

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 44

**Suivi thérapeutique De la tacrolemie
en transplantation renale
Experience de L'hôpital militaire d'instruction
Mohamed V - rabat**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. BOUCHRA OUZIZI

Née le 19 Janvier 1986 à Tadighoust

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Transplantation rénale – Immunosuppresseur – Tacrolimus – Suivi thérapeutique.

JURY

Mr. Z. WALIM

Professeur de Néphrologie

Mme. S. TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie

Mme. Z. OUZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie

Mme. S. BOUHSAIN

Professeur Agrégé de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam
14. Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*
16. Pr. BOUZOUBA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hamed
24. Pr. BENSOUHA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSaid Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise

52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan
55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNIAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie - Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaitounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
 100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
 103. Pr. BENOUDA Amina
 104. Pr. BENSOUADA Adil
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 107. Pr. CHAKIR Nouredine
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
 109. Pr. DAOUDI Rajae
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 113. Pr. FELLAT Rokaya
 114. Pr. GHAFIR Driss*
 115. Pr. JIDDANE Mohamed
 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 117. Pr. TAGHY Ahmed
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
 120. Pr. AL BAROUDI Saad
 121. Pr. ARJI Moha*
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 124. Pr. BENJELLOUN Samir
 125. Pr. BENRAIS Nozha
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
 127. Pr. CAOUI Malika
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
 133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 136. Pr. ESSAKALI Malika
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
 138. Pr. HADRI Larbi*
 139. Pr. HDA Ali*
 140. Pr. HASSAM Badredine
 141. Pr. IFRINE Lahssan
 142. Pr. JELTHI Ahmed
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Pédiatrie
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métabolique
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie

146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim
148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie

193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna

Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique

239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria

Neurologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie

284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie

334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima

Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAoui Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACoubi Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hematologie
 O.R.L
 Biophysique

432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtiham
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

** Enseignants Militaires*

Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

Je remercie le bon dieu

De m'avoir donné

La force

La patience

La détermination

La foi

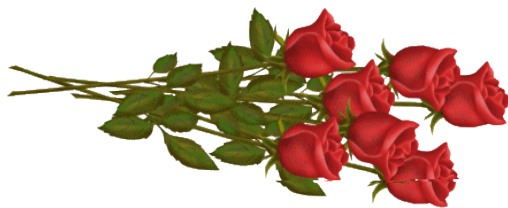
Le courage

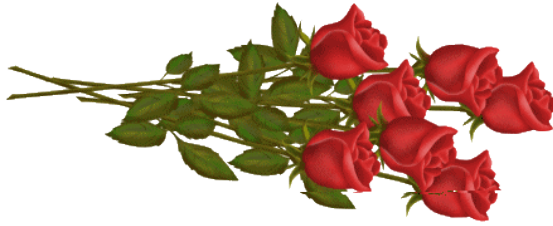
Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il
faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que
Je dédie cette thèse ...*





*A mon très cher père
Ouzizi Mohamed*

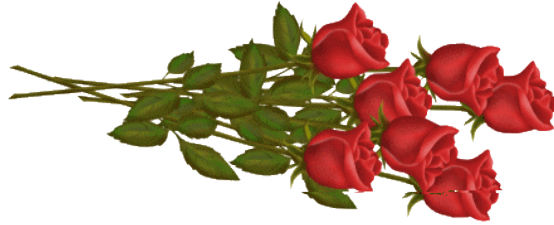
*En témoignage de tant d'années de sacrifices,
d'encouragement et de prières.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste
valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que
j'éprouve pour vous.*

*Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos
peines et vos efforts, ainsi que le témoignage de ma
grande reconnaissance.*

*Puisse Dieu vous garde et vous accorde longue
vie et bonne santé.*





*A ma très chère mère
Krim Fatima*

*Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai
vous remercier pour tous vos sacrifices et prières durant
ce long cheminement.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste
valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que
j'éprouve pour vous.*

Mon diplôme vous appartient.

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie et
bonne santé.*





***A ma très chère sœur Souad, son mari Houssine
Et à son futur bébé***

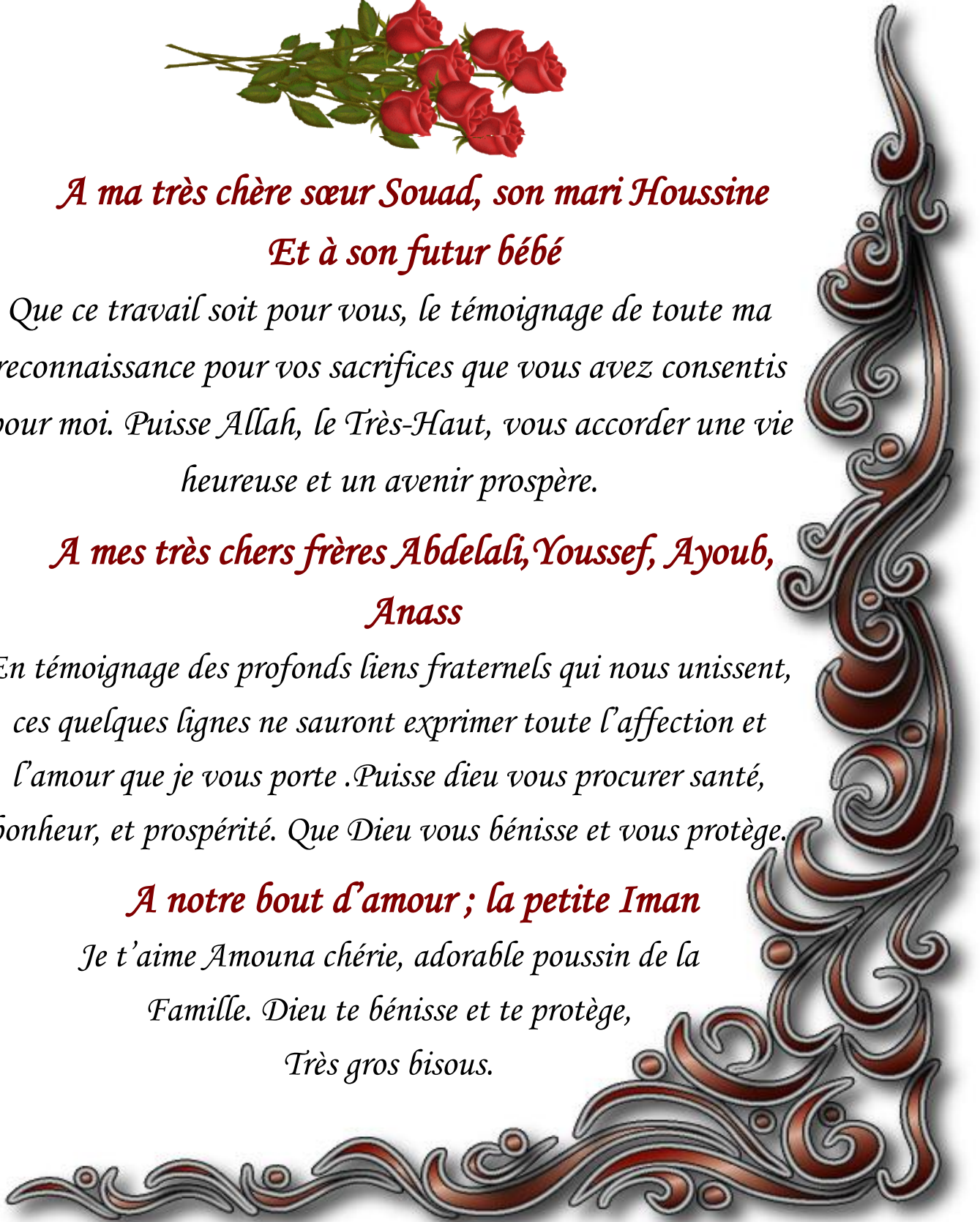
Que ce travail soit pour vous, le témoignage de toute ma reconnaissance pour vos sacrifices que vous avez consentis pour moi. Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère.

***A mes très chers frères Abdelali, Youssef, Ayoub,
Anass***

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent, ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte .Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité. Que Dieu vous bénisse et vous protège.

A notre bout d'amour ; la petite Iman

*Je t'aime Amouna chérie, adorable poussin de la
Famille. Dieu te bénisse et te protège,
Très gros bisous.*





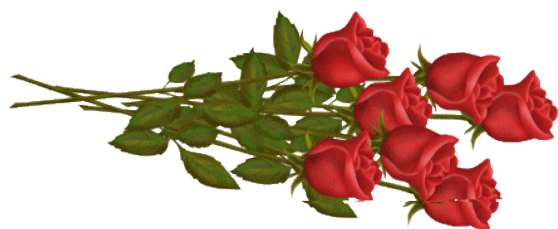
A toutes mes Amies

*Btissam, Ilham, Asmaa, Fatiha, Nezha, Fatiha,
Ilham, Amina, Rachida, Nacira, ouafaa, Hajar*

A tous mes frères et sœurs de la FST

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,
veuillez trouver dans ce travail l'expression de
ma tendre affection et mes sentiments les plus
respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur
et de bonne santé.*





À toute ma famille.

*À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis
de citer.*

*À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

À tous mes maîtres.



Remerciements

*À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT
DE THÈSE*

Monsieur le Professeur

Zohair OUALIM

Professeur de Néphrologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant spontanément de présider ce jury de
thèse, malgré vos multiples occupations.*

*Vos grandes qualités humaines, scientifiques et pédagogiques
sont connues et reconnues de tous.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre considération et de notre
profonde estime.*



*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR
DE THÈSE*

Madame le Professeur

Saida TELLAL

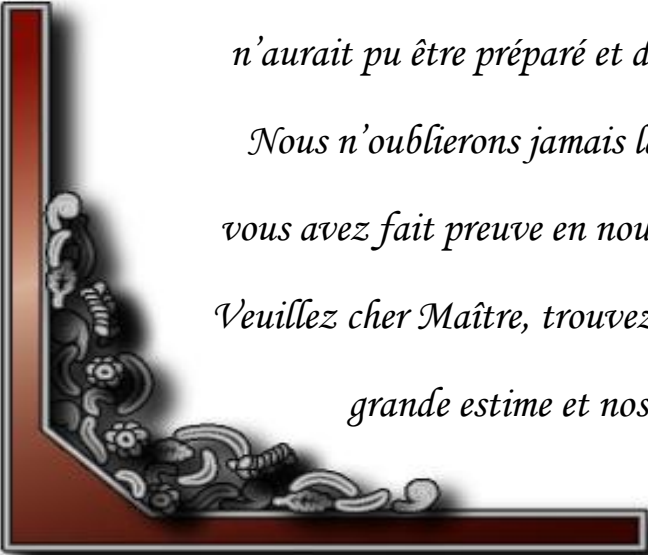
Professeur agrégé de biochimie

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur
de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour nous
guider dans le chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail
n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont
vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.*

*Veuillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre
grande estime et nos sentiments les plus sincères.*





A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

DE THÈSE

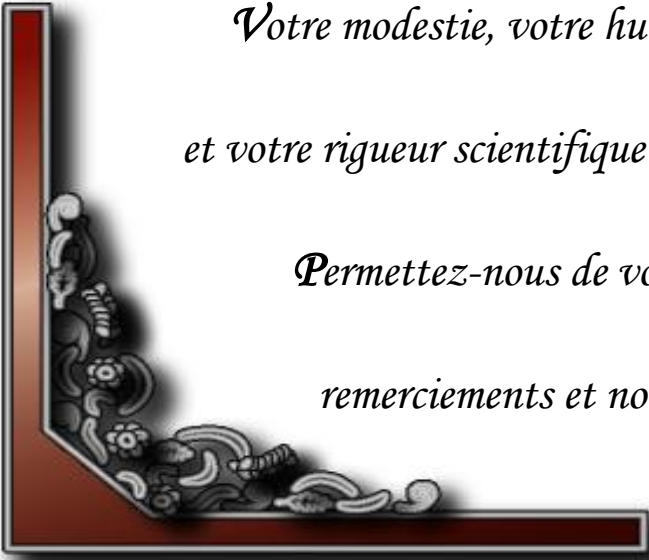
Madame le Professeur

Zohra O'ZZIF

Professeur agrégé de biochimie

*La spontanéité et la chaleur avec lesquelles vous avez
accepté de siéger dans notre jury, confirment vos immenses qualités.*

*Votre modestie, votre humanisme, votre disponibilité
et votre rigueur scientifique suscitent l'admiration de tous.*



*Permettez-nous de vous exprimer nos sincères
remerciements et notre profonde gratitude.*



