faveur des patients transplantés rénaux pendant lesquelles j'ai évalué l'observance de ces patients mais aussi pu corriger certaines « mauvaises habitudes » de prise médicamenteuses. J'ai aussi essayé d'expliquer par un langage simple et basique les caractéristiques pharmacocinétiques des anti calcineurines afin d'inciter les patients à prendre conscience de leur particularités et de les sensibiliser aux risques encourus quant à l'auto médication. J'ai aussi mis le point sur les différentes interactions possibles avec la nourriture et mis en avant les meilleurs moyens d'y remédier. Les séances étaient interactives et ont bien profité à nos patients. Un questionnaire d'évaluation de leurs connaissances au début et à la fin des séances leur a été remis. Ils ont pu aussi évaluer mes capacités à leur transmettre mon savoir et à les aider à mieux cerner leur traitement grâce à une évaluation anonyme. (Annexe 7).

**Autres publications :** L'article concernant l'étude longitudinale bi centrique autour du STP est soumis pour publication.

# *Conclusion générale*

---

Le STP est d'un apport considérable en terme de gestion de la thérapie immunosuppressive chez les transplantés rénaux. Il permet d'une part de viser l'efficacité et d'autre part d'éviter la toxicité susceptible d'arriver lors d'interactions médicamenteuses, de mésusage ou encore les effets indésirables fréquents avec les CNI. Basé principalement sur le dosage de la concentration résiduelle qui reste largement utilisée en routine au niveau de nos services de transplantation, celle-ci ne reflète tout de même pas la concentration cellulaire nécessairement car elle dépend de la pharmacocinétique du patient mais aussi sa pharmacogénétique.

Ainsi pour un suivi plus pertinent et efficace, un autre aspect original de la prise en charge des patients transplantés sous CNI serait l'apport de la pharmacogénétique. Comme déjà discuté dans les sections précédentes, le polymorphisme du gène codant pour le cytochrome P450 a une relation étroite avec la pk des anti calcineurines puisqu'ils en sont des substrats. Une prise en considération de cet aspect pharmacogénétique aiderait donc à une individualisation prédictive plus précise des posologies initiales à prescrire mais permettrait aussi d'atteindre facilement les concentrations cibles souhaitées. Le polymorphisme de ce gène modifie les besoins et donc les posologies nécessaires. Aussi les patients avec un allèle muté ont un métabolisme plus important et nécessitent donc des doses plus importantes et seraient aussi exposés à un risque de rejet à cause des doses prescrites initialement. Une étude portant sur l'efficacité de la pharmacogénétique dans l'individualisation précise des posologies pourrait être un bon appui pour cette approche chez le patient transplanté rénal.

Il est aussi important d'élaborer d'autres stratégies de prise en charge à côté du suivi thérapeutique qui pourraient pallier à ses insuffisances et à la grande variabilité des CNI. Il est utile de rappeler que la pharmacocinétique de population avec mesures multiples et individuelles reste un très bon outil complémentaire et pertinent pour cerner le profil pharmacocinétique de nos patients.

De point de vue analytique, des méthodes d'analyse sensibles et spécifiques pour le dosage des CNI ont été développées. Les immunodosages, qui en font partie, sont toujours utilisés dans nos laboratoires de pharmaco-toxicologie mais restent limités par rapport à l'HPLC-MS qui est considérée comme la méthode de référence par excellence. Il serait donc idéal de l'adopter pour le dosage des CNI en plus des considérations pré-analytiques, analytiques et post analytiques pour l'interprétation correcte des résultats de dosage obtenus.

Côté patient, une éducation thérapeutique doit l'accompagner tout au long des premiers mois de transplantation et à chaque fois que nécessaire. Cette éducation thérapeutique permettrait de mieux renseigner le patient sur les éventuelles interactions médicamenteuses, les

interactions CNI-aliment mais aussi de l'aider à mieux gérer son plan de prise de traitement et améliorer son observance surtout que les patients transplantés rénaux sont souvent polymédiqués.

## Autres travaux

---

1/ Interactions entre ciclosporine et nourriture : revue Générale

2/ Traitements COVID-19 et thérapie immunosuppressive: quelles interactions médicamenteuses ?

## 1/ Interactions entre ciclosporine et nourriture : revue générale

Après le succès d'une greffe rénale, la mise en place d'un protocole thérapeutique efficace s'impose pour la survie du greffon. Les anticalcineurines constituent le pilier fondamental de la thérapeutique immunosuppressive. Depuis sa découverte au début des années 70, sa mise sur le marché sous forme d'huile Sandimmun dans les années 80, puis en microémulsion Néoral® dans les années 90, la ciclosporine représente une période-charnière dans l'histoire de la transplantation (253,254). C'est le premier traitement spécifique des lymphocytes T qui a amélioré considérablement la survie du greffon. Connue pour son efficacité aussi bien sur l'immunité humorale, cellulaire que sur l'inflammation chronique, elle est largement utilisée en greffe d'organes solides et particulièrement du rein. Médicament à marge thérapeutique étroite, la ciclosporine présente en plus la particularité d'une grande variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique. La CsA est aussi sujette à de nombreuses interactions et présente des relations concentration-effet thérapeutique et concentration-effets toxiques démontrées de par des effets secondaires (néphrotoxicité, neurotoxicité, hyperglycémie) témoignant d'une trop forte exposition ou de rejet aigu témoignant au contraire d'un sous dosage. Sa pharmacocinétique (PK) peut être influencée par les caractéristiques du patient, nourriture, jeun, pathologies associées et interactions médicamenteuses (255). En pratique clinique, l'interaction médicament-nourriture est au cœur de la stratégie thérapeutique. Différents mécanismes d'interactions existent entre plusieurs aliments et la CsA, mais certains sont ignorés voir même inconnus du patient et même du praticien. Une prise de conscience de l'importance de ces interactions peut être décisive pour le succès de la thérapie immunosuppressive pour chaque patient. Connaître l'implication directe de l'interaction médicament-nourriture dans la modification de la PK et PD de la CsA va permettre non seulement d'assurer son efficacité et sécurité pour le transplanté rénal, mais aussi mieux gérer les patients avec des pathologies chroniques associées, pour qui l'existence de telles interactions dure dans le temps impactant la santé de cette catégorie de patient et la survie de leur greffon.

Malgré l'influence de la nourriture sur la PK de la CsA détaillée par certaines études, le nombre d'études cliniques ayant prouvé cette interaction reste négligeable et peu de données existent concernant des méthodes pratiques pour y pallier. L'itinéraire de la CsA dans le corps peut être le siège de plusieurs interactions entre nourriture et médicament. Comme pour d'autres médicaments, CsA peut interagir avec la nourriture au niveau de l'absorption intestinale (effet sur la P-gp), distribution (effet sur les lipoprotéines), durant métabolisme (effet sur CYP3A4) et à l'élimination. CsA connue pour sa lipophilie, en plus d'être le

substrat de la P-gp et CYP, des changements dans sa pharmacocinétique peuvent être cliniquement significatifs. La composition du repas a aussi une grande influence sur la PK de la CsA ,un repas riche en lipides modifie son absorption , et l'addition de sels biliaires modifie sa solubilité (39,177). Aussi la prise d'aliments riches en flavonoïdes (nargenine, quercetin, and kaempférol,...) et furocoumarines peut inhiber l'activité du CYP450 dont le métabolisme de la CsA dépend principalement. C'est le cas du jus de raisin, du vin et du thé. Il en est de même pour le St John's wort, le ginkgo et le jus d'onions qui influencent la route de la CsA dans le corps. Nous détaillons ces interactions dans les différentes sections de cet article. Les interactions mentionnées concernent la ciclosporine en microémulsion commercialisée sous le nom Néoral®.

**Article:** soumis pour publication

## **2/Traitements COVID-19 et thérapie immunosuppressive: quelles interactions médicamenteuses ?**

Depuis l'apparition du premier cas infecté par le corona virus SARS-CoV-2 à Wuhan (Chine) le 17 Novembre 2019, une maladie infectieuse émergente appelée la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) s'est propagée dans le monde entier donnant lieu à un véritable problème de santé publique. En Mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé a déclaré cette maladie comme étant une pandémie mondiale et a préconisé la mise en place de plusieurs mesures d'hygiène préventive. Parmi les symptômes, on peut compter la fièvre, la toux, la détresse respiratoire mais aussi la perte totale ou partielle du goût et de l'odorat.

Plusieurs études ont rapporté une atteinte rénale très fréquente chez les patients COVID-19 positifs, le rein étant une des cibles du coronavirus. L'atteinte rénale se manifeste sous forme d'une insuffisance rénale aiguë (5-35% des patients), d'une hématurie (30-40%) et/ou d'une protéinurie (40- 65%) (256).

Les transplantés rénaux sont considérés particulièrement à risque. En plus de leur traitement immunosuppresseur à vie, ils sont souvent polymédiqués. Les anti-calcineurines associés au mycophénolate mofétil et/ou corticoïdes sont à la base de la thérapie immunosuppressive. La ciclosporine ainsi que le tacrolimus sont substrats de la glycoprotéine-p et des cytochromes P450 3A4/5. Leur grande variabilité inter et intra-individuelle en fait des candidats idéaux pour le suivi thérapeutique pharmacologique. En cas de contamination par le SARS-CoV-2, un traitement adéquat doit être instauré tout en maintenant les transplantés rénaux sous une immunosuppression efficace. Au Maroc l'hydroxy/Chloroquine a été préconisée pour un usage « off-label » afin de soigner les patients atteints de la COVID-19 en association avec l'azithromycine. L'association de ce traitement avec les anti-calcineurines peut donner lieu à différentes interactions médicamenteuses. Nous avons donc fixé comme objectif de ce travail de citer les différentes interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique susceptibles de survenir chez le transplanté rénal.

**Article** : soumis pour publication

## Résumé

Le suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de la calcineurine (CNI) est l'un des outils majeurs pour la survie du greffon. Il prend toute son importance pour cette classe de médicaments connue pour sa grande variabilité pharmacocinétique inter et intra individuelle et son fort potentiel d'interactions médicamenteuses et avec la nourriture. Toutefois il est limité car il se base sur une seule concentration et des zones cibles définies chez une population et non pas de manière individuelle. Afin de pallier à ces insuffisances, la pharmacocinétique de population permet une individualisation posologique en tenant compte des co-variables susceptibles d'influencer la pharmacocinétique chez chaque individu. Dans ce cadre-là, nous avons réalisé deux études, une étude rétrospective longitudinale bi centrique portant sur le suivi thérapeutique visant l'optimisation de la thérapie immunosuppressive chez le transplanté rénal avec un modèle linéaire (lm) maniant le logiciel R et déduit l'analyse de variance (ANOVA) avec un niveau significatif de 5%. et une deuxième basée sur la pharmacocinétique de population pour quantifier l'effet de la nourriture et du gras (huile d'olive) spécialement sur la pharmacocinétique de la ciclosporine en dosant la ciclosporine « à jeun » et avec le « repas ».

Nous avons obtenu 1455 dosages de la concentration résiduelle  $C_0$  sur une période de 10 ans. Il n'existe pas de relation linéaire entre la concentration des CNI et la dose ( $r^2 = 0.23$ ) ce qui justifie le recours au STP dont l'usage à long terme a prouvé une grande variabilité inter et intra individuelle chez notre population ( $n=50$ ). L'âge moyen de nos patients était  $39, 34 \pm 14,88$  ans [14-67 ans], sexe ratio (M/F=2,1). Les concentrations de ciclosporine et tacrolimus étaient situées dans la zone thérapeutique dans seulement 30% et 25 % respectivement (première période post greffe). L'interaction médicament-genre était très significative pour la ciclosporine ( $r=0,604$ ) et le tacrolimus ( $r=0,655$ ) ( $p<0,05$ ). Les effets secondaires de type esthétiques étaient les plus dominants chez notre population. L'huile d'olive consommée a donné une meilleure explication de la variabilité pharmacocinétique inter-occasion que le repas pris. Cela suggère que le gras pris pourrait être le facteur principal de l'altération PK due au repas pris. Le volume central de distribution  $V_1$  a été augmenté de 215% avec la consommation d'huile d'olive. Le taux constant d'élimination ( $k_{10}$ ) a significativement diminué 14.6% ( $P = 0.0024$ ) quand le repas a été administré

Le suivi thérapeutique réalisé en routine permet une optimisation des concentrations sanguines des CNI. L'usage de la pharmacocinétique de population permet de compléter cette approche par une individualisation de la posologie prenant en compte les caractéristiques propres à chaque patient.

**Mots clés :** anti calcineurines, suivi thérapeutique pharmacologique (STP), transplanté rénal, pharmacocinétique de population (PPK).

## Abstract

The therapeutic drug monitoring is one of the main tools for the graft's survival. It is so important to this category of medication, known for its wide inter and intra individual pharmacokinetic variability, and its strong potential of drug-drug interactions and food interactions. In fact, it allows the adjustment of the immunosuppressive treatment dosage. However, it is limited because it is based on only one concentration and on target margin defined in a population, and not on the individual. In order to alleviate these insufficiencies, population pharmacokinetic allows an individualized dosage taking into account co-variables liable to influence pharmacokinetic in each individual. In this context, we have carried out two studies, a retrospective longitudinal bi-centric study dealing with therapeutic monitoring aiming at optimizing immunosuppressive therapy in renal grafts, and a second study based on population pharmacokinetic so as to quantify the effect of food and fat (olive oil) especially on pharmacokinetics of cyclosporine.

As far as the longitudinal period (10 years) is concerned, we have obtained 1455 dosages of residual concentration  $C_0$ . We have used a linear model (lm) handling R software and we have deduced the analysis of the variance (ANOVA) with a significant level of 5%. There is no linear relation between the concentration of CNI and the dosage ( $r=0.23$ ), which justifies recourse to TDM whose usage on a long term proved a big inter and intra individual variability in our population ( $n=50$ ). The average age of our patients was 39,  $34 \pm 14$ , 88 years (14-67 years), ratio gender (M/F=2.1)

The concentrations of cyclosporine and tacrolimus were within the therapeutic margin in only 30% and 25% respectively, especially during the first post-transplant period. The variance analysis by the linear model showed that gender –medication interaction was very significant for cyclosporine ( $r=0,624$ ) and tacrolimus ( $r= 1,655$ ) with  $p \leq 0, 05$ . Cosmetic side effects were the most dominant in our population. Being conscious of the interaction of food with cyclosporine, we have been able to prove and quantify this effect in our patients ( $n= 12$ ) by performing dosages in two occasions: “meals” and “fasting”. The consumed olive oil provided a better explanation of the pharmacokinetic inter-occasion variability than the meal taken. This suggests that the fat taken could be the main factor of the PK alteration due to the meal taken. The coefficient measuring the effect of consumed olive oil on  $V_1$  was  $B_{intake}=1.15$ ;  $V_1$  was increased to 215% with the consumption of olive oil. Neither the meal, nor olive oil was associated with other pharmacokinetic primary parameters. Between the two occasions “meals” and “fasting”, the constant rate of elimination ( $k_{10}$ ) and the ratio  $AUC_{12hr}/D$  had decreased significantly from 53.5% ( $P= 0.0005$ ) and 14.6% ( $P= 0.0024$ ) when the meals were administered, respectively.

Therapeutic drug monitoring usually permits an optimization of blood concentration of CNI. The usage of population pharmacokinetic allows the completion of this approach by individualizing dosages taking into consideration each patient's proper characteristics.

**Key words:** calcineurin inhibitor, therapeutic monitoring, population pharmacokinetic( PPK)

# REFERENCES

---

1. Fontaine M. Histoire des greffes et des transplantations d'organes \* A short history of graft and transplantation. 2018. 493–498 p.
2. Johanna R. Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé. 2013;211.
3. Philip F. Halloran. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715–29.
4. Soft N, Capsules G, Characteristics P. Neoral Soft Gelatin Capsules. 2020;1–16.
5. Deslandes Guillaume. Comparaison de méthodes de dosage des médicaments immunosuppresseurs ( ciclosporine , tacrolimus , sirolimus et évérolimus ) sur sang total : chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem versus immunodosage . 2008;
6. Kirchner GI, Winkler M, Mueller L, Vidal C, Jacobsen W, Franzke A, et al. Pharmacokinetics of SDZ RAD and cyclosporin including their metabolites in seven kidney graft patients after the first dose of SDZ RAD. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(5):449–54.
7. Patil VM, Singhal S, Masand N, Projean D, Baune B, Farinotti R, et al. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2020 Mar 25;23(6):231–69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00602-5>
8. Nicolas Ansermot. Dosage sanguin d'immunosuppresseurs: mise au point d'une méthode d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. 2004.
9. Saint Marcoux F. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine en transplantation d'organes solides [Internet]. 2004. Available from: <papers2://publication/uuid/207AD1CC-5AE3-4228-9EDC-71871E54C8BB>
10. Han K, Pillai VC, Venkataramanan R. Population pharmacokinetics of cyclosporine in transplant recipients. *AAPS J*. 2013;15(4):901–12.
11. Bendamou A. la greffe rénale à partir de donneur cadavérique (a propos de 4 cas). 2019.
12. Pillot P, Kleinclauss F. Transplantation rénale. *Prog en Urol*. 2009;19(4):254–9.
13. Matignon M, Dahan K, Fruchaud G, Audard V, Grimbert P, Lang P. Kidney transplantation: indications, results, limitations, and perspectives. *Press Medicale*. 2007;36(12 II):1829–34.
14. Thervet E, Anglicheau D, King B, Schlageter MH, Cassinat B, Beaune P, et al. Impact of cytochrome P450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation* [Internet]. 2003 Oct 27 [cited 2020 Dec 1];76(8):1233–5. Available from: <http://journals.lww.com/00007890-200310270-00018>
15. Hertig A, Rondeau E. Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans [Internet]. Vol. 15, *Reanimation*. 2006 [cited 2020 Dec 13]. p. 253–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069306000806>
16. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejection of kidney graft: Mechanism and prevention [Internet]. Vol. 7, *Néphrologie et Thérapeutique*. Elsevier Masson SAS; 2011 [cited 2020 Dec 13]. p. 18–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769725510001860>
17. Agathe Baudrier. Expérience du CHU de Rouen (1989-1999) du rejet aigu lors de la greffe rénale (correlations anatomo-cliniques) - OpenGrey [Internet]. 2000. Available from: <http://www.opengrey.eu/item/display/10068/703384>
18. Maha Mouradi. La transplantation renale chez l'adulte par donneur vivant apparente. 2011.
19. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2001;1 Suppl 2:3–95.

20. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Immunosuppressive treatments: Mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther.* 2011;7(7):566–81.
21. Stéphanie Pigneret-Bernard. Education thérapeutique du patient transplanté rénal : impact d'une intervention pharmaceutique ? 2008.
22. Ghermi Amira. Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine chez les greffés rénaux. 2013.
23. Mohammed U, Pharmacie FDEM, Ouzizi B, Transplantation MC, Professeur W, Agr TP, et al. Pour l' Obtention du Doctorat en Pharmacie. 2010;
24. Meier-Kriesche HU, Magee JC, Kaplan B. Trials and tribulations of steroid withdrawal after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(2):265–6.
25. Thervet E. Apports récents de la pharmacologie des traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe. *Medecine/Sciences.* 2008;24(11):961–6.
26. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *EMC - Néphrologie [Internet].* 2006;1(1):1–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0945\(09\)50344-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0945(09)50344-0)
27. Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, et al. Concurrent Antiviral and Immunosuppressive Activities of Leflunomide in Vivo. *Am J Transplant.* 2006;6(1):69–75.
28. Keller C HCP support ventilation versus continuous positive airway pressure with the laryngeal mask airway: a randomized crossover study of anesthetized adult patients. *A 92: 1621–1623 BJ, Poston J et al. (2013) I of VA and S-AP on SA in PV in A-CMCCMCGKJPAPS, Keller C HCP support ventilation versus continuous positive airway pressure with the laryngeal mask airway: a randomized crossover study of anesthetized adult patients. A 92: 1621–1623 BJ, goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee A. Transplantation d'organes : quelles voies de recherche. J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689–99.
29. Graff-Dubois S, Sibénil S, Elluru S, Negi VS, Delignat S, Mouthon L, et al. Utilisation des immunoglobulines polyclonales intraveineuses dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires. *Transfus Clin Biol.* 2007;14(1):63–8.
30. Einollahi B, Teimoori M. A systematic review about an advance in cyclosporine monitoring in kidney transplant recipients. *Nephrourol Mon.* 2017;9(4).
31. Borel JF. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Jun;114(12):433–7.
32. Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJG, Evans DB, et al. Cyclosporin in Patients Receiving Renal Allografts From Cadaver Donors. *Lancet.* 1978;312(8104):1323–7.
33. Raman Venkataramanan, Arun Swaminathan, Tata Prasad, Ashok Jain S, Zuckerman, Vijay Warty, John McMichael, Jacqueline Lever GB and, Thomas S. Clinical pharmacokinetics of Tacrolimus. *clin.pharmacokinet.* 1995;29(6):404–30.
34. RCP Prograf [Internet]. Available from: <file:///D:/Article COVID19/artitcle/Résumé des Caractéristiques du Produit tacro.html>
35. Ciclosporine : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html>
36. C. T. Kresge , M. E. Leonowicz , W. J. Roth , J. C. Vartuli JSB. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature.* 1992;359:710–3.
37. Ponticelli C, Glasscock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. Vol. 32, *Journal of Nephrology.* Springer; 2019. p. 851–70.
38. Rousseau A, Zhang D, Marquet P. Population Pharmacokinetics and Bayesian