A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

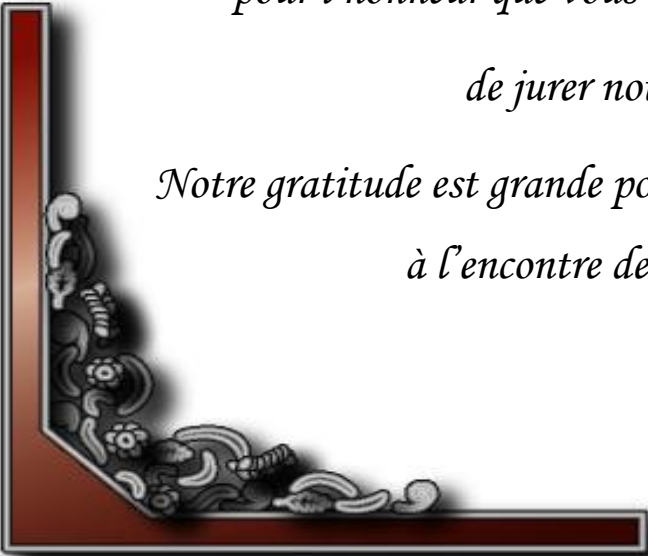
DE THÈSE

Madame le Professeur

Sanae BOUHSAIN

Professeur agrégé de biochimie

*Nous sommes particulièrement reconnaissantes
pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de jurer notre travail.*



*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré
à l'encontre de notre travail.*



Au Dr Driss EL KABBAJ

Professeur Assistant

en Néphrologie

*Nous vous remercions pour tout le soutien que vous
nous avez apporté au long de l'élaboration de ce travail.*

*Vous nous avez marqué par vos qualités humaines
et professionnelles. Veuillez accepter à travers ce travail
notre profond respect et notre sincère admiration.*



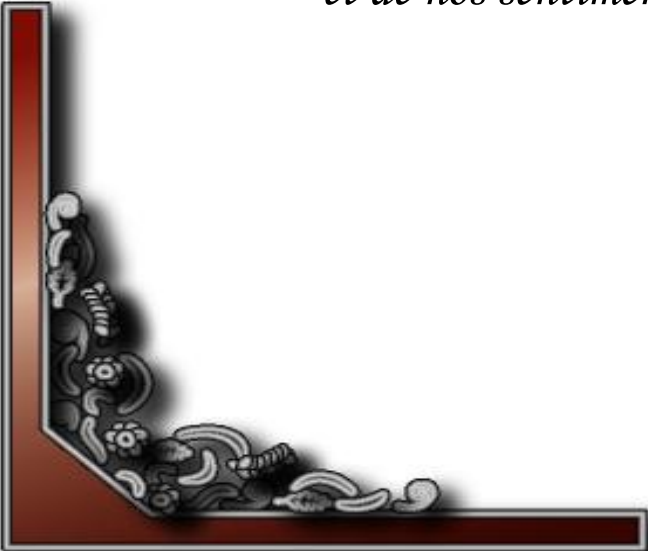


Au Dr Samira ELMACHTANI IDRISSE

Professeur Assistant

En biochimie

*Nous vous remercions pour l'aide que vous
nous avez apportée au long de l'élaboration de ce travail.
Veuillez trouver à travers ce modeste travail
la manifestation de notre plus haute estime
et de nos sentiments les plus respectueux.*



*Liste des abréviations,
Figures et tableaux*

Liste des abréviations

ACMIA	: Affinity Column Mediated Immunoassay
Ac	: Anticorps
ADA	: American diabetes association
ALAT	: Alanine aminotransférase
AP-1	: Activator protein-1
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASAT	: Aspartate aminotransférase
AUC	: Area under Curve
Aza	: Azathioprine
C0	: Concentration résiduelle
CEDIA	: The cloned enzyme donor immunoassay
CMIA	: Chemiluminescent Microparticle Immunossay
CMV	: cytomégalovirus
CpN	: Cyclophiline
CsA	: Cyclosporine A
CT	: Cholesterol total
CTLA	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen
CV	: Coefficient de variation
CYP 3A4	: Cytochrome P450 3A4
Da	: Dalton
DCI	: Dénomination commune internationale
DHODH	: Dihydro-orotate déshydrogénase
EMIT	: Enzyme multiplied immunoassay technique
EDTA	: Acide Ethylène-Diamine-Tétraacétique
EBV	: Epstein-Barr virus
ECG	: Electrocardio gramme
ECBU	: Examen cyto-bactériologique des urines
FKBP	: FK- <i>binding-protein</i>
GPP	: Glycémie post prandiale
γGT	: Gamma glutamyl transférase
HTLV	: Human T-cell lymphoma virus
HPV	: Papillomavirus humains
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V

HDL	: High density lipoproteins
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HLA	: Human leukocyte antigen
HPLC-SM	: Chromatographie liquide haute performance- spectrométrie de masse
HTA	: Hypertension artérielle
HSV	: Herpès simplex virus
IL2	: Interleukine-2
IDO	: Indoléamine 2,3-dioxygénase
IMPDH	: Inosine monophosphatase déshydrogénase
ICN	: Inibiteur de la calcineurine
INFγ	: Interféron γ
IgG	: Immunoglobuline G
IKB	: I kappa B
IMC	: Indice de masse corporelle
IPTS	: International Proficiency Testing Scheme
JAK3	: Janus-kinase 3
LDL	: Low density lipoproteins
MEIA	: The microparticle enzyme immunoassay
Mdr-1	: Multidrug resistance-1
MMF	: Mycophénolate mofétil
MAP	: Mitogen-activated proteins
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
MPA	: Acide mycophénolique
ng	: nanogramme
NFAT	: Nuclear factor of activated T-cells
NFκB	: Nuclear factor kappa B
NO	: Monoxyde d'azote.
OKT3	: Orthoclone
PAL	: Phosphatase alcaline
PTH	: Parathormone
PI-3K	: Phospho-inositide-3-kinase
PKC	: Protéine-kinase C
PM	: Poids moléculaires
PGP	: P-glycoprotéine

PSI	: Inhibiteur du signal de prolifération
PTLD	: Post-transplant lymphoproliferative disorders
RA	: Rejet aigu
Rapa	: Rapamycine
RAD	: Rapamycine-derivative
SLPT	: Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation
S-1-P	: Sphingosine-1-phosphate
SRL	: Sirolimus
SAL	: Sérum antilymphocytaire
TAC	: Tacrolimus
TG	: Triglycérides
Tx	: Transplantation
<i>TNF</i> α	: Tumor necrosis factor α
TGF β	: Transforming growth factor beta
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite

Index des figures

Figure 1 : évolution de la créatininémie en post-transplantation chez la patiente N°1	16
Figure 2 : évolution de la tacrolémie en post-transplantation chez la patiente N°1	17
Figure 3 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation chez la patiente N°1.....	19
Figure 4 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation sous Tacrolimus chez le patient N°2	23
Figure 5 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation sous Cyclosporine chez le patient N°2	23
Figure 6 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation sous Tacrolimus chez le patient N°2	24
Figure 7 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation sous Cyclosporine chez le patient N°2	24
Figure 8 : évolution de la tacrolémie en post-transplantation chez le patient N°225	
Figure 9 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation chez le patient N°3	29
Figure 10 : évolution de la tacrolémie en post-transplantation chez le patient N°3	30
Figure 11 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation chez le patient N°3	32
Figure 12 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation chez la patiente N°4.....	35
Figure 13 : évolution de la tacrolémie en post-transplantation chez la patiente N°4.....	38
Figure 14 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation chez le patient N°5	41

Figure 15 : évolution de la tacrolémie en post-transplantation chez le patient N°5	42
Figure 16 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation chez la patiente N°6.....	46
Figure 17 : évolution de la tacrolémie en post-transplantation chez la patiente N°6.....	47
Figure 18 : répartition des concentrations sanguines selon la fourchette thérapeutique	51
Figure 19 : corrélation de Pearson entre les doses administrées et les C0 de Tacrolimus.....	52
Figure 20 : historique de l'immunosuppression.....	56
Figure 21 : représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T.....	59
Figure 22 : les différentes cibles des médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation	66
Figure 23 : structure du tacrolimus	74
Figure 24 : mécanisme d'action des ICN.....	77
Figure 25 : sites de métabolisation hépatique (cyP 3A4) du tacrolimus.....	81
Figure 26 : physiopathologie de la néphrotoxicité des anticalcineurines	87
Figure 27 : conduite à tenir face à une hypertension artérielle (HTA) chez un transplanté rénal	89
Figure 28 : facteurs de risque de développement du diabète sucré après transplantation	91
Figure 29 : chronologie des infections après transplantation rénale.....	100
Figure 30 : plage de valeurs déclarées pour un pool d'échantillons de sang de patients recevant TAC après transplantation rénale, par méthode d'analyse...	116
Figure 31 : variabilité inter laboratoire et imprécision des méthodes actuelles d'analyse, exprimées en CV (IPTS 2008)	117

Index des tableaux

Tableau I : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez la patiente N°1	18
Tableau II : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°2	26
Tableau III : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°3	31
Tableau IV : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez la patiente N°4	37
Tableau V : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°5.....	43
Tableau VI : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°6	48
Tableau VII : Métabolites du tacrolimus isolés à partir de microsomes hépatiques de rat et activité immunosuppressive in vitro.....	81

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Patients	4
II. Méthodes.....	4
1. Fiche d'exploitation	4
2. Détermination de la tacrolémie.....	7
RESULTATS	12
I. Observations	13
1. Patient N°1	13
2. Patient N°2	18
3. Patient N°3	24
4. Patient N°4	29
5. Patient N°5	33
6. Patient N°6	38
7. Patient N°7	42
II. Concentration résiduelle de TAC (C0) et doses administrées	44
1. Répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique.....	44
2. Corrélation entre les doses administrées et les concentrations résiduelles de TAC	45
DISCUSSION	46
I. Généralités.....	47
1. Évolution des traitements immunosuppresseurs	47
2. Réponse allo-immune.....	49

3. Classification des immunosuppresseurs	52
3.1 Traitements immunosuppresseurs chimiques	52
3.2 Traitements biologiques	55
3.3 Nouveaux traitements immunosuppresseurs	58
4. Stratégies immunosuppressives.....	60
4.1 Bases du choix des stratégies immunosuppressives.....	60
4.2 Proposition de protocoles.....	61
II. Etude pharmacologique de Tacrolimus	64
A. Renseignements généraux et galéniques	64
B. Renseignements physicochimiques.....	65
C. Mécanisme D'action	66
1 .Mécanismes dépendants de la calcineurine	66
2 .Mécanismes indépendants de la calcineurine.....	67
D. Indications, posologie et périodicité d'administration.....	68
E. Propriétés pharmacodynamiques	69
F. Pharmacocinétique.....	70
1. Absorption	70
2. Distribution	70
3 .Métabolisme.....	71
4. Elimination	73
G. Effets indésirables	74
1. Néphrotoxicité.....	74
1.1 Causes de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine	74
1.2 Méthodes de surveillance de la néphrotoxicité.....	75
1.3 Comment limiter la toxicité des inhibiteur de la calcineurine ?	76

2. Hypertension artérielle	77
2.1. Autres facteurs	78
2.2. Traitement	78
2. Diabète.....	80
3.1. Incidence du diabète <i>de novo</i>	80
3.2. Facteurs de risque du diabète <i>de novo</i>	80
3.3. Traitement antidiabétique chez les patients transplantés	82
4. Tremblement.....	84
5. Neurotoxicité	84
6. Dyslipidémie	85
7. Atteinte hépatique.....	86
8. Complications infectieuses	87
9. Complications néoplasiques.....	91
10. Inconvénients cosmétiques	91
11. Douleurs épiphysaires et atteinte osseuses	92
12. Troubles gastro-intestinaux	92
H. Interactions médicamenteuses	92
1. Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacocinétique	93
2. Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacodynamique.....	94
III. objectifs et place de suivi thérapeutique dans l'optimisation d'un traitement par le Tacrolimus.....	95

IV. Réalisation pratique du suivi thérapeutique du Tacrolimus.....	97
1. Modalités du suivi thérapeutique du Tacrolimus	97
1. 1. Suivi pharmacocinétique.....	97
1.2 Suivi pharmacodynamique.....	99
1.3 Surveillance clinique et biologique.....	100
2. calendrier.....	100
3. les fourchettes thérapeutiques cibles pour une efficacité	102
4. Méthodes de dosage	103
4.1 Conditions pré analytiques.....	103
4.2 Méthodes existantes.....	104
4.3 Les différences des dosages.....	105
V. Perspectives : apport de la pharmacogénétique	108
 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	 110
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



Introduction

L'introduction à la fin des années 1970 et au début des années 1980 des immunosuppresseurs a permis de diminuer le nombre de rejets de greffes après transplantation et d'augmenter la survie des patients. Cependant, il a été observé des échecs thérapeutiques et des effets secondaires. Des médicaments, comme le Tacrolimus (TAC), présentent toutes les caractéristiques pharmacocinétiques rendant nécessaire un suivi thérapeutique pharmacologique. En effet, ils possèdent une marge thérapeutique étroite (les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces) c'est-à-dire qu'ils ne déploient leur effet Pharmacologique désiré avec une tolérance acceptable qu'à l'intérieur d'un faible domaine de concentrations sanguines. Les conséquences d'un sous-dosage peuvent être désastreuses (rejet de greffe, décès). Il en est de même en cas de surdosage avec l'apparition d'une toxicité médicamenteuse importante, associée à une grande variabilité inter- et intra individuelle des paramètres pharmacocinétiques, en raison notamment d'une biodisponibilité sujette à une large fluctuation et de la métabolisation par le CYP 3A4, cible de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le suivi de la tacrolémie est un élément important dans la surveillance de traitement par le Tacrolimus pour évaluer l'exposition du patient au médicament dont l'efficacité et les effets indésirables sont le plus souvent corrélés à cette exposition. Le paramètre habituellement mesuré est la concentration sanguine résiduelle en période d'équilibre (C₀) (concentration sanguine mesurée juste avant la prise médicamenteuse), avec parfois la mesure de l'aire sous la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps.

A travers le suivi de la tacrolémie chez une série de transplantés rénaux à l'HMIMV mis sous Tacrolimus, nous nous proposons dans ce travail de faire le bilan des connaissances acquises sur les médicaments immunosuppresseurs essentiellement le Tacrolimus utilisés en transplantation rénale, et de chercher une éventuelle corrélation entre les concentrations sanguines du Tacrolimus et les doses administrées.



Patients et Méthodes

I. PATIENTS :

Notre travail a porté sur une série de transplantés rénaux du service de Néphrologie-Hémodialyse de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, ayant bénéficié d'une thérapie immunosuppressive à base de Tacrolimus, durant une période d'un an allant de juin 2008 à juin 2009.

II. METHODES :

1. Fiche d'exploitation

A partir des données relevées des dossiers des patients, Nous avons renseigné une fiche d'exploitation ci-jointe, qui comporte les données suivantes :

- données administratives : (nom, prénom, âge, sexe, race, date de transplantation et date de sortie) ;
- les thérapeutiques immunosuppressives ;
- les doses administrées ;
- les paramètres biologiques et cliniques ;
- les principales complications observées ;
- Les traitements associés.

FICHE D'EXPLOITATION

Nom et prénom du patient : _____										Race : _____						
Age : _____										Poids : _____						
Sexe : _____										Date de greffe : _____						
HbA1c	glycémie		Bilan pancréatique		Bilan hépatique				Bilan lipidique			Créatinine plasmatique	C 0	Posologie de tacrolimus	Jours de suivi	
	à jeun	PP	lipase	amylase	6-GT	PAL	ASAT	ALAT	Ch. LDL	Ch. HDL	Ch. Total					TG

Traitement d'induction

Par agent biologique : Oui ☐ Non ☐

Reprise immédiate de la

Fonction rénale : Oui ☐ Non ☐

Rejet aigu : Oui ☐ Non ☐

Délais de dégression à 10mg/j

Pour le traitement corticoïde associé:

Traitements associés :

Complications :

2. Détermination de la tacrolémie

Le prélèvement sanguin est réalisé sur sang total prélevé sur anticoagulant EDTA (Photo.1), le matin à jeun avant la première prise du Tacrolimus (concentration résiduelle C0).

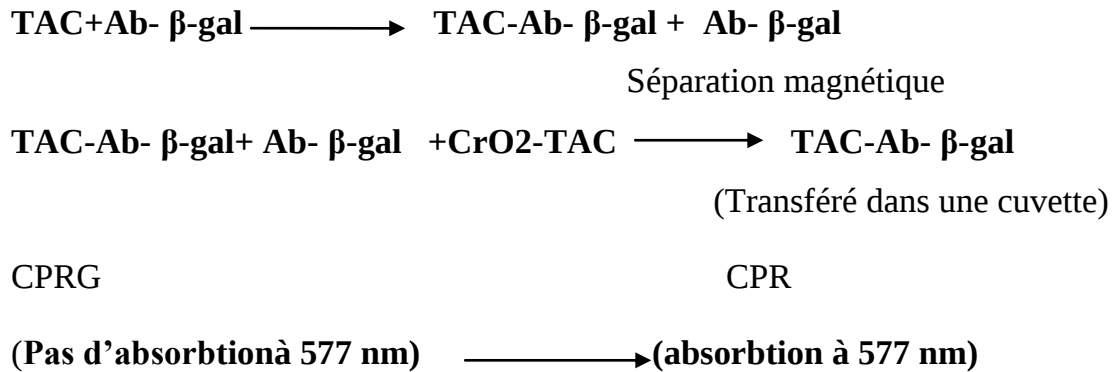
Le dosage de la tacrolémie a été pris en charge par deux laboratoires :

➤ Le laboratoire de Biochimie – Toxicologie de l'HMIMV :

Qui utilise la technique de dosage immunologique avec colonne d'immunité –affinité (ACMIA) (Affinity Column Mediated Immunoassay) sur l'autoanalyseur Dimension XPand® de la société Siemens (photo.2) .Selon cette technique, les conjugués enzyme-anticorps liés au Tacrolimus et libres sont séparés au moyen de particules magnétiques, Le dosage est effectué à l'aide d'une méthode spécifique à la cartouche de réactif Flex®.

La cartouche Flex® contient un réactif de prétraitement, un conjugué anticorps β -galactosidase, du Tacrolimus fixé sur des particules de dioxyde de chrome, un substrat de rouge de chlorophénol β -D-galactopyranosidase (CPRG) et un diluant pour hydrater les comprimés.

Le Tacrolimus présent dans l'échantillon est lié au réactif conjugué anticorps-Tacrolimus. Des particules magnétiques enrobées de Tacrolimus sont ajoutées pour lier le conjugué enzyme –anticorps libre. Le mélange de réaction est ensuite magnétiquement séparé. Après séparation, le surnagent contenant le complexe enzyme-anticorps-Tacrolimus est transféré dans une autre cuvette et mélangé avec le substrat. la β -galactosidase catalyse l'hydrolyse de CPRG (rouge de chlorophénol β -D-galactopyranosidase) pour produire du CPR (rouge de chlorophénol) qui absorbe la lumière à 577nm maximum. Le changement d'absorbance à 577 nm suite à la formation de CPR est directement lié à la quantité de Tacrolimus dans l'échantillon du patient et il est mesuré au moyen d'une technique cinétique bichromatique (577,700 nm).



Les calibrateurs sont fournis dans un coffret aux concentrations 0 ; 2,7 ; 5,5 ; 11,3 ; 31,1 ng /ml de Tacrolimus préparés à partir d'hémolysat de sang total humain stabilisé.

Trois niveaux de contrôle de qualité More Diagnostic® (Los osos, Etats unis) sont fournis. Ces contrôles de qualité à base de sang total humain stabilisé présentent des concentrations cibles connues en Tacrolimus (5,10 et 20 ng/ml).

Le laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV n'a pas pu prendre en charge le suivi de la tacrolémie chez tous les patients. Ceci est lié au coût élevé du réactif et à sa perte considérable quand l'analyse est réalisée pour un nombre faible de patients. En effet, une fois le flex de 10 tests est à bord de l'analyseur Dimension XPand®, il n'est stable que pour une période de 48heures, au terme de laquelle il est rejeté automatiquement.

➤ Le laboratoire français CERBA

Qui utilise la technique de dosage immunologique CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunosay) sur l'autoanalyseur ARCHITECT® de la société Abbott (photo.3), avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

Avant de lancer une séquence de dosages automatisée sur ARCHITECT®, une étape de prétraitement manuel est effectuée, au cours de laquelle l'échantillon de sang total est extrait à l'aide d'un réactif de précipitation, puis centrifugé. Le surnageant est décanté dans un tube de prétraitement pour dosage d'immunosuppresseurs qui est placé sur l'ARCHITECT® i System.

L'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-Tacrolimus sont mis en présence afin de former un mélange réactionnel. Le Tacrolimus présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-Tacrolimus. 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 préactivation 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.

Pour effectuer une calibration du dosage ARCHITECT Tacrolimus, les calibrateurs suivants : A, B, C, D, E et F sont fournis ayant respectivement les concentrations : 0 ; 3 ; 6 ; 12 ; 20 ; 30 ng /ml. Un seul échantillon prétraité de chaque calibrateur ARCHITECT Tacrolimus est requis pour effectuer une calibration sur l'ARCHITECT iSystem.

Dans notre étude, nous prendrons en considération les valeurs de la tacrolémie données par le laboratoire CERBA tant que le laboratoire de Biochimie-toxicologie de l'HMIMV ne fait pas le dosage d'une manière régulière pour les raisons déjà expliquées.



Photo.1 : tubes à anticoagulant EDTA



Photo.2 : l'autoanalyseur Dimension XPand® de la société Siemens



Photo.3 : l'autoanalyseur ARCHITECT® de la société Abbott

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white inner border. The word "Résultats" is centered in a red, italicized serif font. The bottom right corner of the frame is decorated with a complex, swirling pattern in red, white, and black.

Résultats

I. OBSERVATIONS

1. Patient N°1

Il s'agit de Madame H.K, blanche âgée de 36 ans, ayant un poids de 51 Kg, mariée sans enfants, sans antécédents particuliers et sans aucun suivi néphrologique, hospitalisée en mai 2007 pour une insuffisance rénale chronique terminale sur rein unique dédifférencié dont la néphropathie initiale est restée indéterminée.

La patiente a bénéficié le 24 -06 -2008 d'une transplantation rénale à partir d'une donneuse vivante apparentée, âgée de 38 ans.

Le protocole d'immunosuppression était une induction par Basilixumab (Simulect®) 20mg à J0 et J4, et une trithérapie associant corticoïdes [méthyl prédnisolone (Solumédrol®) 625mg avant et après la transplantation puis prédnisone (Cortancyl®) mg/kg/j introduit à J1], MMF (Cellcept®) 1g/j à j-1 puis 2g/j par la suite et Tacrolimus (Prograf®) 5mg x 2/j à adapter selon C0 avec C0 cible entre 10 et 15 ng/ml les trois 1^{er} mois puis entre 8 et 10 ng/ml par la suite.

Le délai de dégression à 10 mg /j pour le traitement corticoïde associé était de 36 jours post-transplantation.

Le protocole anti-infectieux comprenait : Augmentin®, Bactrim®, Rovalcyte® et Fungisone® per os.

Sur le plan rénal : la reprise de la diurèse et de la fonction rénale était immédiate, avec diminution spontanée de la créatinine à J0. Le nadir était à 13 mg/l dès J3 (Figure 1).

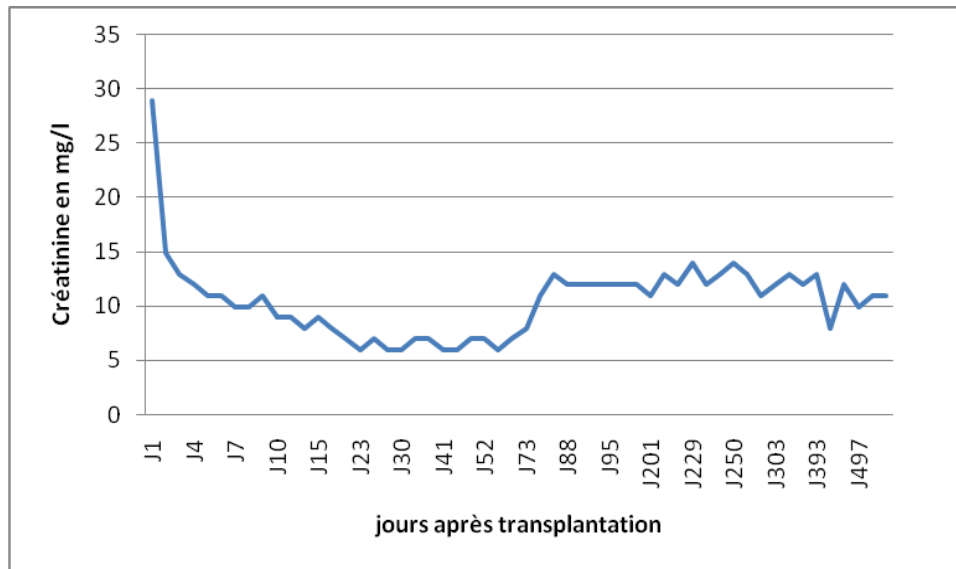


Figure 1 : Evolution de la Créatininémie en post-transplantation
chez la patiente N°1

➤ Tacrolémie

Chez cette patiente, la concentration sanguine C0 de Tacrolimus a atteint la fourchette thérapeutique lors du 4^{ème} dosage (J10). La figure 2 montre l'évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation et le tableau I résume le nombre de dosages dans la fourchette thérapeutique, infra et supra-thérapeutiques.