- Estimator of Cyclosporine in Pediatric Renal Transplant Patients. 2007;29(1):96–102.
39. Kees F, Bucher M, Schweda F, Gschaidmeier H, Faerber L, Seifert R. Neoimmun versus Neoral: A bioequivalence study in healthy volunteers and influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Neoimmun. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2007;375(6):393–9.
  40. Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, et al. Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(7):910–3.
  41. Pouteil-Noble C, Guebre F. Effet des immunosuppresseurs sur les lipides. *Nephrologie*. 2000;21(7):369–72.
  42. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)<sup>1</sup> in organ transplantation. *Drugs*. 2001;61(13):1957–2016.
  43. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Cyclosporine (Neoral®): prescribing information. 2015; Available from: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/neoral.pdf>
  44. Kelly P, Kahan B. Review: Metabolism of Immunosuppressant Drugs. *Curr Drug Metab*. 2005;3(3):275–87.
  45. Benkali K. Etudes pharmacocinétique et pharmacogénétique du tacrolimus et mise au point d'une technique de recherche de biomarqueurs urinaires pour le diagnostic précoce du dysfonctionnement du greffon rénal. 2008.
  46. Armstrong VW. Principles and practice of monitoring immunosuppressive drugs. *LaboratoriumsMedizin*. 2002;26(1–2):27–36.
  47. Barbarino JM, Staatz CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):563–85.
  48. De Jonge H, De Loor H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 Sep 8 [cited 2020 Dec 1];92(3):366–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2012.109>
  49. Turolo S, Tirelli AS, Ferrareso M, Ghio L, Belingheri M, Groppali E, et al. Frequencies and roles of CYP3A5, CYP3A4 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms in Italian teenagers after kidney transplantation. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2010 Nov [cited 2020 Dec 1];62(6):1159–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1734114010703789>
  50. Benkali K, Rostaing L, Premaud A, Woillard JB, Saint-Marcoux F, Urien S, et al. Population pharmacokinetics and bayesian estimation of tacrolimus exposure in renal transplant recipients on a new once-daily formulation. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):683–92.
  51. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part i. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(3):141–75.
  52. Crettol S, Venetz JP, Fontana M, Aubert JD, Ansermot N, Fathi M, et al. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on cyclosporine intracellular concentration in transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Dec 1];18(4):307–15. Available from: <http://journals.lww.com/01213011-200804000-00004>
  53. Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, Zhu LJ, Liu ZQ, Tu JH, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2020 Dec 1];33(11):1093–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440->

- 1681.2006.04492.x
54. Azarpira N, Aghdaie MH, Behzad-Behbahanie A, Geramizadeh B, Behzadi S, Malekhoseinie SA, et al. Association between cyclosporine concentration and genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 during the early stage after renal transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2006;4(1):416–9.
  55. Von Ahnen N, Richter M, Grupp C, Ringe B, Oellerich M, Armstrong VW. No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients. *Clin Chem*. 2001;47(6 D):1048–52.
  56. Mai I, Störmer E, Goldammer M, Johné A, Krüger H, Budde K, et al. MDR1 haplotypes do not affect the steady-state pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(10):1101–7.
  57. Chowbay B, Cumaraswamy S, Cheung YB, Zhou Q, Lee EJD. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics* [Internet]. 2003 Feb [cited 2020 Dec 1];13(2):89–95. Available from: <http://journals.lww.com/00008571-200302000-00005>
  58. Loh PT, Lou HX, Zhao Y, Chin YM, Vathsala A. Significant Impact of Gene Polymorphisms on Tacrolimus But Not Cyclosporine Dosing in Asian Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Dec 1];40(5):1690–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134508004284>
  59. Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, Wawrzyniak J, De Meyer M, Eddour DC, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* [Internet]. 2004 Mar [cited 2020 Dec 1];14(3):147–54. Available from: <http://journals.lww.com/00008571-200403000-00002>
  60. Mao JJ, Jiao Z, Yun HY, Zhao CY, Chen HC, Qiu XY, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models for cyclosporin in adult renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(1):153–71.
  61. Qiu XY, Jiao Z, Zhang M, Zhong LJ, Liang HQ, Ma CL, et al. Association of MDR1, CYP3A4\*18B, and CYP3A5\*3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 Nov 18 [cited 2020 Dec 1];64(11):1069–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-008-0520-8>
  62. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1997 Sep [cited 2020 Dec 1];62(3):248–60. Available from: [http://doi.wiley.com/10.1016/S0009-9236\(97\)90027-8](http://doi.wiley.com/10.1016/S0009-9236(97)90027-8)
  63. Koziolék MJ, Riess R, Geiger H, Thévenod F, Hauser IA. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein in kidney allografts from cyclosporine A-treated patients. *Kidney Int*. 2001;60(1):156–66.
  64. Hesselink DA, Van Schaik RHN, Van Agteren M, De Fijter JW, Hartmann A, Zeier M, et al. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Dec 1];18(4):339–48. Available from: <http://journals.lww.com/01213011-200804000-00007>
  65. Wang Wei-lin, Jin Jing, Zheng Shu-sen, Wu Li-hua, Liang Ting-bo, Yu Song-feng and YS. Tacrolimus Dose Requirement in Relation to Donor and Recipient ABCB1 and CYP3A5 Gene Polymorphisms in Chinese Liver Transplant Patients. *Liver Transplant*. 2006;12:775–80.
  66. Allegri L, Baldan F, Vallone C, Tulissi P, Gropuzzo M, Canelles MF, et al. Tacrolimus

- Therapeutic Drug Monitoring in Stable Kidney Transplantation and Individuation of CYP3A5 Genotype. *Transplant Proc* [Internet]. 2019;51(9):2917–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.090>
67. 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*. 2019;59(3):309–25.
  68. Pallet N, Etienne I, Buchler M, Bailly E, Hurault de Ligny B, Choukroun G, et al. Long-Term Clinical Impact of Adaptation of Initial Tacrolimus Dosing to CYP3A5 Genotype. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2670–5.
  69. Anglicheau D, Thervet E, Etienne I, De Ligny BH, Le Meur Y, Touchard G, et al. CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms and cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 May [cited 2020 Dec 1];75(5):422–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2004.01.009>
  70. Hesselink DA, Van Gelder T, Van Schaik RHN, Balk AHMM, Van Der Heiden IP, Van Dam T, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in kidney and heart transplant recipients and the influence of ethnicity and genetic polymorphisms in the MDR-1, CYP3A4, and CYP3A5 genes. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Dec 1];76(6):545–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2004.08.022>
  71. Thervet E, Anglicheau D, King B, Schlageter MH, Cassinat B, Beaune P, et al. Impact of cytochrome P450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(8):1233–5.
  72. Haufroid V, De Meyer M, Wallemacq P, Mourad M. La pharmacogénétique comme aide précieuse au monitoring thérapeutique: L'expérience acquise aux cliniques universitaires saint-luc avec les médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale. *Louv Med*. 2015;134(7):373–8.
  73. Yee GC, Mills G, Schaffer R, Lennon TP, Kennedy MS, Deeg HJ. Renal cyclosporine clearance in marrow transplant recipients: Age-related variation. *J Clin Pharmacol*. 1986;26(8):658–61.
  74. Naik P, Madhavarapu M, Mayur P, Nayak KS, Sritharan V. Pharmacokinetics of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(3):151–5.
  75. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):374–84.
  76. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107–21.
  77. Velickovic R, Mikov M, Paunovic G, Djordjevic V, Stojanovic M, Cvetkovic T, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics of Tacrolimus and Their Clinical Significance in Kidney Transplant Recipients. 2011;23–31.
  78. Kuypers DRJ, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, et al. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: A prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):741–62.
  79. Antignac M, Hulot JS, Boleslawski E, Hannoun L, Touitou Y, Farinotti R, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in full liver transplant patients: Modelling of the post-operative clearance. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2020 Dec 1];61(5–6):409–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-005-0933-6>
  80. Zahir H, McCaughan C, Gleeson M, Nand RA, McLachlan AJ. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2004 Mar 14 [cited 2020 Dec 1];57(3):298–309. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.2003.02008.x>

81. Rosano TG. Effect of hematocrit on cyclosporine (cyclosporin A) in whole blood and plasma of renal-transplant patients. *Clin Chem*. 1985;31(3):410–2.
82. Zhou H, Gao Y, Cheng XL, Li ZD. Population pharmacokinetics of cyclosporine a based on NONMEM in chinese allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2012 Dec 25 [cited 2020 Dec 1];37(4):271–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13318-012-0087-8>
83. Brunet M, Torregrosa J V., Oppenheimer F, Corbella J. Therapeutic drug monitoring of Tacrolimus in kidney transplantation: 9- month follow-up. *Transplant Proc*. 1998;30(8):4068–9.
84. Yang CY, Chao PDL, Hou YC, Tsai SY, Wen KC, Hsiu SL. Marked decrease of cyclosporin bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(9):1572–8.
85. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther*. 2002;24(3):330–50.
86. Mégarbane B, Kontar L. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. *Reanimation*. 2006;15(4):303–9.
87. Christiaans M, Van Duijnhoven E, Beysens T, Undre N, Schäfer A, Van Hooff J. Effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus and changes in pharmacokinetics at different times posttransplant in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 1998;30(4):1271–3.
88. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2020 Dec 2];23(5):465–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270929503000901>
89. Curtis JJ. Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2002 Oct [cited 2020 Dec 2];4(5):377–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-002-0067-5>
90. Li Z, Sun F, Zhang Y, Chen H, He N, Chen H, et al. Tacrolimus induces insulin resistance and increases the glucose absorption in the jejunum: A potential mechanism of the diabetogenic effects. Pietropaolo M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Dec 2];10(11):e0143405. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0143405>
91. Triñanes J, Rodriguez-Rodriguez AE, Brito-Casillas Y, Wagner A, De Vries APJ, Cuesto G, et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic  $\beta$  Cells. *Am J Transplant* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Dec 2];17(11):2829–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.14323>
92. Chakkerla HA, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus [Internet]. Vol. 101, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2020 Dec 2]. p. 114–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.546>
93. Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Dec 2];162(1):136–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2010.01018.x>
94. Rao SR, Sundararajan S, Subbarayan R, Murugan Girija D. Cyclosporine-A induces endoplasmic reticulum stress and influences pro-apoptotic factors in human gingival fibroblasts. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Dec 2];429(1–2):179–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-017-2945-9>
95. Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: More than an antibiotic. *J Periodontal Res*. 2012;47(2):137–48.
96. Sen A, Callisen H, Libricz S, Patel B. Complications of Solid Organ Transplantation: Cardiovascular, Neurologic, Renal, and Gastrointestinal. *Crit Care Clin* [Internet]. 2019;35(1):169–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.08.011>