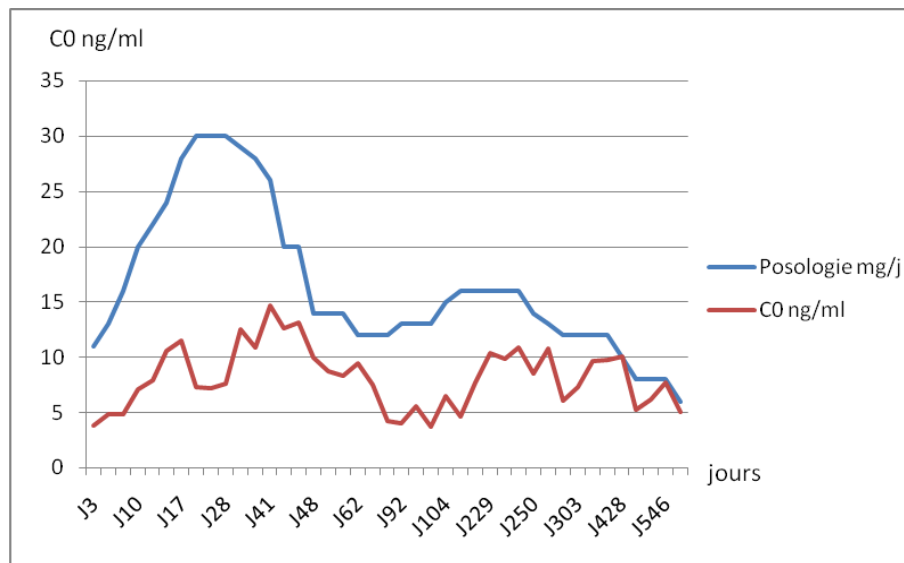


Figure 2 : évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation chez la patiente N°1

Tableau I : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez la patiente N°1

Ancienneté de la greffe rénale	1-92 j	93-629 j
Fourchette thérapeutique de TAC (ng/ml)	10-15	8-10
Nombre de dosages (C0) de TAC infra-thérapeutiques	14	11
Nombre de dosages (C0) de TAC dans la fourchette thérapeutiques	8	4
Nombre de dosages (C0) de TAC supra- thérapeutiques	0	4
Total	22	19

➤ **Les complications suivantes ont été observées :**

- Après l'ablation de la sonde vésicale à J9, l'ECBU de contrôle a montré une infection urinaire à *E. coli* sensible aux céphalosporines de 3ème génération.

L'évolution était favorable sous Ciproxine® 500 mg x2 /j relayée par Rocephine® 2g/j.

- Lésions herpétiques vaginales disparues après J13
- Anémie à 5,8 g/dl d'Hb corrigée par Recormon® 4000 UI 3x/semaine et Tardyféron® 1cp 3x/j
- Tremblement
- Diabète de novo : installation d'une hyperglycémie à 1,28 g /l à partir de J36 corrigée par l'introduction de l'insuline(Lantus®) pendant une semaine puis un antidiabétique oral Novonorm® 0,5 mg 3x /j pendant une période de 6 mois. Ce traitement a été arrêté à J428 devant la normalisation des chiffres glycémiques et de HbA1C (Figure 3).

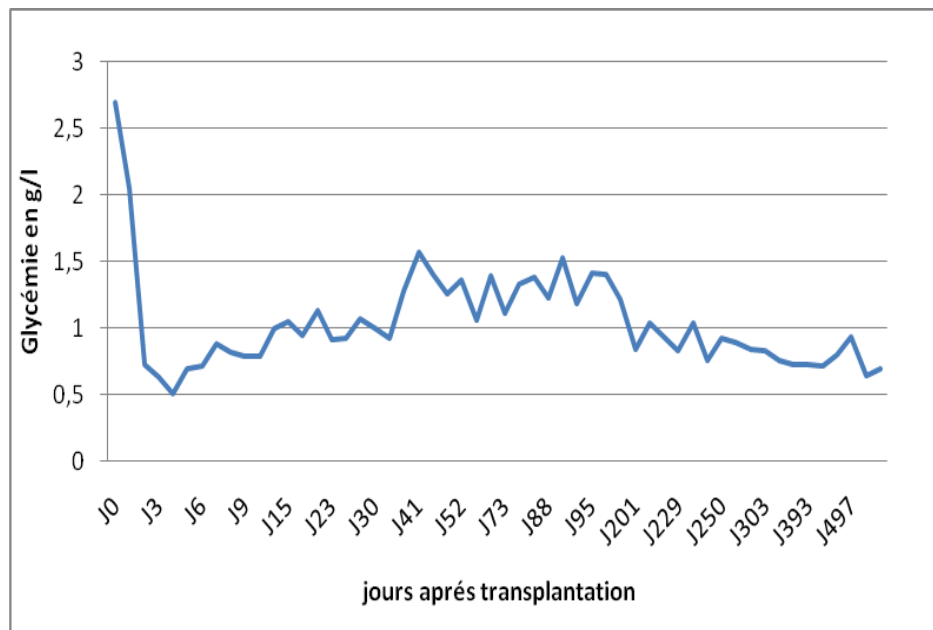


Figure 3 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation chez la patiente N°1

➤ **Traitement de sortie :**

- Cortancyl® 10mg/j
- Cellcept® 1mg x 2/j
- Prograf ®5mg x 2/j
- Bactrim® 400 mg /j
- Fungisone® 1cuillère à mesure 3x /j
- Mopral® 20mg/j le soir
- Rovalcyte® 450 mg 3x/semaine
- Recormon® 4000 UI 3inj sc /semaine
- Tardyféron® 1 cp 3x /j
- Novonorm® 1mg 3x /j

2. Patient N°2

Il s'agit de monsieur O.M, blanc âgé de 41 ans, ayant un poids de 60 Kg, marié, père d'un enfant, en hémodialyse depuis 1995 pour une insuffisance rénale chronique terminale sur néphropathie indéterminée.

Le patient a bénéficié le 25 -06 -2008 d'une transplantation rénale à partir d'une donneuse vivante apparentée, son épouse âgée de 32 ans.

Le protocole d'immunosuppression était une induction par Basilixumab (Simulect®) 20mg à J0 et J4 et une trithérapie associant corticoïdes [méthyl prédnisolone (Solumédrol®) 625mg avant et après la transplantation puis prédnisone (Cortancyl®) 1mg/kg/j introduit à J1], MMF (Cellcept®) 1g/j à J-1 et J0 puis 2g/j par la suite et Tacrolimus (Prograf®) 6mg x2/j à adapter selon C0 avec C0 cible entre 10 et 15 ng/ml les trois 1^{er} mois puis entre 8 et 10 ng/ml par la suite.

Le protocole anti-infectieux comprenait : Augmentin®, Bactrim®, Rovalcyte® et Fungisone® per os.

Le délai de dégression à 10 mg /j pour le traitement corticoïde associé était de 8 mois post-transplantation.

Sur le plan rénal : la créatininémie à J0 était à 97 mg/l avec reprise lente de la fonction rénale et ultérieurement une baisse progressive de la créatininémie jusqu'à une valeur de 15 mg/l à J9 (les figures 13 et 14 montrent l'évolution de la créatininémie en post-transplantation sous Tacrolimus et Cyclosporine).

A J31, le patient a rapporté une diarrhée avec un syndrome dysentérique, l'examen parasitologique des selles a retrouvé *Entameaba histolitica*.

Des réctorragies importantes ont été rapportées à J32 liées à une bulbite ulcéralive sans signe de saignement récent.

A J36, le patient a présenté des crises convulsives type grand mal.

A J37, il a été transféré dans un état comateux au service de réanimation médicale. L'hémoculture en anaérobie a montré la présence de staphylocoque Coagulase négatif MétiR. L'analyse bactériologique du prélèvement distal protégé purulent a identifié la présence d'Acinitobacter Baumanii.

A J58, le traitement immunosupresseur (Prograf® et Cellcept®) a été arrêté. Seul, Cortancyl® était gardé à la dose de 20 mg/j.

Une bonne évolution clinique et biologique a été observée à J61 induisant la reprise de Cellcept® (1g/j) à J62 et un transfert du patient au service de médecine B1 à J63. Un retour en réanimation a eu lieu 6h après dans un état comateux associé à une fièvre à 40°C.

A J 64, il a été mis sous Imurel® 100 mg /j et ciclosporine® à 3mg /kg/j avec adaptation de la ciclosporine (C0 entre 150 – 300 ng/ml) après l'arrêt de Cellcept®.

A J76, J114 et J142, le patient a présenté un rejet aigu cellulaire confirmé par biopsie et traité par un bolus de solumédrol.

Sur le plan métabolique, le patient a présenté un diabète de novo non résolu après baisse des corticoïdes, remplacement du Tacrolimus par la ciclosporine et mise sous régime. A J110, le malade a été mis sous insuline.

(L'évolution des chiffres glycémiques à jeun est objectivée par les figures 15 et 16).

Le patient a quitté le service à J104 avec un contrôle prévu chaque semaine en consultation.

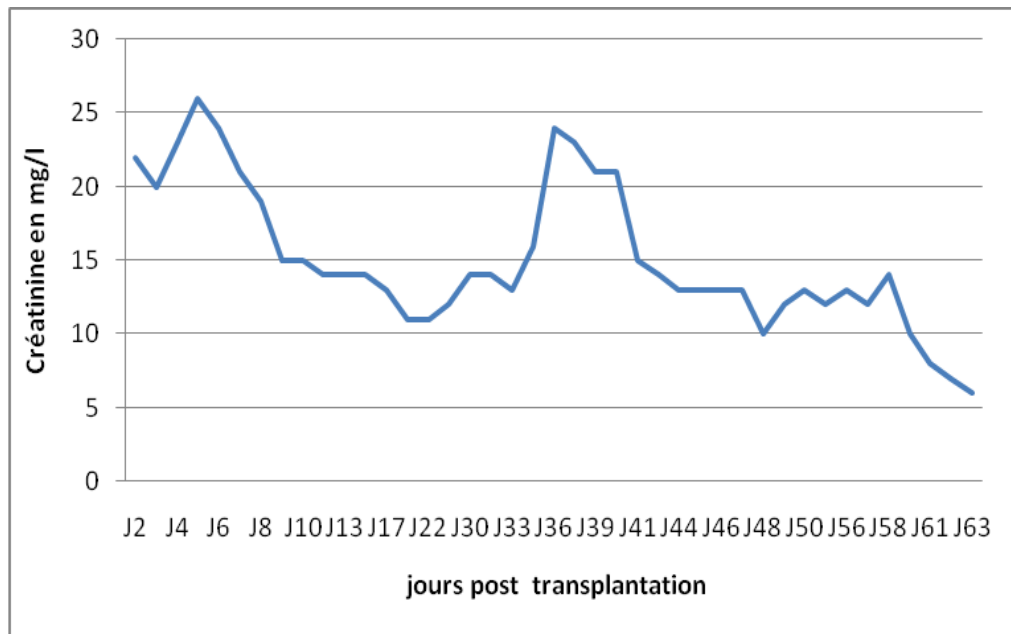


Figure 4 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation sous Tacrolimus chez le patient N°2

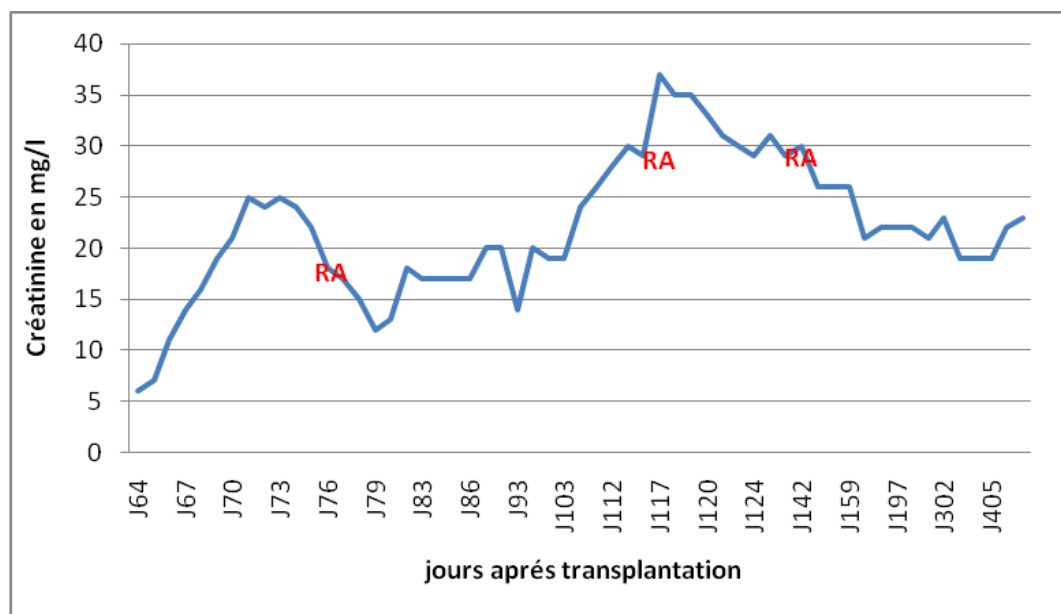


Figure 5 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation sous Cyclosporine chez le patient N°2 (RA : rejet aigu)

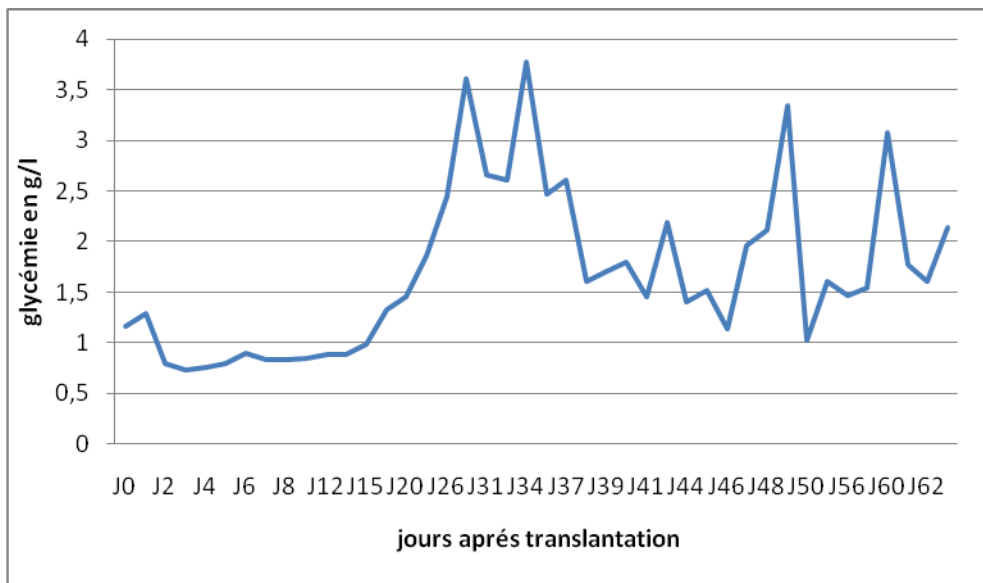


Figure6 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation sous Tacrolimus chez le patient N°2

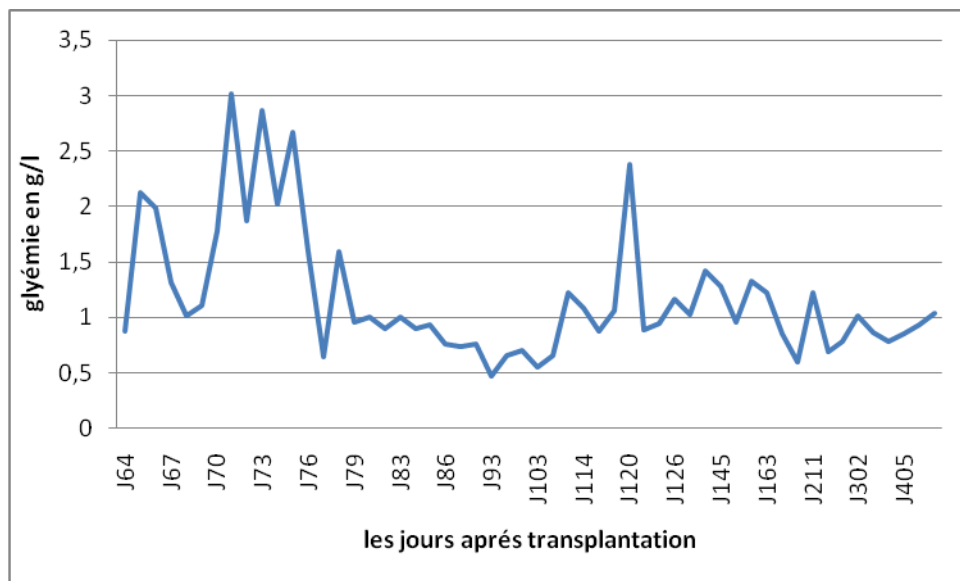


Figure 7 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation sous Cyclosporine chez le patient N°2

➤ Tacrolémie

Chez ce patient la concentration sanguine de Tacrolimus a atteint la fourchette thérapeutique lors du 4^{ème} dosage (J9). La figure 8 montre l'évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation et le tableau II résume le nombre de dosages dans la fourchette thérapeutique, infra et supra-thérapeutiques.

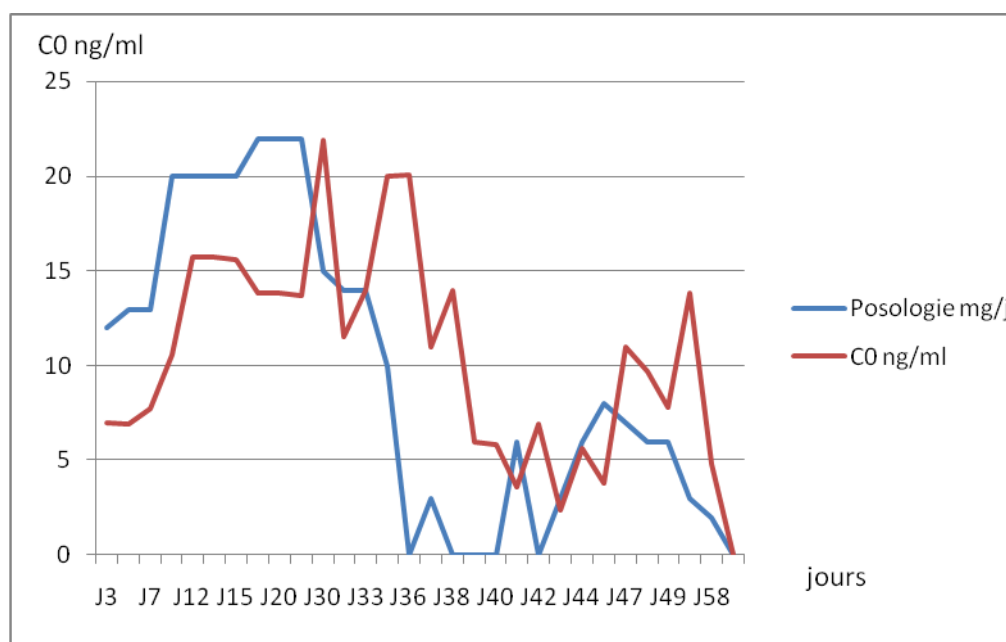


Figure 8: évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation chez le patient N°2

Tableau II : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°2

Ancienneté de la greffe rénale	1-58j
Fourchette thérapeutique de TAC (ng/ml)	10-15
Nombre de dosage (C0) de TAC infra- thérapeutique	13
Nombre de dosage (C0) de TAC dans la fourchette thérapeutique	10
Nombre de dosage (C0) de TAC supra- thérapeutique	6
Total	29

En résumé :

- Les complications suivantes ont été observées :
- Encéphalopathies médicamenteuses sévère liée au MMF ou Tacrolimus améliorées après arrêt des 2 médicaments.
 - Sepsis sévère sur pneumopathie ayant nécessité la prise en charge en réanimation. Une bonne évolution a été notée sous antibiotiques.
 - Rejet cellulaire classe IIb corticosensible
 - Diabète de novo corrigé par Lantus® et novorapid®
 - Anémie corrigée par Tardyféron® et Recormon®
 - Hypertension artérielle corrigé par Amlor®
 - Tremblement

➤ Traitements de sortie :

- Bactrim® 400 mg/j
- Fungisone® 1c à m 3x /j
- Mopral® 20 mg/j
- Rovalocyte® 450 mg/j
- Tardyféron® 1cp x2 /j
- Recormon® 1000UI /semaine
- Amlor® 5mg/j
- Flagyl® 1,5 g/j
- Depakine® 2g/j
- Lantus® 8UI
- Novorapid® 3x/j

3. Patient N°3

Il s'agit de monsieur K.M, blanc âgé de 30 ans, ayant un poids de 60 Kg, marié, père d'un enfant, en hémodialyse depuis 2005 pour une insuffisance rénale chronique terminale sur néphropathie indéterminée (apparition récente de lithiase).

Le patient a bénéficié le 07 -11 -2008 d'une transplantation rénale à partir d'un donneur vivant apparenté, son frère âgé de 26 ans.

Le protocole d'immunosuppression était une induction par Basilixumab (Simulect®) 20mg à J0 et J4 ,et une trithérapie associant corticoïdes (méthyl prédnisolone (Solumédrol®) 625mg avant et après la transplantation puis prédnisone (Cortancyl®) 60mg /j introduit à J1), MMF(Cellcept®) 2g/j et Tacrolimus (Prograf®) 7mg x2/j à adapter selon C0 avec C0 cible entre 10 et 15 ng/ml les trois premiers mois puis entre 8 et 10 ng/ml par la suite.

Le délai de dégression à 10 mg /j pour le traitement corticoïde associé était de 21 jours post-transplantation.

Le protocole anti-infectieux comprenait : Augmentin®, Bactrim®, Rovalcyte® et Fungisone® per os.

Sur le plan rénal : la reprise de la diurèse était immédiate. La créatininémie à J0 était à 96 mg/l avec reprise retardée de la fonction rénale par nécrose tubulaire aigue du greffon avec ultérieurement une baisse progressive de la créatininémie jusqu'à une valeur de 14 mg/l à J28 (Figure 9).

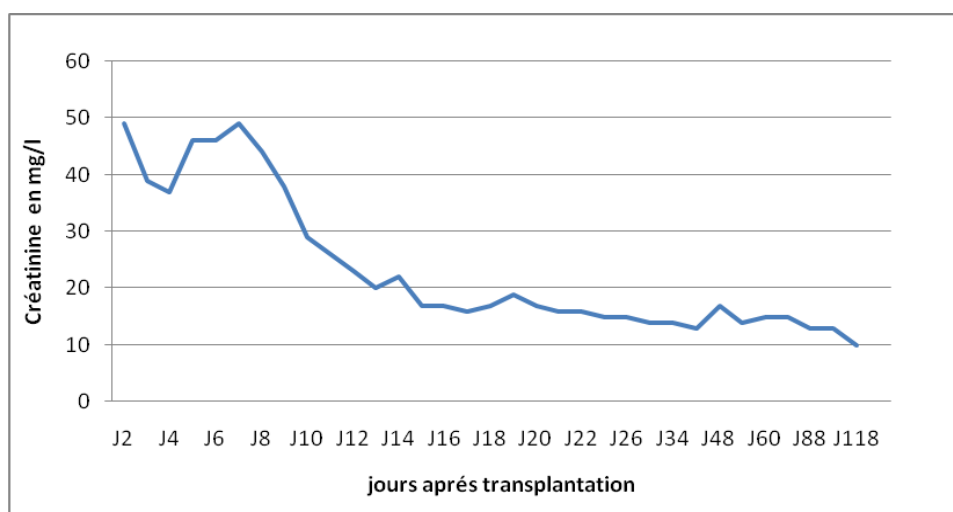


Figure 9 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation chez le patient N°3

➤ Tacrolémie

Chez ce patient la concentration sanguine de Tacrolimus a atteint la fourchette thérapeutique lors du 1^{ère} dosage (J3). La figure 10 montre l'évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation et le tableau III résume le nombre de dosages dans la fourchette thérapeutique, infra et supra-thérapeutiques.

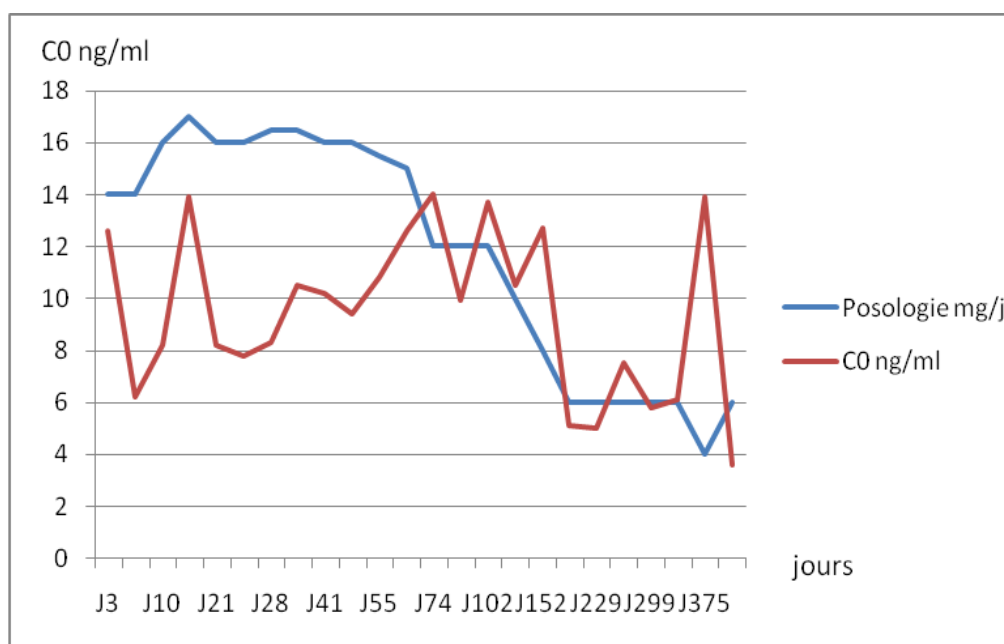


Figure 10 : évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation chez le patient N°3

Tableau III : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°3

Ancienneté de la greffe rénale	1-91j	92-382j
Fourchette thérapeutique de TAC (ng/ml)	10-15	8-10
Nombre de dosages (C0) de TAC infra- thérapeutique	7	6
Nombre de dosages (C0) de TAC dans la fourchette thérapeutique	7	0
Nombre de dosages (C0) de TAC supra- thérapeutique	0	4
Total	14	10

➤ **Les complications suivantes ont été observées :**

- Hypertension artérielle à 150 /90 mmHg à J6 traitée par un inhibiteur calcique Amlor® 10 mg /j puis 5mg/j. Ce traitement a été arrêté à J12 devant la normalisation des chiffres tensionnels.
- Diarrhée à J5 (examen parasitologique des selles normal)
- Augmentation des ALAT (64 U/L) à J3 ayant persisté 8 jours avec retour spontané à la normale à partir de J12 (39 U/L).
- Anémie corrigée après mise du patient sous Tardyféron® 2 cp /j et Recormon® 2000UI 3x /semaine.
- Tremblement
- Grippe H1N1 traitée par Tamiflu®75mg 2cp/j pendant 5 jours
- Diabète : justifiant la mise du patient sous un antidiabétique oral à J28 (Novonorm®) à une posologie de 0,5 mg 3x /j puis à J152 à une posologie de 1mg 3x /j. La figure 11 montre l'évolution de la glycémie à jeun en post- transplantation.