97. Cengiz N, Adibelli Z, Yakupoğlu YK, Türker H. Neurological complications after renal transplantation: A retrospective clinical study. *Noropsikiyatri Ars.* 2015;52(4):331–5.
98. Hailong Jin, Congran Li, Qing Yuan, Liang Xu, Zhouli Li, Ming Cai BS. Clinical characteristics of neurological complications after renal transplantation. 2017;28(9):3903–6.
99. Kockx M, Glaros E, Leung B, Ng TW, Berbée JFP, Deswaerte V, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and Low-Density Lipoprotein Receptor-Independent Mechanisms of Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Dec 2];36(7):1338–49. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/ATVBAHA.115.307030/-/DC1>.
100. Suk HY, Zhou C, Yang TTC, Zhu H, Yu RYL, Olabisi O, et al. Ablation of calcineurin A $\beta$  reveals hyperlipidemia and signaling cross-talks with phosphodiesterases. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2020 Dec 2];288(5):3477–88. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M112.419150>
101. Fuhrmann A, Lopes P, Sereno J, Pedro J, Espinoza DO, Pereira MJ, et al. Molecular mechanisms underlying the effects of cyclosporin A and sirolimus on glucose and lipid metabolism in liver, skeletal muscle and adipose tissue in an in vivo rat model. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014;88(2):216–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.020>
102. Clarke H, Ryan MP. Cyclosporine A-induced alterations in magnesium homeostasis in the rat. *Life Sci.* 1999;64(15):1295–306.
103. Lea JP, Sands JM, McMahon SJ, Tumlin JA. Evidence that the inhibition of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity by FK506 involves calcineurin. *Kidney Int* [Internet]. 1994;46(3):647–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1994.317>
104. Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation: A challenging clinical problem. *Drugs.* 2005;65(18):2593–611.
105. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, et al. Pregnancy outcomes after kidney graft in Italy: are the changes over time the result of different therapies or of different policies? A nationwide survey (1978-2013). *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 2];31:1957–65. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/31/11/1957/2469285>
106. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Pietrzak B, Paczek L, Szpotanska-Sikorska M, Schreiber-Zamora J, et al. Low transfer of tacrolimus and its metabolites into colostrum of graft recipient mothers. *Nutrients* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Dec 2];10(3):267. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/267>
107. Thiagarajan K, Arakali SR, Mealey KJ, Cardonick EH, Gaughan WJ, Davison JM, et al. Safety considerations: Breastfeeding after transplant. *Prog Transplant.* 2013;23(2):137–46.
108. Davani S. abc Suivi thérapeutique pharmacologique. 2003;251–7.
109. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Häberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: Pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation.* 1997;64(1):36–42.
110. Wong SHY. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta.* 2001;313(1–2):241–53.
111. Pascual J. Everolimus in clinical practice - Renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jul;21(SUPPL. 3):iii18–23.
112. Yu ZC, Zhou PJ, Wang XH, Francoise B, Xu D, Zhang WX, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in Chinese adult renal transplant recipients. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(11):1566–79.
113. Casavant MJ. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Vol. 288, JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2002. 2052–2052 p.

114. Aurélie Prémaud. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du mycophenolate mofetil dans le traitement anti-rejet de greffe [Internet]. 2004 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://docplayer.fr/8781618-Pharmacocinetique-et-suivi-therapeutique-pharmacologique-du-mycophenolate-mofetil-dans-le-traitement-anti-rejet-de-greffe.html>
115. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Mark S, R Connell M A Kamm J K Ritchie J E Lennard-Jones LW. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* [Internet]. 1993 [cited 2020 Dec 3];34:1081–5. Available from: <http://gut.bmj.com/>
116. Ohmann EL, Burckart GJ, Brooks MM, Chen Y, Pravica V, Girnita DM, et al. Genetic polymorphisms influence mycophenolate mofetil-related adverse events in pediatric heart transplant patients. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2010;29(5):509–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2009.11.602>
117. Varnell CD, Fukuda T, Kirby CL, Martin LJ, Warshaw BL, Patel HP, et al. Mycophenolate mofetil-related leukopenia in children and young adults following kidney transplantation: Influence of genes and drugs. *Pediatr Transplant*. 2017;21(7):1–9.
118. Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int*. 2004;17(10):609–16.
119. Siramolpiwat S, Sakonlaya D. Clinical and histologic features of Azathioprine-induced hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017;52(8):876–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2017.1311936>
120. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1305–8.
121. Maes B, Oellerich M, Ceuppens JL, Armstrong VW, Evenepoel P, Kuypers D, et al. A new acute inflammatory syndrome related to the introduction of mycophenolate mofetil in patients with Wegener’s granulomatosis.
122. Moreso F, Serón D, Morales JM, Cruzado JM, Gil-Vernet S, Pérez JL, et al. Incidence of leukopenia and cytomegalovirus disease in kidney transplants treated with mycophenolate mofetil combined with low cyclosporine and steroid doses. *Clin Transplant* [Internet]. 1998 Jun [cited 2020 Dec 3];12(3):198–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9642510>
123. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation*. 2013;95(12):1498–505.
124. Elli A, Aroldi A, Montagnino G, Tarantino A, Ponticelli C. Mycophenolate mofetil and cough [5] [Internet]. Vol. 66, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 1998 [cited 2020 Dec 3]. p. 409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9721817/>
125. Volgger B, Marth C, Zeimet A, Müller-Holzner E, Ruth N, Dapunt O. Fulminant course of a microinvasive vulvar carcinoma in an immunosuppressed woman. *Gynecol Oncol*. 1997;65(1):177–9.
126. Weaver JL. Establishing the Carcinogenic Risk of Immunomodulatory Drugs. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2012 Feb 21 [cited 2020 Dec 3];40(2):267–71. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0192623311427711>
127. Résumé des caractéristiques du produit - SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63226984&typedoc=R#RcpP>
128. Le Jeune C. Pharmacologie des glucocorticoïdes. *Press Medicale* [Internet]. 2012;41(4):370–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.007>

129. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):61–98.
130. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* [Internet]. 2011;60(11):1500–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.06.012>
131. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: A meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324–32.
132. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, Smith MD, Ahern MJ, Stranks SN. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: A cross-sectional study. *Rheumatol (United Kingdom)* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2020 Dec 3];51(6):1112–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kes003>
133. Coelho MCA, Santos CV, Neto LV, Gadelha MR. Adverse effects of glucocorticoids: Coagulopathy. In: *European Journal of Endocrinology* [Internet]. BioScientifica Ltd.; 2015 [cited 2020 Dec 3]. p. M11–21. Available from: <https://aje.bioscientifica.com/view/journals/eje/173/4/M11.xml>
134. Mantero F, Boscaro M. Glucocorticoid-dependent hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992;43(5):409–13.
135. Sato A, Funder JW, Okubo M, Kubota E, Saruta T. Glucocorticoid-induced Hypertension in the elderly. *Internist*. 1995;8(12):823–8.
136. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and Vascular Reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;2(1):1–12.
137. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of Infectious Complications in Patients Taking Glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11(6):954–63.
138. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;76(2):191–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1240>
139. Baruch Frenkel , Wendy White and JT. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Vol. 380, *The New England journal of medicine*. 2019. 179–215 p.
140. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med*. 1994;236(6):619–32.
141. Khaleeli AA, Edwards RHT, Gohil K, McPhail G, Rennie MJ, Round J, et al. Corticosteroid Myopathy: a Clinical and Pathological Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(2):155–66.
142. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2011;78(1):41–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.025>
143. Carli L, Tani C, Querci F, Della Rossa A, Vagnani S, Baldini C, et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1071–3.
144. Zhai J-L, Ge N, Zhen Y, Zhao Q, Liu C. Corticosteroids Significantly Increase Serum Cystatin C Concentration without Affecting Renal Function in Symptomatic Heart Failure. *Clin Lab*. 2016;62(1–2):203–7.
145. Dantal J. Utilisation des anticorps monoclonaux en transplantation d'organe. *Médecine thérapeutique*. 2001 Sep 11;7(6):426–32.
146. Gendoo PFZ, Guiserix CC wet J. Interaction between Cyclosporin and Chloroquine. *Nephron*. 1993;65:333.
147. Nampooiy RN, Nessim J, Gupta RK. Drug Interaction of Chloroquine with

- Ciclosporin. 1992;108–9.
148. Tan HW, Ch'ng SL. Drug interaction between cyclosporine A and quinine in a renal transplant patient with malaria. *Singapore Med J* [Internet]. 1991;32(3):189–190. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1876897>
  149. Paterson DL, Singh N. Interactions Between Tacrolimus and Antimicrobial Agents. 1997;1430–40.
  150. Serkova N, Christians U. Transplantation: toxicokinetics and mechanisms of toxicity of cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 Nov;4(11):1287–96.
  151. Trofe-Clark J, Lemonovich TL. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(SUPPL.4):318–26.
  152. Jullien V, Clinique P, Pharmacologie C, Cochin--Saint C, De S--V, Vincent De Paul P. Pharmacologie des Antiviraux et principales interactions.
  153. Gaïes E, Salouage I, Sahnoun R, Trabelsi S, Jebabli N, Lakhal M, et al. Interaction médicamenteuse entre des antifongiques azolés et le tacrolimus chez quatre greffés rénaux. *J Mycol Med*. 2011;21(1):46–50.
  154. Billaud EM. Interactions métaboliques des antifongiques azolés. *J Mycol Med*. 2007;17(3):168–76.
  155. Profile SEE. Editorial: By Chantal le Guellec and Daniele Bentué-Ferrer, STP group of the SFPT. *Thérapie*. 2010;65(1):13–5.
  156. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2020 Dec 1]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235253.htm>
  157. LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CICLOSPORINE.
  158. Vernardet S, Bleyzac N, Belkacem A, Janoly A, Galambrun C, Aulagner G. Étude de l'interaction médicamenteuse ciclosporine et corticoïde à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population. *J Pharm Clin*. 2004 Oct 1;23(4):235–40.
  159. Atténués VV, Enzymatiques AI. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;
  160. Nowack R, Nowak B. Herbal teas interfere with cyclosporin levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2554–6.
  161. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci*. 2002;71:1579–89.
  162. Anglicheau D, Flamant M, Heïè Ne Schlageter M, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 2003 [cited 2020 Dec 3];18:2409–14. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/18/11/2409/1845762>
  163. Saad Mahmoud Ahmed, Banner, Nicholas R SWD. Low Cyclosporin-A level due to Saint-John's-Wort in heart-transplant patients. *J Hear Lung Transplant*. 2001;20(7):795.
  164. Izzo AA. Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Mar;42(3):139–48.
  165. Izawa A, Sayegh MH, Chandraker A. The antagonism of calcineurin inhibitors and costimulatory blockers: Fact or fiction? *Transplant Proc*. 2004;36(2 SUPPL.):S570–3.
  166. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les principales interactions médicamenteuses pharmacodynamiques. *Actual Pharm* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Dec 2];55(554):17–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370015300409>
  167. Burger, Cathy I.1; Clase, Catherine M.2; Gangji AS. Case Report: Drug Interaction Between Tacrolimus and Amiodarone With QT Prolongation Both. *Transplantation*. 2010;89(9):1164–6.
  168. Lemaitre F, Solas C, Grégoire M, Lagarce L, Elens L, Polard E, et al. Potential drug–drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. Vol. 34, *Fundamental and Clinical Pharmacology*.