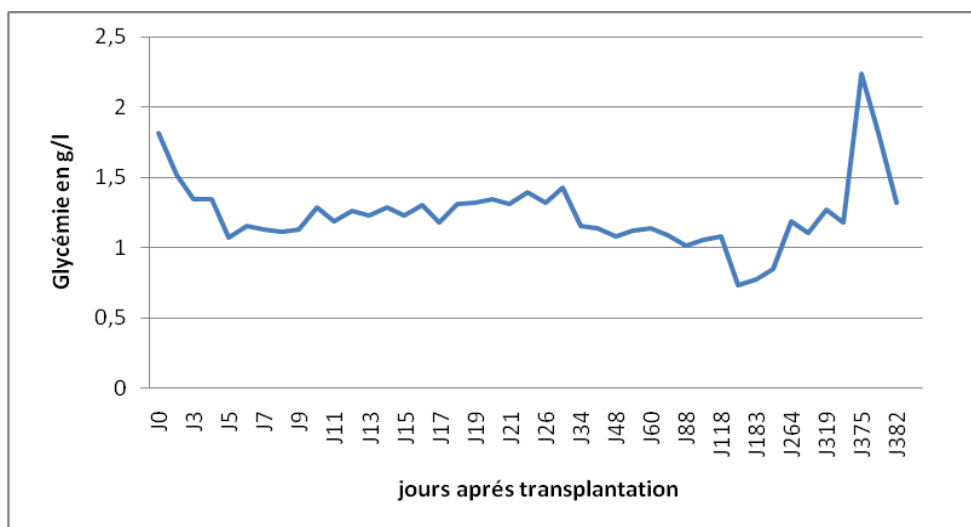


Figure 11 : évolution de la glycémie à jeun en post-transplantation
chez le patient N°3

Le patient a quitté le service à J30 de la transplantation.

➤ **Traitements de sortie :**

- Cortancyl 10mg/j
- Cellcept 1mg x 2/j
- Prograf 6mg x 2/j
- Bactrim® 800 mg 3 x /semaine
- Fungisone® 1cuillères à mesures 3x /j
- Oedes® 20mg/j le soir
- Rovalcyte® 450 mg 3x/semaine
- Recormon® 2000 UI 3inj sc /semaine
- Tardyferon ®2 cp /j
- Novonorm® 1mg 3x /j

4. Patient N°4

Il s'agit de M^{lle} S.S, blanche âgée de 18 ans, ayant un poids de 28 Kg, célibataire, en hémodialyse depuis 2004 pour une insuffisance rénale terminale dont la néphropathie initiale est restée indéterminée.

La patiente a bénéficié le 08 -11 -2008 d'une transplantation rénale à partir d'une donneuse vivante apparentée, sa mère âgée de 49 ans.

Le protocole d'immunosuppression était une induction par Basilixumab (Simulect®) 20mg à J0 et J4, et une trithérapie associant corticoïdes (solumédrol®) 500mg à J-1et (Cortancyl®) 60mg/j introduit à J1 , MMF (Cellcept®) 1g/j et Tacrolimus (Prograf®) 6mg x2/j à adapter selon C0 avec C0 cible entre 10 et 15 ng/ml les 3 premiers mois puis entre 8 et 10 ng/ml par la suite.

Le délai de dégression à 10 mg /j pour le traitement corticoïde associé était de 9 jours post-transplantation.

Le protocole anti-infectieux comprenait : Augmentin®, Bactrim®, Rovalcyte® et Fungisone® per os.

Sur le plan rénal : la reprise de la diurèse était immédiate associée à une diminution spontanée de la créatinine à J0. Le nadir était à 13 mg/l dès J9. De J59 jusqu'à J89, une élévation de la créatinine était notée (figure 12). Les valeurs se sont ensuite progressivement normalisées après diminution des doses de TAC.

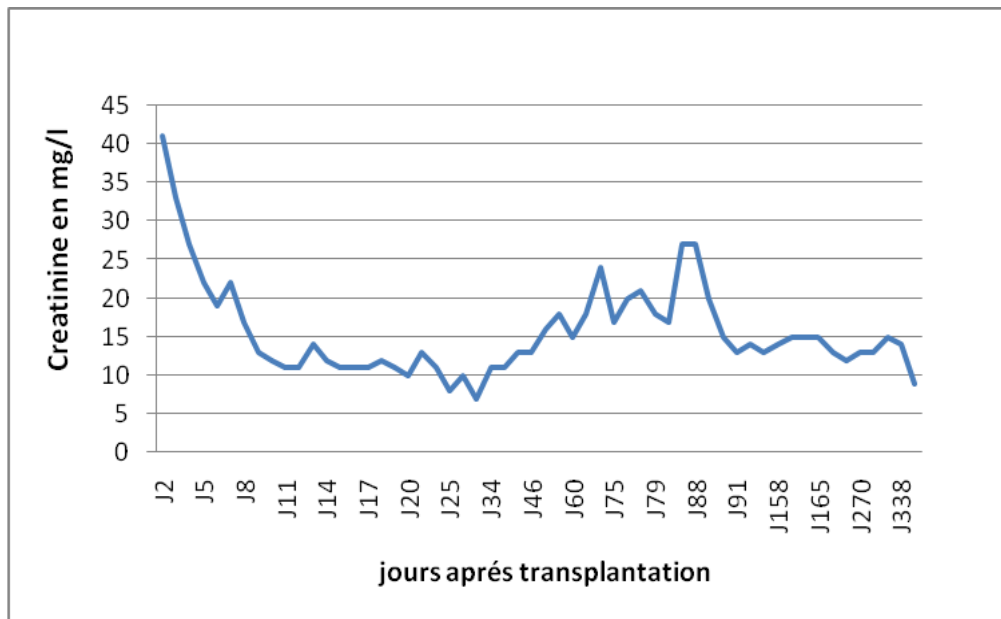


Figure 12 : evolution de la Créatininémie en post-transplantation
chez la patiente N°4

➤ Tacrolémie

Chez cette patiente la concentration sanguine de Tacrolimus a atteint la fourchette thérapeutique lors du 1^{er} dosage(J2). La figure 13 montre l'évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation et le tableau IV résume le nombre de dosages dans la fourchette thérapeutique, infra et supra-thérapeutiques.

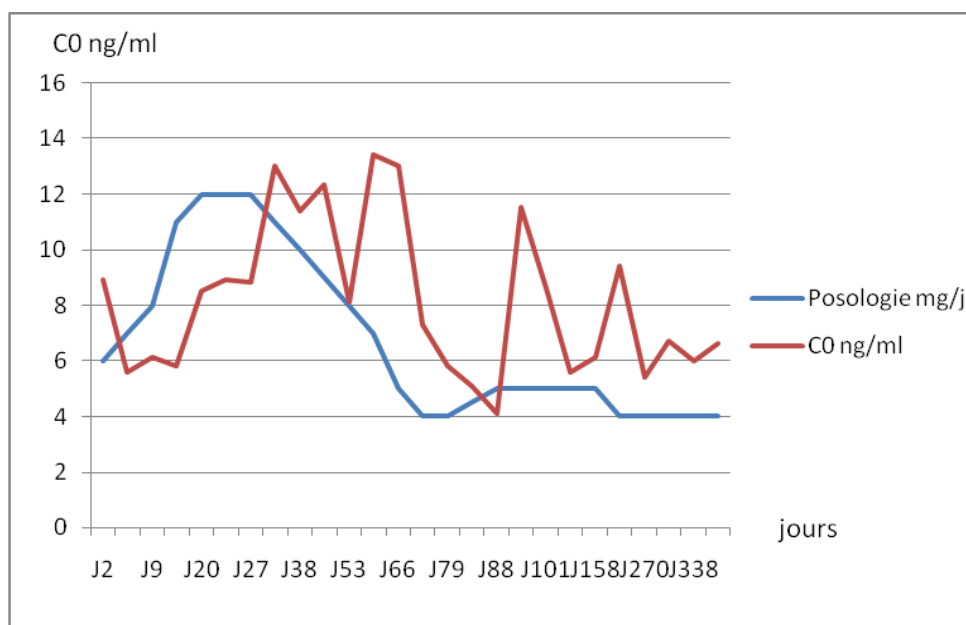


Figure 13 : évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation chez la patiente N°4

Tableau IV : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez la patiente N°4

Ancienneté de la greffe rénale	1-91j	92-378j
Fourchette thérapeutique de TAC (ng/ml)	10-15	8-10
Nombre de dosages (C0) de TAC infra-thérapeutique	11	6
Nombre de dosages (C0) de TAC dans la fourchette thérapeutique	7	2
Nombre de dosage (C0) de TAC supra-thérapeutique	0	0
Total	18	8

➤ **Les complications suivantes étaient observées :**

- A J4, la patiente a présenté une diarrhée avec vomissements et syndrome fébrile. L'hémoculture et l'examen parasitologique des selles étaient négatifs. Cette symptomatologie s'est rapidement résolue sous antidiarrhéique (Ercefuryl®).

- Après ablation de la sonde vésicale à J9, l'ECBU de contrôle a objectivé une infection urinaire à *E. coli* sensible aux céphalosporines de 3ème génération.

L'évolution était favorable sous Rocéphine® 1,5 g/j relayée par Oroken® 200mg x 2/j.

- Une rhabdomyolyse était révélée à J3 avec une myoglobulinémie à 239 ug/l spontanément résolutive en 3 jours.

- Une anémie normochrome mais macrocytaire et régénérative persistante a été observée les premiers jours. Le dosage de la vitamine B12 était à la limite inférieure de la normale et les folates dans les normes. Sous érythropoïétine 12000 UI / semaine, spéciafoldine® 5 mg x2 /j et bécidouze® 1Cp x 2/j, une augmentation nette et progressive de l'hémoglobine a été obtenue passant de 5,8g/dl à 8,3g/dl.

- Une gastroentérite infectieuse à J88 avec diarrhée et vomissements a entraîné une insuffisance fonctionnelle du greffon (élévation de la créatinine de 15 à 17 mg/l) associée à un syndrome de déshydratation. L'évolution était favorable après réhydratation associée à ciprofloxacine 200 mg en IV 2 x /j.

- Tremblement

La patiente a quitté le service à J26 de la transplantation, pour être revue en consultation 2 fois par semaine.

➤ **Traitement de sortie :**

- Cortancyl® 10mg/j
- Cellcept® 625mg x 2/j
- Prograf ®6mg x 2/j
- Bactrim ®400 mg 3 x /semaine
- Fungisone® 1cuillère à mesure 3x /j
- Oedes® 20mg/j le soir
- Rovalcyte® 450 mg 3x/semaine
- Recormon® 3000 UI 4inj SC /semaine
- Calcadia® 1 sachet /j
- Un alfa® 1 ug 2 x /semaine
- Tardyféron® 2 cp/j

5. Patient N°5

Il s'agit de monsieur B.H, blanc âgé de 33 ans, ayant un poids de 57 Kg, marié, père d'un enfant, en hémodialyse depuis 2004 pour une insuffisance rénale chronique sur néphropathie glomérulaire.

Le patient a bénéficié le 26 -06 -2009 d'une transplantation rénale a partir d'une donneuse vivante apparentée, son épouse âgée de 22 ans.

Le protocole d'immunosuppression était une induction par Basilixumab (Simulect®) 20mg à J0 et J4, et une trithérapie associant corticoïdes (cortancyl®) 60mg avec dégression rapide pour arriver à 10 mg/j à la J39, MMF(Cellcept®) 2g/j avec baisse à partir du 2ème mois à 1g/j et Tacrolimus (Prograf®) 6mg x 2/j à adapter selon C0, avec C0 cible entre 7 et 10 ng/ml le 1^{er} mois puis entre 3 et 7 ng/ml par la suite.

Le protocole anti-infectieux comprenait Augmentin®, Bactrim®, Rovalcyte® et Fungisone® per os.

Sur le plan rénal : la reprise de la diurèse et de la fonction rénale était immédiate marquée par une diminution de la créatininémie à J0. Le nadir était à 11 mg/l dès J3.

A J31, il y a eu l'installation d'une insuffisance rénale aigue (créatinine à 18mg/l). Le contrôle à j33 a montré une baisse de la créatininémie à 14mg/l. La figure 14 montre l'évolution de la créatininémie en post-transplantation chez ce patient.