2020. 530–547 p.
169. Jennifer C.E.Lane MRCS\*1, James Weaver MSc\*2, Kristin Kostka MPH3 , Talita Duarte-Salles PhD4, Maria Tereza F. Abrahao PhD5, Heba Alghoul MD6, Osaid Alser MD7, Thamir M Alshammari PhD8, Patricia Biedermann MSc9 EBMs. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide- spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. 2020;1–29.
  170. Lee JH, Chung WB, Kang JH, Kim HW, Kim JJ, Kim JH, et al. A case of chloroquine-induced cardiomyopathy that presented as sick sinus syndrome. *Korean Circ J*. 2010;40(11):604–8.
  171. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardiol*. 2008;127(2):80–2.
  172. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0130632.htm>
  173. Aggarwal G, Henry BM, Aggarwal S, Bangalore S. Cardiovascular Safety of Potential Drugs for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020;128:147–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.054>
  174. Åsberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: Implications for organ transplant recipients. *Drugs*. 2003;63(4):367–78.
  175. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients [Internet]. Vol. 163, *Archives of Internal Medicine*. 2003 [cited 2020 Dec 2]. p. 553–64. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.163.5.553>
  176. Siddiqi N, Marfo K. Clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and phenobarbital: The price we pay. *J Pharm Pract*. 2010;23(6):585–9.
  177. Bourgoin H, Paintaud G, Büchler M, Lebranchu Y, Autret-Leca E, Mentré F, et al. Bayesian estimation of cyclosporin exposure for routine therapeutic drug monitoring in kidney transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(1):18–27.
  178. Bennani Rtel M, Ternant D, Büchler M, El Hassouni M, Khabbal Y, Achour S, et al. Food and lipid intake alters the pharmacokinetics of cyclosporine in kidney transplants. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020;1–9.
  179. Delgoda R, Westlake ACG. Herbal interactions involving cytochrome P450 enzymes: A mini review. *Toxicol Rev*. 2004;23(4):239–49.
  180. Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):587–95.
  181. Watson I, Potter J, Yatscoff R, Fraser A, Himberg JJ WM. Editorial. *Ther Drug Monit*. 1997;19(2):125.
  182. Basalingappa S, Sharma A, Amarnath S. Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring [Internet]. Vol. 15, Available online on [www.ijcpr.com](http://www.ijcpr.com) International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research. 2014 [cited 2020 Dec 3]. Available from: [www.ijcpr.com](http://www.ijcpr.com)
  183. Buchthal F, Svensmark O, Schiller PJ. Clinical and Electroencephalographic Correlations with Serum Levels of Diphenylhydantoin. *AMA Arch Neurol*. 1960;2(6):624–30.
  184. Baastrup PC, Mogens S. Lithium As a Prophylactic Agent: Its Effect Against Recurrent Depressions and Manic-Depressive Psychosis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1967 Feb 1 [cited 2020 Dec 3];16(2):162–72. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1967.01730200030005>
  185. Aouidate H. Le dosage des médicaments pour suivi thérapeutique : l ’ expérience du service de Pharmaco-Toxicologie du CHU Mohammed VI. 2018.
  186. Marquet P. Vingt ans de suivi thérapeutique pharmacologique! *La Lett du Pharmacol*. 2007;21(1–2):41–4.

187. Aurélie Prémaud. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du mycophenolate mofetil dans le traitement anti-rejet de greffe. 2004.
188. Seger C, Shipkova M, Christians U, Billaud EM, Wang P, Holt DW, et al. Assuring the proper analytical performance of measurement procedures for immunosuppressive drug concentrations in clinical practice: Recommendations of the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology immunosuppressive . *Ther Drug Monit.* 2016;38(2):170–89.
189. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique : pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier; 2004.
190. Cindy Canivet. Apport du suivi pharmacodynamique des immunosuppresseurs en transplantation d'organes. Sciences-New York. 2009.
191. Gaies E, Ben M, Charfi R, Salouage I, Jebabli N, Eljebari H, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine par la mesure de l'aire sous la courbe dans le syndrome néphrotique. *Tunisie Medicale.* 2016;97(02).
192. Nicolas Ansermot. Suivi thérapeutique de la ciclosporine : approche analytique et pharmacogénétique [Internet]. 2007. Available from: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:M4-X-NPsKfwJ:scholar.google.com/&hl=fr&as\\_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:M4-X-NPsKfwJ:scholar.google.com/&hl=fr&as_sdt=0,5)
193. Dumont RJ, Ensom MHH. Methods for clinical monitoring of cyclosporin in transplant patients. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(5):427–47.
194. Yahiaoui N. Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois post-greffe : étude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales 2010 et 2011 au CHU de Grenoble. 2013; Available from: <http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>
195. Jorgensen K, Povlsen J, Madsen S, Madsen M, Hansen H, Pedersen A, et al. C<sub>2</sub> (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(8):1487–90.
196. Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):660–6.
197. Lemaitre F. Optimisation des thérapeutiques immunosuppressives par m' To cite this version : EA 4123 « Barrières physiologiques et réponses thérapeutiques » DISCIPLINE : Pharmacologie expérimentale et clinique par Optimisation des thérapeutiques immunosuppressive. 2015;
198. Abbara C. Modélisation appliquée à la pharmacocinétique de molécules médicamenteuses indiquées en prévention ou en traitement d' atteintes neurologiques chez l' homme Chadi Abbara To cite this version : HAL Id : tel-00460440. 2010;
199. Yoann.pointreau. Etude des sources de variabilité de l'efficacité et des effets indésirables du cetuximab chez les patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 4]. Available from: [http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2015/yoann.pointreau\\_4185.pdf](http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2015/yoann.pointreau_4185.pdf)
200. Azzopardi N. Apport de la modélisation pharmacocinétique à l' étude de la variabilité de réponse aux anticorps monoclonaux antitumoraux : Application au cetuximab. 2011.
201. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977;5(5):445–79.
202. Monjanel H. Influence du volume tumoral métabolique sur les paramètres pharmacocinétiques du rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens - OpenGrey [Internet]. 2012 [cited 2020 Dec 4]. Available from: <http://www.opengrey.eu/item/display/10068/884425>
203. Petitcollin A. Pharmacocinétique et relation exposition-réponse du trastuzumab et du bevacizumab dans le cancer du sein HER2+ au stade précoce. 2015.
204. Johnston A, Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Br J*

- Clin Pharmacol. 1999;47(4):339–50.
205. Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RHN. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: One step closer toward individualized immunosuppression? *Pharmacogenomics*. 2005;6(4):323–37.
  206. Koziolok M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci [Internet]*. 2019;134(April):31–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>
  207. Kaptureczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplant Proc*. 2004;36(2 SUPPL.):S25–32.
  208. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Buren D, Wombolt D, Pollak R, et al. Reduced inter- and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation*. 1995 Feb;59(4):505–11.
  209. Santos P, Lourenço R, Camilo ME, Oliveira AG, Figueira I, Pereira ME, et al. Parenteral nutrition and cyclosporine: Do lipids make a difference? A prospective randomized crossover trial. *Clin Nutr*. 2001;20(1):31–6.
  210. Honcharik N. The effect of food on cyclosporine absorption. *Clin Biochem*. 1991;24(1):89–92.
  211. Lindholm A, Henricsson S, Dahlqvist R. The effect of food and bile acid administration on the relative bioavailability of cyclosporin. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29(5):541–8.
  212. Tan KKC, Trull AK, Uttridge JA, Metcalfe S, Heyes CS, Facey S, et al. Effect of dietary fat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cyclosporine in kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(4):425–33.
  213. Gupta SK, Manfro RC, Tomlanovich SJ, Gambertoglio JG, Garovoy MR, Benet LZ. Effect of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(7):643–53.
  214. Ptachcinski, R. J., Venkataramanan, R. A. M. A. N., Rosenthal, J. T., Burckart, G. J., Taylor, R. J., & Hakala TR. The effect of food on cyclosporine absorption. *Transplantation*. 1985;40(2):174–6.
  215. Gäckler A, Dolff S, Rohn H, Korth J, Wilde B, Eisenberger U, et al. Randomized, open-label, comparative phase IV study on the bioavailability of Cyclosporin Pro (Teva) versus Sandimmun® Optoral (Novartis) under fasting versus fed conditions in patients with stable renal transplants. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–11.
  216. Kollipara S, Gandhi RK. Pharmacokinetic aspects and in vitro–in vivo correlation potential for lipid-based formulations. *Acta Pharm Sin B [Internet]*. 2014;4(5):333–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2014.09.001>
  217. Lee Chao PD, Hsiu SL, Hou YC. Flavonoids in herbs: Biological fates and potential interactions with xenobiotics. *J Food Drug Anal*. 2002;10(4):219–28.
  218. Hsiu SL, Hou YC, Wang YH, Tsao CW, Su SF, Chao PDL. Quercetin significantly decreased cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats. *Life Sci*. 2002;72(3):227–35.
  219. Lekhdar L. Interactions médicament/aliment : bases scientifiques et conseils pratiques. 2012.
  220. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: Report of the european consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):139–52.
  221. Sasano M, Kimura S, Maeda I, Hidaka Y. Analytical performance evaluation of the Elecsys® Cyclosporine and Elecsys® Tacrolimus assays on the cobas e411 analyzer. *Pract Lab Med [Internet]*. 2017;8(January):10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plabm.2017.03.001>
  222. Charfi R, Jebari H El, Gaïes E, Charfi O, Jebabli N, Thouraya R, et al. Étude

- Comparative De Deux Techniques De Dosage De La Ciclosporine. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;73(6):717–22.
223. Bazin C, Guinedor A, Barau C, Gozalo C, Grimbert P, Duvoux C, et al. Evaluation of the Architect® tacrolimus assay in kidney, liver, and heart transplant recipients. *J Pharm Biomed Anal [Internet]*. 2010;53(4):997–1002. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2010.06.022>
224. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. 'Sandwich'-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem*. 1988;34(2):261–4.
225. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, Krouver JS, Meier K. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline. *Approv Guidel*. 2004 Jan 1;24:1–39.
226. Monchaud C, De Winter BC, Knoop C, Estenne M, Reynaud-Gaubert M, Pison C, et al. Population pharmacokinetic modelling and design of a bayesian estimator for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in lung transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(3):175–86.
227. Fruit D, Rousseau A, Amrein C, Rollé F, Kamar N, Sebbag L, et al. Ciclosporin population pharmacokinetics and bayesian estimation in thoracic transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(4):277–88.
228. Debord J, Risco E, Harel M, Le Meur Y, Büchler M, Lachâtre G, et al. Application of a gamma model of absorption to oral cyclosporin. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(5):375–82.
229. Htun YY, Swe HK. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus in Myanmar kidney transplant patients. *Transplant Reports [Internet]*. 2019;4(3):100031. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tpr.2019.100031>
230. Hesselink DA, Van Schaik RHN, Van Der Heiden IP, Van Der Werf M, Smak Gregoor PJH, Lindemans J, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(3):245–54.
231. Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P, et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9156–73.
232. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs*. 2020;44(2):140–52.
233. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004;78(8):1182–7.
234. Luisa A, Piedras R, Ruiz AB, Noriega IF. SM Gr up Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressive agents. 2017;
235. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery-Pharmacokinetic variability. *Adv Drug Deliv Rev [Internet]*. 2012;64(10):896–910. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2011.10.003>
236. Klupp J, Holt DW, Van Gelder T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring can improve outcome in solid organ transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2002;9(2–4):211–4.
237. Ben Fredj N, Chaabane A, Chadly Z, Hammouda M, Aloui S, Boughattas NA, et al. Tacrolimus therapeutic drug monitoring in Tunisian renal transplant recipients: Effect of post-transplantation period. *Transpl Immunol [Internet]*. 2013;28(4):198–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trim.2013.04.003>
238. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Cyclosporine (Neoral®): prescribing information. 2015;
239. Meriame Bennani Rtel, David Ternant, Matthias Büchler, Mohammed El Hassouni, Youssef Khabbal, Sanae Achour TS. Fo r R iew On Fo r R ly On. *FCP*. 2020;

240. Perucca E, Wiebe S. Not all that glitters is gold : A guide to the critical interpretation of drug trials in epilepsy. 2016;1(1):1–13.
241. Rodr L, Mart L, Orozco-bustos D, Reyes-esparza J, Torres E, Burchiel W. Potential Risks Resulting from Fruit / Vegetable – Drug Interactions : Effects on Drug-Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. *J Food Sci.* 2011;76(4).
242. Fujita K. Food-drug interactions via human cytochrome P450 3A(CYP3A). *Drug Metab Pers Ther.* 2004;20(4):195–218.
243. Tsunoda SM, Harris RZ, Christians U, Velez RL, Freeman RB, Benet LZ, et al. Red wine decreases cyclosporine bioavailability. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(5):462–7.
244. Chi-Yuan Wu and Leslie Z. Benet. Predicting Drug Disposition via Application of BCS : Transport / Absorption / Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharm Res.* 2005;22(1).
245. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System U.S. Food Drug Adm [Internet]. 2000; Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
246. Hashizume H, Ito T, Yagi H, Takigawa M, Kageyama H, Furukawa F, et al. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2007;34(7):430–4.
247. Umezawa Y, Mabuchi T, Ozawa A. Preprandial vs. postprandial pharmacokinetics of cyclosporine in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007;46(8):880–2.
248. Akhlaghi F, Trull AK. Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(9):615–37.
249. Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. *Ther Drug Monit* [Internet]. 1991;13(6):465–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1771643>
250. Knops N, Levtchenko E, Heuvel B Van Den, Kuypers D. From gut to kidney : Transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation. *Int J Pharm* [Internet]. 2013;452(1–2):14–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.05.033>
251. Gupta, S.K., Benet LZ. High-Fat Meals Increase the Clearance of Cyclosporine. *Pharm Res.* 1990;7:46–8.
252. Fahr A. Cyclosporin Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24(6):472–95.
253. Pritchard DI. Sourcing a chemical succession for cyclosporin from parasites and human pathogens. *Drug Discov Today.* 2005;10(10):688–91.
254. Hiroshi Hatanaka, Tohru Kino, Susumu Miyata, Noriaki Inamura, Akio Kuroda, Toshio Goto HT and MO. FR-900520 and FR-900523, novel immunosuppressants isolated from a *Streptomyces*. II. Fermentation, isolation and physico-chemical and biological characteristics. 1988;
255. Saas, Philippe; Tiberghien P. Dendritic cells: To where do they lead? *Transplantation.* 2002;73(1):12–5.
256. Morelle J, Devresse A, Demoulin N, Gillion V, Goffin E, Kanaan N, et al. COVID-19 , rein et maladies rénales.

## Annexes

The screenshot shows the Hosix software interface. On the left is a navigation menu with options like 'Confirmação', 'Informe Confirmação', 'Histórico Diagnóstico', 'Alergias / Alergia', 'Dados Administrativos', and 'Histórico de Vacinas'. The main window displays a 'Gravidade Confirmação' form with fields for patient details (Name, Surname, Age, Sex, Birth Date, Telephone, Address), test parameters (Time, Area, Start/End Dates, Start/End Times, Start/End Locations), and checkboxes for 'Indicações', 'Cuidado', 'Dúvida', 'Confirmada', 'Não Confirmada', 'Resposta', 'Não Resposta', and 'Dequeto'.

The card is from the 'MINISTÈRE DE LA SANTE CENTRE HOSPITALIER HASSAN II - FES'. It contains the following information:

- Identifiant Patient: 215501
- ID et Nom de Patient: [Redacted]
- Type de couverture: CNSS
- Sexe et date de naissance: M, 01/01/1974
- Origine: EXTERNE
- Service Demandeur: LABHJ
- Consultation: 05/02/2020 09:52:00
- Date de réception des résultats 1: [Redacted]
- Date de réception des résultats 2: [Redacted]
- Renseignement Clinique: TR ETUDE TACRO
- RDV N°: [Redacted]
- Code: SE190
- Examens: TACROLIMUS T0

Annexe 1 : Informations cliniques renseignées grâce au logiciel « Hosix »



**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES  
LE CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II  
FES  
COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES**

Fès, le 07/02/2019

A

**Monsieur le Professeur SQALLI HOUSSAINI Tarik**  
Service de Néphrologie  
CHU HASSAN II de Fès

**AVIS DU COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES**

**Partie I : Titre et référence du protocole**

Le comité a été saisi le mois de **Juillet 2018**

Une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé: "**Suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs et pharmacocinétique de la ciclosporine et du tacrolimus**", classé sous le **N° 27/18**.

Dont le promoteur est : Service de Néphrologie.

Adresse : CHU HASSAN II de Fès.

**Partie II : Documents**

Le comité a examiné les documents relatifs à ce projet en séance :

- |  |   |
|--|---|
| - Protocole de recherche                             | ✓ |
| - Formulaire de consentement en arabe et en français | ✓ |
| - Curriculum vitae de l'investigateur de l'étude     | ✓ |
| - Fiche d'information en arabe et français           | ✓ |
| - Fiche de recueil des données                       | ✓ |

**Partie III : Investigateur impliqué dans l'essai**

**-Pr. SQALLI Tarik:** Service de Néphrologie, CHU HASSAN II de Fès.

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès  
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

**Partie IV : Délibération**

Le comité a, par la suite, délibéré le **07/02/2019**

Ont participé à la délibération :

▪ Nom : HIDA	Prénom : Moustapha	Titre : Pédiatre
▪ Nom : BELAHSEN	Prénom : Med Faouzi	Titre : Neurologue
▪ Nom : EL RHAZI	Prénom : Karima	Titre : Epidémiologiste
▪ Nom : BENNANI	Prénom : Bahia	Titre : Biologiste
▪ Nom : ACHOUR	Prénom : Sanae	Titre : Toxicologue
▪ Nom : TOUGHRAI	Prénom : Imane	Titre : Chirurgienne

A l'unanimité des membres présents, le comité a adopté la délibération suivante :

**Avis Favorable.**

**Partie V : Référence du comité**

*Le comité suit une procédure de qualité pour son fonctionnement, et se base pour ses délibérations sur la déclaration d'Helsinki version 2008, la dernière version du texte de l'ICH concernant les bonnes pratiques cliniques, la directive Européenne (réf : 2001/20/CE), la décision du ministre de la santé N°02/DRC/00 du 03/12/2012, relative aux Recherches Biomédicales.*

**Le Président du Comité d'Ethique  
Pr. HIDA Moustapha**



Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès  
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

2/2

**Annexe 2 : Accord du comité d'éthique**

## Fiche d'information pour l'étude : "Suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs et étude pharmacocinétique de la ciclosporine et du tacrolimus"

Madame, Monsieur,  
 Nous vous proposons de participer à cette étude présentée ci dessous. Avant de vous décider, il est important que vous compreniez pourquoi cette étude sera réalisée, ce que l'étude implique, les bénéfices et les risques possibles. Prenez votre temps pour lire attentivement cette note d'information destinée à répondre aux questions que vous pourriez vous poser au sujet de cette étude. Vous pouvez également vous adresser à votre investigateur qui vous a proposé cette étude et lui poser toutes les questions que vous souhaitez.

### 1. L'OBJECTIF DE L'ETUDE

Cette étude a pour objectif de mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique efficace pour la classe des immunosuppresseurs en maîtrisant toutes les étapes pré-analytiques, analytiques et post analytiques dans le but d'optimiser les posologies prescrites chez le patient, d'améliorer l'efficacité et de prévenir la toxicité chez le transplanté rénal

### 2. BENEFICE(S) ATTENDUS

Les participants bénéficieront :

D'une adaptation posologique personnalisée et individuelle qui répond à leurs caractéristiques pharmacocinétiques et qui prend en considération leurs données physiopathologiques

Cette étude permettra de choisir le bon moment de prélèvement qui reflétera le mieux la concentration du médicament dans le sang et ce en fonction du profil pharmacocinétique de chaque patient

Préserver la greffe chez le transplanté rénal et éviter les risques de rejet par surdosage ou sous dosage en médicament.