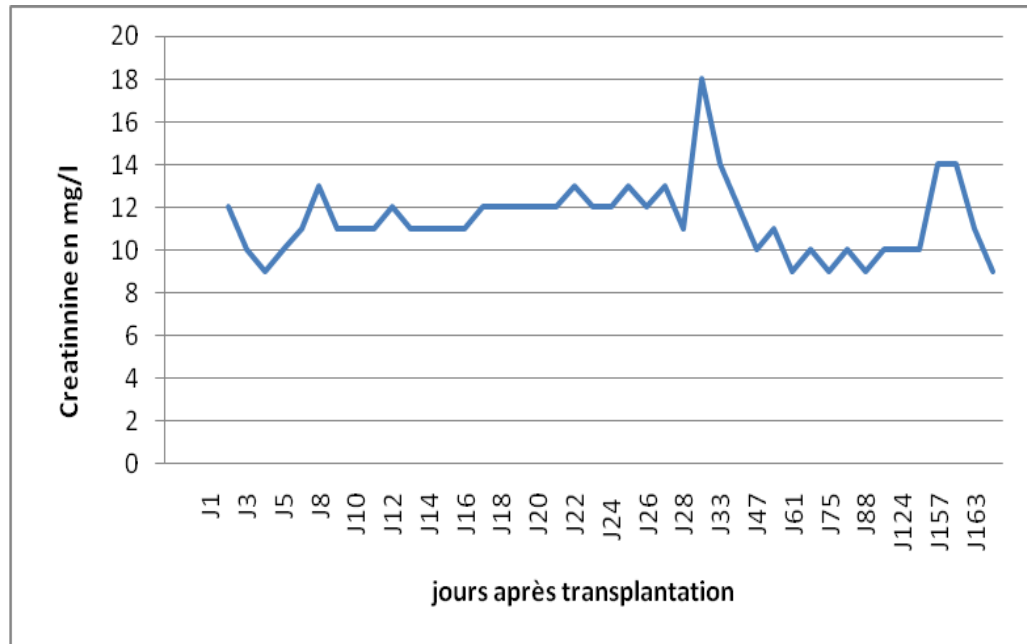


Figure 14 : évolution de la Créatininémie en post-transplantation
chez le patient N°5

➤ Tacrolémie

Chez ce patient la concentration sanguine C0 de Tacrolimus a atteint la fourchette thérapeutique lors du 3^{ème} dosage (J10). La figure 15 montre l'évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation et le tableau V résume le nombre de dosages dans la fourchette thérapeutique, infra et supra-thérapeutiques.

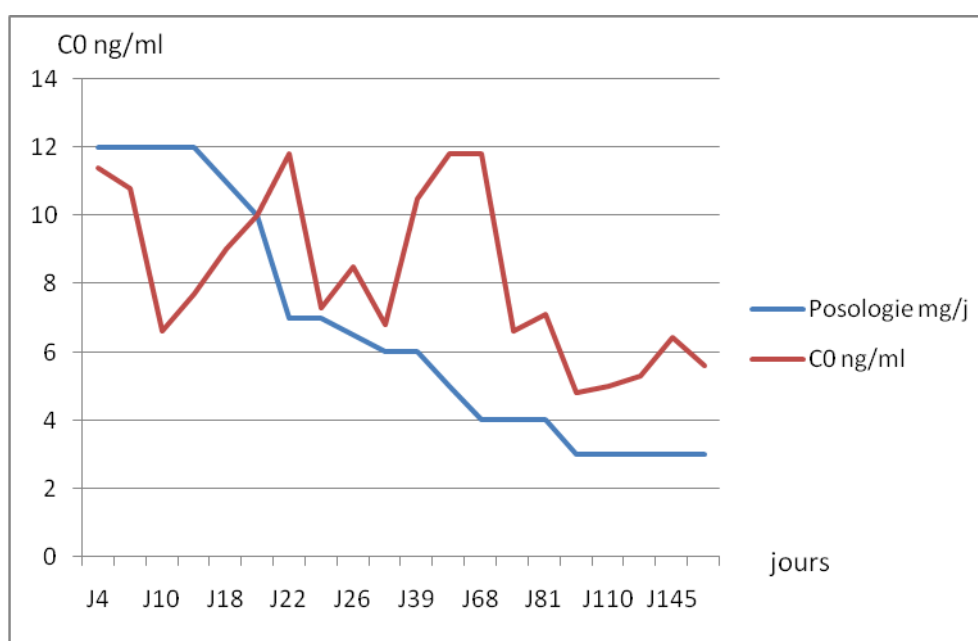


Figure 15 : évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation chez le patient N°5

Tableau V : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°5

Ancienneté de la greffe rénale	1-30j	31-177j
Fourchette thérapeutique de TAC (ng/ml)	7-10	3-7
Nombre de dosages (C0) de TAC infra- thérapeutique	0	0
Nombre de dosages (C0) de TAC dans la fourchette thérapeutique	6	8
Nombre de dosages (C0) de TAC supra- thérapeutique	3	3
Total	9	11

➤ **Les complications suivantes ont été observées :**

- Hypertension artérielle traitée par Amlor® 10mg/j et Sectral® 100 mg/j Puis par Sectral® seul.
- Prurit généralisé suite à l'administration d'Amlor ®
- Cytolyse hépatique avec augmentation d'ALAT (5 fois la normale), cholestase anictérique et augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie (3 fois la normale).

L'exploration morphologique hépatique et pancréatique était normale.

Suite à l'arrêt des traitements adjuvants (Fungisone®, Bactrim®, Mopral®, Tardyféron®, Sectral®), les bilans hépatiques et pancréatiques se sont stabilisés sans correction complète. Les immunosupresseurs (prograf® et cellcept®) ont été ensuite incriminés. La réduction de leurs doses a permis une régression progressive de la cytolysé hépatique et une diminution des activités des enzymes pancréatiques.

- Anémie corrigée par Tardyféron® et Recormon®
- Epigastralgie
- Diarrhées
- Tremblement

Le patient a quitté le service à J28 de sa transplantation, pour être revu en consultation toutes les semaines.

➤ **Traitement de sortie :**

- Cortancyl® 15mg/j
- Cellcept® 500mg x 2/j
- Prograf® 3mg x 2/j
- Bactrim® 400 mg /j
- Fungisone® 3 cuillères à mesures /j
- Mopral® 20mg/j
- Rovalcyte® 450 mg/j
- Crème écran total SVR 72 App/2h en cas d'exposition solaire.

6. Patient N°6

Il s'agit de monsieur A.A, blanc âgé de 44 ans, ayant un poids de 52 Kg, marié, père de 4 enfants, en hémodialyse depuis 2006 pour une insuffisance rénale chronique sur probable néphrite tubulo- interstitielle chronique.

Le patient a bénéficié le 27 -06 -2009 d'une transplantation rénale à partir d'une donneuse vivante apparentée, son épouse âgée de 33 ans.

Le protocole d'immunosuppression était une induction par Basilixumab (Simulect®) 20mg à J0 et J4 et une trithérapie associant corticoïdes (Cortancyl®) 50mg/j avec dégression rapide pour atteindre 10 mg/j à J33, MMF (mécophénolate mofétil) (Cellcept®) 2g/j avec une baisse à partir du 2ème mois à 1g/j et Tacrolimus (Prograf®) 5mg x 2/j à adapter selon C0, avec C0 cible entre 7 et 10 ng/ml le 1^{er} mois puis entre 3 et 7 ng/ml par la suite.

Le protocole anti-infectieux comprenait Augmentin®, Bactrim®, Rovalcyte® et Fungisone® voie orale.

Sur le plan rénal : la reprise de la diurèse et de la fonction rénale était immédiate. Elle a été marquée par une diminution spontanée de la créatininémie à J0. Le nadir était à 10 mg/l dès J9.

La période Entre J12 et J27 a connu l'installation d'une insuffisance rénale aiguë (créatinine =17 mg/l à J27) et d'une tachycardie. Un surdosage en immunosuppresseurs a été incriminé et la décision d'une dégression progressive de Tacrolimus a été prise.

L'évolution était marquée par la disparition de la symptomatologie cardiaque sans amélioration de la fonction rénale.

A J30, une amélioration de la fonction rénale était notée avec une créatininémie à 14 mg /l. Cependant, les jours J72 et J88 étaient marqués par l'installation d'une insuffisance rénale aiguë à 17mg/l de créatinine. Par la suite les valeurs de la créatinine sont devenues normales.

L'évolution de la créatininémie en post-transplantation est objectivée par la figure 16.

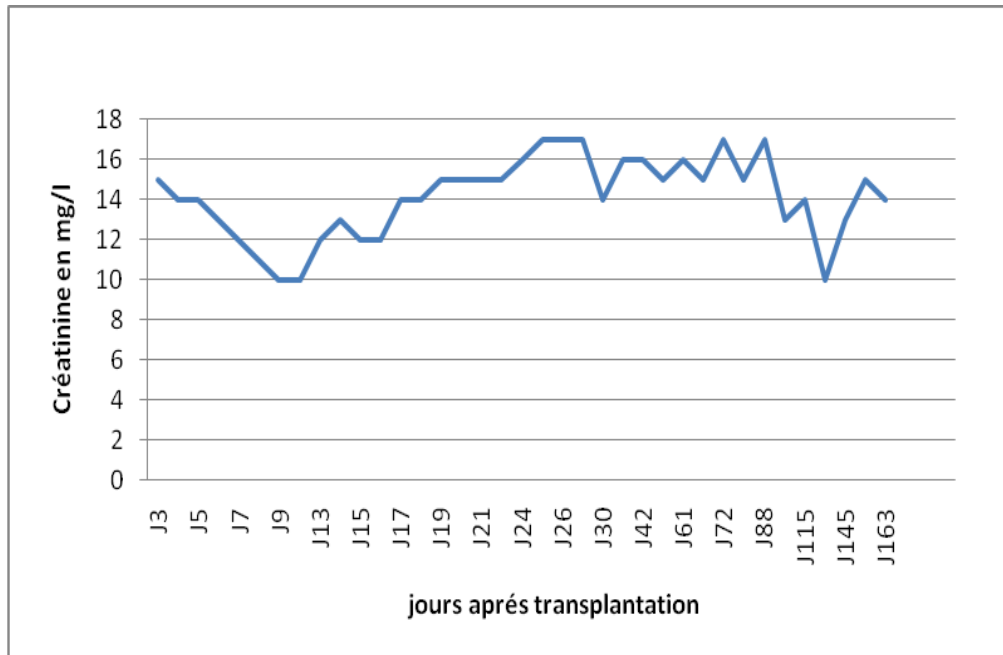


Figure 36 : évolution de la créatininémie en post-transplantation
chez le patient N°6

➤ **Tacrolémie:**

Chez ce patient, la concentration sanguine de Tacrolimus a atteint la fourchette thérapeutique lors du 2^{ème} dosage. La figure 17 montre l'évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation et le tableau VI résume le nombre de dosages dans la fourchette thérapeutique, infra et supra-thérapeutiques.

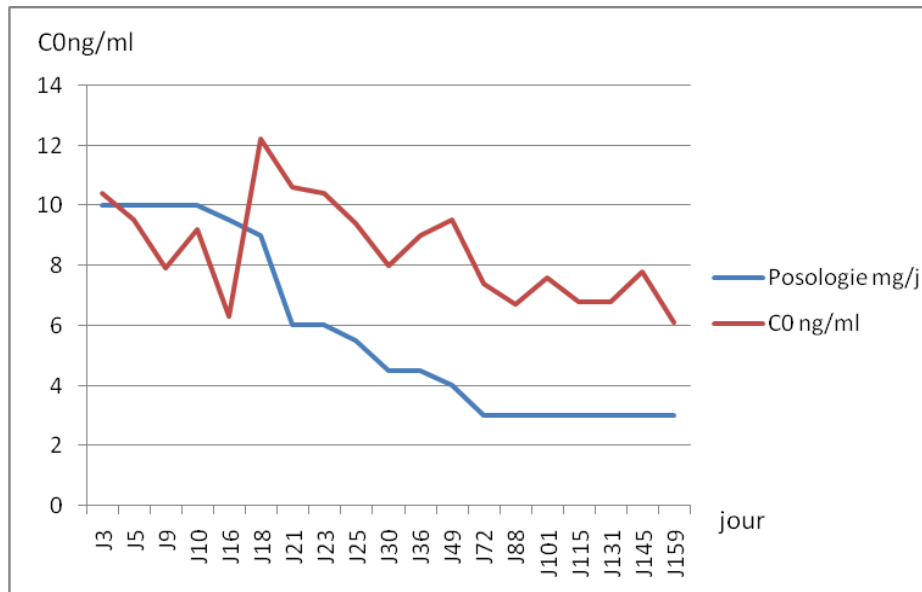


Figure 17 : évolution de la tacrolémie en fonction de la posologie en post-transplantation chez le patient N°6.

Tableau VI : répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique et de l'ancienneté de la greffe rénale chez le patient N°6

Ancienneté de la greffe rénale	1-30j	31-163j
Fourchette thérapeutique de TAC (ng/ml)	7-10	3-7
Nombre de dosages (C0) de TAC infra-thérapeutique	1	0
Nombre de dosages (C0) de TAC dans la fourchette thérapeutique	5	4
Nombre de dosages (C0) de TAC supra-thérapeutique	4	5
Total	10	9

➤ **Les complications suivantes ont été observées :**

- Hypertension artérielle traitée par AMLOR® 5mg/j qui a été arrêté à J9.
- Anémie corrigée par Tardyféron®.