Eviter les effets secondaires liés à une concentration sanguine élevée du médicament

### 3. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Le dosage du taux résiduel C0 est fait en routine ; le dosage de C2 et autres dosages (concentration de la ciclosporine xmin après la prise du médicament) sera fait spécifiquement pour cette étude.

CICLOSPORINE	
Durée de l'étude prévue	2 mois
Nombre de participants	15 participants
Lieu de recrutement	Service de Néphrologie CHU HASSAN II Fès
Type des prélèvements	5 ml sur un tube EDTA K2 pour le dosage du taux résiduel C0 5 ml sur un tube EDTA K2 pour le dosage de la ciclosporine respectivement à C30 min, C1h, C2h, C3h, C4h
Lieu des examens	laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHU Hassan II Fès

**4. RISQUES POTENTIELS**

Le risque potentiel est lié à l'éventuel malaise dû à la réaction vasovagale suite au prélèvement sanguin.

**5. FRAIS MEDICAUX**

Votre collaboration à ce protocole de recherche biomédicale n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

**6. REMUNERATION**

Vous ne serez pas rémunérés par votre participation à cette étude.

**7. VOS DROITS**

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude qui vous est proposée.

En cas d'acceptation, vous êtes libre de changer d'avis en cours d'étude et d'arrêter à tout moment votre participation.

**8. VIE PRIVEE ET CONFIDENTIALITE DES INFORMATIONS**

Conformément à la loi 09\_08 relative à la protection des données à caractères personnel. Toutes les informations vous concernant seront conservées de façon anonyme et confidentielle grâce à un code qui vous sera attribué et ne permettant pas de vous identifier. Le traitement informatique n'est pas nominatif. La transmission des informations concernant le participant pour l'expertise ou pour la publication scientifique sera elle aussi anonyme.

Le respect de la vie privée des personnes interrogées est garanti. Chaque participant sera invité dans un endroit privé pour l'examen médical et la prise du sang.

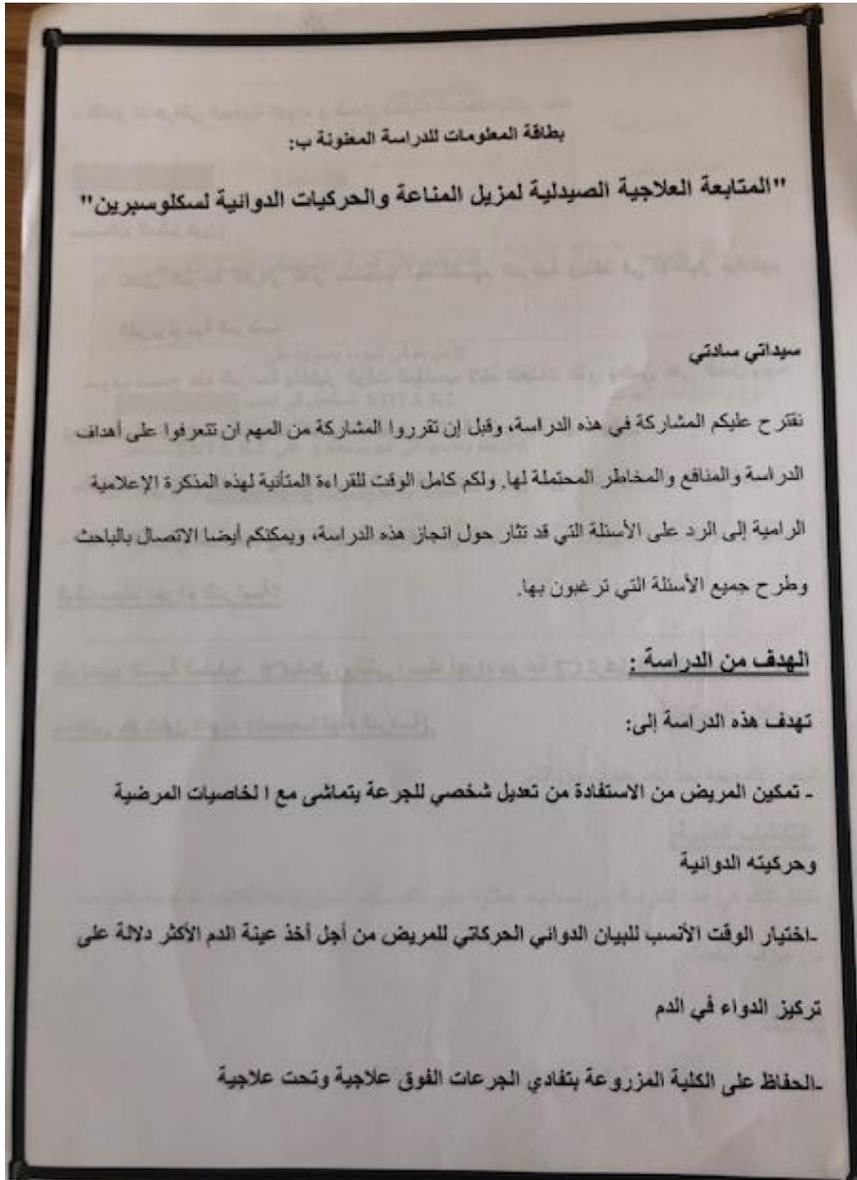
**9. VOUS POURREZ ETRE INFORME DES RESULTATS**

Vous serez informé des résultats si vous le souhaitez

Numéro de dossier (Code) : .....

Numéro téléphone : .....

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette fiche d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint. Cette signature ne dégage en rien les investigateurs de leurs responsabilités ; elle atteste simplement que vous avez été informé de cette étude et que vous y participez librement.



- تفادي للأعراض الجانبية للدواء و ضمان فعاليته المتعلقة بالجرعات

#### الفوائد المتوقعة:

سيستفيد المشاركون:

- تعديل الجرعة الفردي الذي يستجيب لخصائصهم الدوائية ويأخذ في الاعتبار بياناتهم

الفيزيولوجية المرضية

سوف تسمح هذه الدراسة باختيار الوقت المناسب لأخذ العينات الذي يعكس على أفضل وجه

تركيز الدواء في الدم وهذا وفقا للملف الشخصي و للحالة الدوائية لكل مريض.

-الحفاظ على الكلية المزروعة وتجنب خطر الرفض عن طريق الجرعات الزائدة أو تحت الجرعة

- تجنب الآثار الجانبية لمستويات الأدوية المرتفعة في الدم.

كيف سيتم إجراء الدراسة؟

يتم تحديد النسبة المئوية C0 بشكل روتيني ، سيتم إجراء جرعة C2 تركيز السيكلوسبورين 2H

ساعتين بعد تناول الدواء (خصيصا لهذه الدراسة).

سيكلوسبورين	
شهران	مدة الدراسة
18 متطوع	عدد المشاركين
قسم طب الكلى المركز الاستشفائي الحسن الثاني فاس	مكان الدراسة
5 مل دم في أنبوب يحتوي على EDTA K2 تستعمل في تحديد المعدل العائلي C0 و بعد نصف ساعة ، ساعة 5مل يتم وضعها في أنبوب يحتوي على EDTA K2 تستعمل لتحديد ciclosporin بعد ساعتين C2 ، 3 ساعات و 4 ساعات	نوع ومكان أخذ العينات
المختبر الطبي التابع للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس	مكان إجراء التحاليل المخبرية

**المخاطر المحتملة:**  
شعور بالدوخة بعد اخذ عينات من الدم.

**التكاليف الطبية:**  
مشاركتم في هذه الدراسة هي مجانية، علاوة على ذلك سيتم تحمل كافة التكاليف المتعلقة بالدراسة من طرف الباحث.

**مكافأة:**  
مشاركتم في هذه الدراسة لا تمنحكم أي تعويض أو مكافأة.

Page 3 / 4

**حقوقكم:**

مشاركتم في هذا البحث حرة وطوعية تماما، فانت حر في قبول أو رفض المشاركة في الدراسة المقترحة، ففي حالة القبول أنت حر في تغيير رأيك ووقف مشاركتك في أي وقت.

**الخصوصية وسرية المعلومات:**

وفقا للقانون 09\_08 لحماية البيانات الشخصية. كل المعلومات المتعلقة بكم ستبقى سرية دون الكشف عن هوية صاحبها وذلك عن طريق إسناد رمز سري لكل منطوع، كما أن نقل المعلومات المتعلقة بالمنطوع من أجل النشر العلمي ستتم بسرية.  
سيتم ضمان خصوصية المشمولين بالدراسة حيث سيتم نقل كل منطوع إلى مكان خاص للفحص و لأخذ عينات الدم.

**يمكنكم الاطلاع على النتائج:**

إذا رغبتم، يمكنكم الاطلاع على نتائج الدراسة عند نهايتها.

رقم الملف (الرمز السري).....

الهاتف.....

شكرا لأخذ الوقت الكافي للاطلاع على بطاقة المعلومات. إذا كنت موافقا على الاشتراك في هذه الدراسة، نطلب منكم أن تمنحوا موافقة خطية من خلال التوقيع على استمارة الموافقة المرفقة لبطاقة المعلومات، هذا التوقيع يدل ببساطة أنكم على علم بهذه الدراسة وأنكم ستشاركون بكل حرية.

**حقوقكم:**

مشاركتم في هذا البحث حرة وطوعية تماما، فانت حر في قبول أو رفض المشاركة في الدراسة المقترحة، ففي حالة القبول أنت حر في تغيير رأيك ووقف مشاركتك في أي وقت.

**الخصوصية وسرية المعلومات:**

وفقا للقانون 09\_08 لحماية البيانات الشخصية. كل المعلومات المتعلقة بكم ستبقى سرية دون الكشف عن هوية صاحبها وذلك عن طريق إسناد رمز سري لكل متطوع، كما أن نقل المعلومات المتعلقة بالمتطوع من أجل النشر العلمي ستم بسرية.

سيتم ضمان خصوصية المشمولين بالدراسة حيث سيتم نقل كل متطوع إلى مكان خاص للفحص و لأخذ عينات الدم.

**يمكنكم الاطلاع على النتائج:**

إذا رغبتكم، يمكنكم الاطلاع على نتائج الدراسة عند نهايتها.

رقم الملف (الرمز السري).....

الهاتف.....

شكرا لأخذ الوقت الكافي للاطلاع على بطاقة المعلومات. إذا كنت موافقا على الإشتراك في هذه الدراسة، نطلب منكم أن تمنحوا موافقة خطية من خلال التوقيع على استمارة الموافقة المرفقة لبطاقة المعلومات، هذا التوقيع يدل ببساطة أنكم على علم بهذه الدراسة وأنكم ستشاركون بكل حرية.

**Annexe3 : Fiche de renseignements concernant l'étude et adressés aux patients transplantés rénaux inclus dans l'étude. (version arabe et français)**

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

**Titre de la recherche : Etude pharmacocinétique de population la ciclosporine**

Je soussigné(e) .....(nom et prénom du participant),

Accepte de participer à l'étude : « étude pharmacocinétique de population de la ciclosporine » dans le cadre d'une recherche scientifique au CHU Hassan II Fès.

- Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par les chercheurs. J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.
- Les résultats de cette étude ne seront jamais communiqués à autrui sans mon autorisation expresse.
- J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire. Je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude.
- Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités.

**Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.**

Fait à ..... Je .....

*Nom et Prénom du participant*

.....

*Signature du participant*

*Nom et Prénom de l'investigateur*

.....

*Signature de l'investigateur*

**استمارة قبول المشاركة**

**بعث تحت عنوان الحركيات الذاتية لسكلوسيرين**

---

أنا الموقع أسفله (الاسم العائلي والشخصي).....

أوافق على المشاركة في البحث التالي : **الحركيات الذاتية لسكلوسيرين**

أصرح أنني قرأت جيداً هذه الاستمارة المتعلقة بمشاركتي في هذا البحث، وقد وضح لي ما يلي:

- هدف الدراسة وجميع المعلومات المحيطة بها.
- نتائج هذه الدراسة لن يتم الكشف عنها للأخرين دون إذن صريح مني.
- المشاركة في هذه الدراسة تطوعية بحتة. أنا حر في قبول أو رفض المشاركة ويمكن أن أسحب موافقتي في أي وقت ممكن.
- موافقتي لا تخلي مسؤولية منظمي هذه الدراسة.

أوافق على المشاركة في هذا البحث بكل حرية. أقر أن الباحثين أجابوا عن جميع أسئلتني ولتني أخذت قراراً بكل حرية و  
عن ذرية تامة.

التاريخ .....

اسم وتوقيع المعنى بالأمر .....  
اسم وتوقيع الباحث .....

Annexe 4 : formulaire de consentement (version arabe et français)

**FICHE D'EXPLOIATION : étude pharmacocinétique de population  
pour la ciclosporine**

Code patient :

Données personnelles :

Données sociodémographiques							
Age	Sexe	Ville origine	Situation Familiale	Nbr enfants	Profession	Niv culturel	Mutualiste

Antécédents personnels et familiaux :

Antécédents personnels				
Antécédents médicaux				
Cardiovasculaires	Diabète avec type	Néphrologiques	Hématologiques	Autres
Antécédents chirurgicaux				
				Autres

Antécédents familiaux				
Antécédents médicaux				
Cardiovasculaires	Diabète avec type	Néphrologiques	Hématologiques	Autres
Antécédents chirurgicaux				
				Autres

--	--	--	--	--

Si oui : 1 en précisant si non : 0

Renseignements sur la greffe :

RENSEIGNEMENTS SUR LA GREFFE			
Néphropathie initiale	Date de transplantation Lieu	Donneur	Compatibilité

Traitements :

Traitement immunosuppresseur	
TTT immunosuppresseur d'induction	Traitement d'entretien

Ciclosporine				
Date début de la ciclosporine	Dose actuelle de ciclosporine	Heure de prise habituelle	Date de début de cette dose	C0 avant le changement de la dose de ciclosporine

Traitement adjuvant						
Méts	Matin	Heure exacte de prise	Midi	Heure exacte de prise	Soir	Heure exacte de prise

immunosupp							
Autres							

**Bilan biologique :**

BILAN BIOLOGIQUE									
Hb	GB	PQ	YGT	ASAT ALAT	CREAT	UREE	ALBU	K+	RA
	L=								

**Cinétique de la ciclosporine :**

Voir fiche ci jointe pour plus de détails

1/ Heure précise de prise de la ciclosporine :

Ciclosporine Sans repas	C0	C30 min	C1h	C2h	C3h	C4h
Heure précise du dosage						

2/Heure exacte de prise de la ciclosporine :

Ciclosporine Avec repas	C0	Petit déj	C30 min	C1h	C2h	C3h	C4h
Heure précise du dosage							

**Effets secondaire de ciclosporine :**

EFFETS SECONDAIRES								
	HTA	GASTRO INTESTIN	HYPERTRICHOSE	HIRSUTISME	HYPERTROPHIE GINGIVALE	DYSLIPIDEMIE	CYTOLYSE HEPAT	Troubles érectiles
Dose de ciclo								

Si oui : 1 Si Non : 0

**Annexe 5 : Questionnaire concernant les patients transplantés inclus dans l'étude.**

La pharmacocinétique de la cyclosporine a été décrite en utilisant un modèle (de population) non linéaire à effet mixte. Pour développer le modèle pharmacocinétique, 105 transplantés rénaux entre janvier 2002 et décembre 2007 traités avec la cyclosporine au CHU de Tours ont été retenus. Parmi ces patients, 37 (35%) étaient de sexe féminin, la médiane (intervalle) poids corporel, âge au moment de la transplantation et la dose de cyclosporine dose lors de la première évaluation pharmacocinétique étaient 67 kg (56-76), 43 ans (33-52) et 125 mg (100-200). Les prélèvements de sang des patients faisaient partie de la pratique clinique de routine afin d'estimer l'aire sous la courbe (AUC) en utilisant la méthode de trapèzes. Les concentrations et les valeurs d'AUC étaient interprétées et envoyées au prescripteur ; ces échantillons n'ont pas été pris par conséquent pour cette étude. Comme le modèle présent a été fait à partir d'une analyse rétrospective des données de routine, le consentement éclairé n'a pas été sollicité pour cette modélisation. Les prélèvements pour dosage de cyclosporine ont été faits avant la prise de cyclosporine, après 20 min et 1, 2, 4, 6 et 8 heures. Parmi les 105 patients, 16 ont été testés en 2 occasions et un en trois occasions. Un total de 848 échantillons sanguins était disponible.

Les concentrations sanguines de cyclosporine ont été mesurées en utilisant enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT, Dade-Behring Diagnostic, La Défense, France) automatisé sur Cobas Mira Plus Analyseur Chimique (Roche Diagnostics, Meylan, France). Cet essai a permis la quantification des concentrations sanguines de cyclosporine dans un intervalle de 40-500 ng/ml. Des dilutions au 1/6 dans le sang total ont été réalisés quand nécessaire.

## **Annexe 6 : Description de la cohorte du CHU Tours utilisée pour réaliser le modèle pharmacocinétique de population**

# EDUCATION THERAPEUTIQUE DU ▶ TRANSPLANTE RENAL

Dr Meriame Rtel Bennani

### Evaluation de la satisfaction

Merci de cocher une seule case pour chaque proposition.

L'intervention du pharmacien vous a-t-elle permis de :

- |   | Pas du tout<br>d'accord          | Pas d'accord          | Sans avis             | D'accord              | Tout à fait<br>d'accord          | Ne me<br>concerne     |
|---|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 1. Mieux comprendre le rôle de chaque médicament ?  | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Mieux comprendre l'intérêt du dosage sanguin des immunodépresseurs ?                       | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Connaître des astuces pour ne pas oublier votre traitement ?                               | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Savoir comment mieux vous adapter lors d'un voyage ?                                       | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Savoir quelle attitude adopter lors d'un oubli de prise de médicament ?                    | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. Savoir comment décaler la prise des immunodépresseurs lors d'un bilan de santé programmé ? | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Connaître les modalités de prise de vos médicaments par rapport aux repas ?                | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Pensez-vous que :

- |  | Pas du tout<br>d'accord | Pas d'accord          | Sans avis             | D'accord              | Tout à fait<br>d'accord          | Ne me<br>concerne     |
|--|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 1. Les situations de la vie quotidienne abordées par le pharmacien sont susceptibles de vous concerner | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Le pharmacien a abordé toutes les situations qui vous concernent                                    | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
- Si non, quelles situations auriez-vous aimé aborder ?
- .....
- .....

Nom, Prénom : L.A Date : 26/11/2005

Pouvez-vous citer vos médicaments anti-rejets ? Ciclosporin Cortancyl Cellcept  
 + autres médicaments + Adf Hepatite

Savez-vous pourquoi vous prenez du Bactrim® ? /

Pensez-vous qu'un jour vous pourrez arrêter Cortancyl ? OUI  NON  *si pas méd*

Cellcept ? OUI  NON  *''*

Neoral ? OUI  NON  *''*

? OUI  NON

Selon vous l'oubli d'une prise de l'un de vos médicaments anti-rejets a-t-il de l'importance même si c'est exceptionnel ? OUI  NON

A quelles heures et dans quelles conditions alimentaires (repas) prenez vous ce traitement ?

	Heures			Repas		
	Matin	Midi	Soir	Avant	Pendant	Après
Cortancyl	9.h.30	...h...	...h...	<input checked="" type="checkbox"/>		
Cellcept	9.h.30	...h...	...h...	<input checked="" type="checkbox"/>		
Neoral	9.h.30	...h...	...h...	<input checked="" type="checkbox"/>		

Pouvez-vous boire du jus de pamplemousse ? OUI  NON

Thé oui  *bcp*

huile d'olive oui  *matin/après-midi*

pamplemousse oui

raisin oui

1/2

Connaissez vous les principaux effets indésirables pour chacun de ces médicaments ?  
 OUI  NON

Quel est celui qui peut être toxique pour votre rein ? Non

Quel est celui qui peut fréquemment donner des diarrhées ? Non

Si vous consultez un médecin autre que votre néphrologue, penserez-vous à lui dire que vous êtes greffé rénal ? OUI  NON

la prise de quel(s) médicament(s) devrez-vous lui signaler ? Sur demande du médecin

Pourquoi ? Voire s'il n'y a pas d'effets secondaires sur le greffon

Connaissez vous le médicament qui est dosé dans le sang ? OUI  NON

Lequel ? Ciclo

A quoi sert ce dosage selon vous ? Non

Pour permettre ce dosage faut-il que vous preniez votre traitement :  
 AVANT  ou APRES  la prise de sang

Figure uniquement sur Q1 : Estimez-vous avoir été suffisamment informé par le médecin sur les médicaments que vous allez prendre ? OUI  NON

Figure uniquement sur Q2 : Pensez-vous que votre entretien avec le pharmacien vous a permis de mieux comprendre votre traitement anti-rejet ? OUI  NON

2/2

Annexe 7 : Questionnaires éducation thérapeutique du patient transplanté rénal