Le patient a quitté l'hôpital à J10, pour être revu en consultation toutes les semaines.

➤ **Traitement de sortie :**

- Cortancyl® 20 mg /j
- Cellcept® 1g x 2/j
- Prograf® 5mg x 2/j
- Rovalocyte® 450 mg/j
- Fungizone® 3cuillères à mesures /j
- Bactrim® 400 mg/j
- Mopral® 20 mg/j
- Tardyféron® 2cp/j

7. Patient N°7

Il s'agit de monsieur M.B, blanc, âgé de 37 ans, ayant un poids de 60 Kg. Ce patient a bénéficié le 11 -04 -2006 d'une transplantation rénale en France. 2ans après, il a continué son suivi au sein de l'HMIMV.

➤ **Protocoles d'immunosuppression :**

- Une corticothérapie par prednisone (Cortancyl®) 60 mg.
- Un anti-calcineurine : Tacrolimus (Prograf ®).
- Un anti-métabolite : mycophénolate mofétil (Cellcept®).

➤ **Les complications suivantes ont été notées :**

- Hépatite aigue cytolytique avec cholestase probablement liée à Bactrim®.
- Diabète de novo diagnostiqué dans les suites de la transplantation rénale en mai 2006. Le patient était mis sous insulinothérapie lantus® et novorapid®.

➤ **Traitements associés :**

- Inipomp® 20 mg/j
- Zocor® 20mg/j
- Amlor® 5mg/j
- Atarax®1cp/j
- Ursolvant® 200mg 3 à 5x /j
- Novorapid®
- Lantus® 14 UI le soir

II. CONCENTRATIONS RESIDUELLES DE TAC (Co) ET DOSES ADMINISTREES

Nous avons colligé, au total 164 échantillons. La moyenne des doses de Tacrolimus administrées était de $10,45 \pm 6,73$ mg et la moyenne des concentrations sanguines était de $8,94 \pm 3,39$ ng/ml.

1. Répartition des dosages en fonction de la fourchette thérapeutique

Parmi les échantillons, 43,9 % avaient des concentrations infra-thérapeutiques, 37,8% avaient une concentration dans l'intervalle thérapeutique, 18,29% avaient des concentrations supra-thérapeutiques (Figure 18).

Lors du 1^{er} dosage, la concentration sanguine de Tacrolimus était infra-thérapeutique chez 2 patients, comprise dans la fourchette thérapeutique chez 2 patients et supra-thérapeutique chez 2 patients.

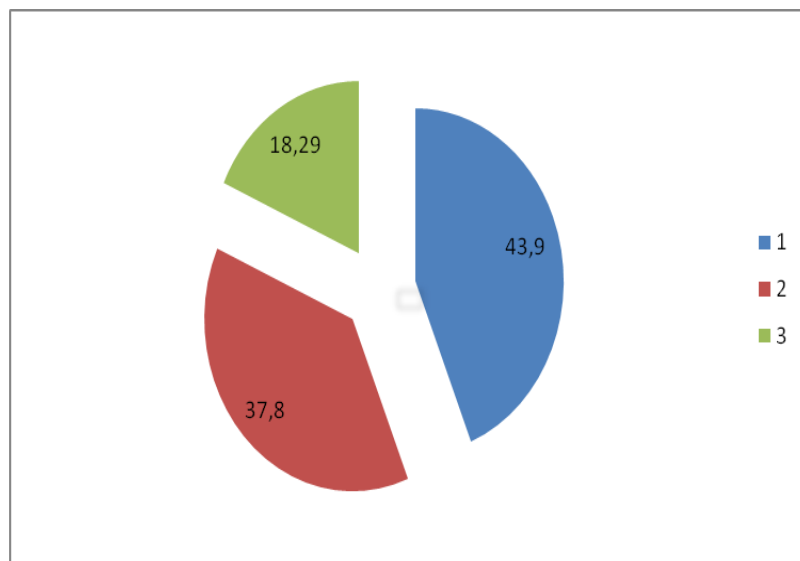


Figure18 : répartition des concentrations sanguines selon la fourchette thérapeutique

1 : pourcentage des concentrations sanguines infra-thérapeutiques

2 : pourcentage des concentrations sanguines dans la fourchette thérapeutiques

3 : pourcentage des concentrations sanguines supra-thérapeutiques

2. Corrélation entre les doses administrées et les concentrations résiduelles de TAC

L'analyse statistique par SPSS 15.0, a montré une très faible corrélation entre les doses de Tacrolimus administrées et les concentrations sanguines résiduelles chez nos patients ($r = 0,286$ et $p < 0,001$) (Figure 19).

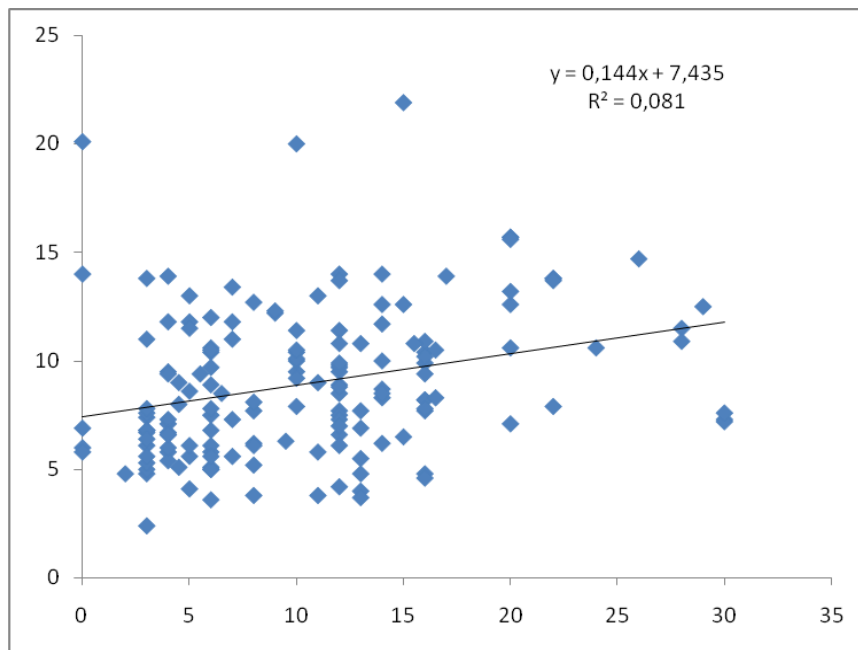


Figure 19: corrélation de Pearson entre les doses administrées et les C0 de Tacrolimus.



Discussion

I.GENERALITES :

1. Évolution des traitements immunosuppresseurs

Les six premières tentatives d'immunosuppression pour transplantation (Tx) d'organe (greffe rénale) chez l'homme, réalisées à Boston et à Paris en 1960 et 1962, ont consisté en une irradiation corporelle subtotale.

Par la suite, a commencé l'ère de l'immunosuppression par des agents pharmacologiques moins toxiques. La première étape a été l'utilisation de l'azathioprine (Aza) en 1963. Il a été observé dans ce contexte qu'après la survenue d'un rejet, l'adjonction de fortes doses de corticoïdes pouvaient traiter le rejet et permettre chez certains patients une survie du greffon à long terme après diminution secondaire de l'immunosuppression. L'étape suivante fut l'utilisation de sérum antilymphocytaire (SAL) dans le contexte de la Tx hépatique et cardiaque en 1967 et 1968. Les Tx étaient alors effectuées avec une immunosuppression utilisant l'association de SAL, de corticoïdes et d'Aza. La découverte en 1976 de la cyclosporine A (CsA) a révolutionné la Tx. Par la suite, il est apparu que les résultats à long terme étaient excellents et que l'utilisation de la CsA permettait de diminuer nettement les doses de corticoïdes jusque là nécessaires. Le tacrolimus (TAC), une seconde drogue ayant un mécanisme d'action similaire, a été découvert à la fin des années 1980. Ces deux «anticalcineurines » (CsA et TAC) représentent depuis les années 1980, la pierre angulaire de la majorité des protocoles d'immunosuppression.

Dans les années 1980, a débuté également l'ère des anticorps (AC) monoclonaux. L'arsenal thérapeutique s'est enrichi ainsi de l'orthoclone (OKT3), un AC monoclonal dont la cible est la molécule CD3, à la surface des

lymphocytes T. Dans le milieu des années 1990, est apparu un nouvel AC monoclonal, l'AC anti récepteur de l'interleukine-2 (anti-R-IL2). Les résultats initiaux ont démontré en fait que l'anti-R-IL2 était quasiment aussi efficace que le SAL avec moins d'effets secondaires. La dernière drogue majeure découverte avant l'an 2000 fut le mycophénolate mofétil (MMF). L'utilisation de MMF permet donc d'inhiber la prolifération des lymphocytes de façon plus efficace et avec en théorie moins d'effets secondaires que l'Aza. Le MMF a donc petit à petit remplacé l'Aza à partir de la fin des années 1990.

La première drogue apparue aux alentours de l'an 2000 est la rapamycine (Rapa) qui inhibe l'activation du lymphocyte par l'IL2. La seconde drogue est le mycophénolate sodique qui est une molécule analogue au MMF mais qui, de part un métabolisme différent, ne possède pas autant d'effets secondaires. La troisième drogue est le FTY720. Cette nouvelle molécule est d'un tout nouveau genre et agit via un mécanisme d'action novateur [1].

Depuis lors, de nombreux médicaments immunosuppresseurs, chimiques et biologiques (anticorps polyclonaux, monoclonaux, molécules de fusion), ont été développés (figure 20), et ont permis notamment de réduire l'incidence du rejet aigu, actuellement inférieur à 20 % après transplantation, du rejet grave ou réfractaire et du rejet chronique [2].

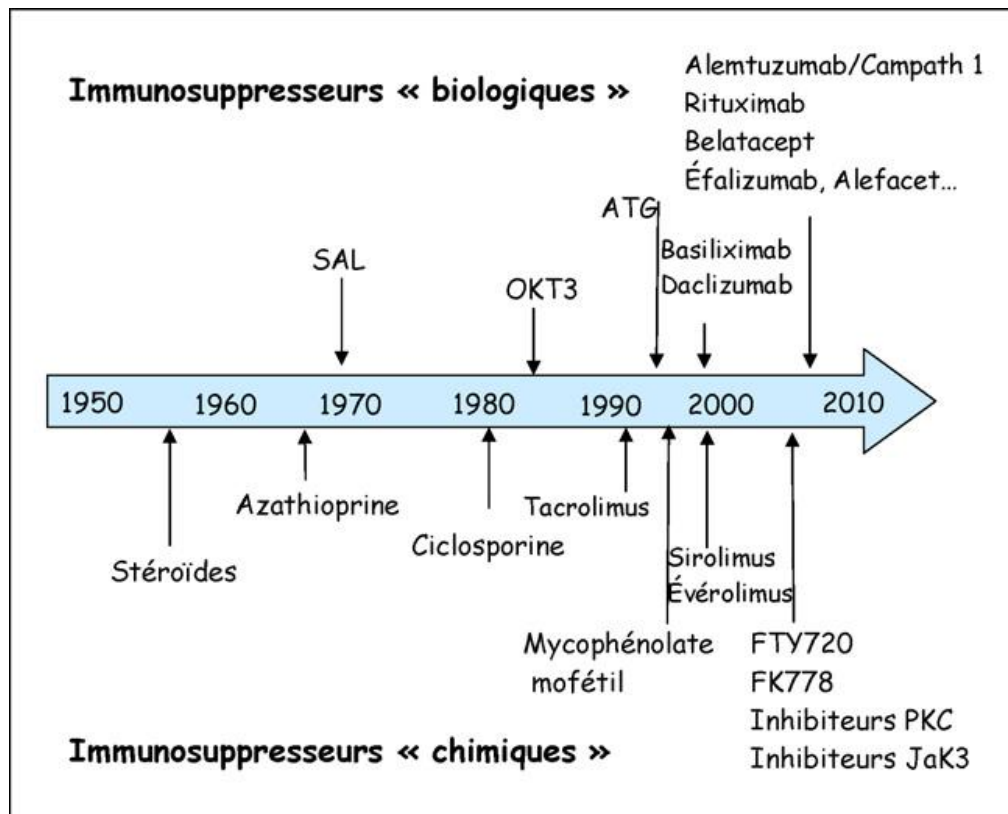


Figure 20 : historique de l'immunosuppression [2].

2. Réponse allo-immune

L'activation complète d'un lymphocyte T naïf requiert plusieurs signaux [3] (Figure 21). Le premier naît de la reconnaissance d'un déterminant antigénique, les molécules *human leukocyte antigen* (HLA) par exemple, par le récepteur T (TCR) du lymphocyte. Ce premier signal est transmis par la molécule CD3, couplée aux protéines tyrosine kinase lck et ZAP-70, qui le relaient par trois voies de signalisation : celle des *mitogen-activated proteins* (MAP) kinases, celle dépendante du couple calcium-calcineurine et enfin celle

impliquant la protéine kinase C θ (PKC θ), qui activent respectivement les facteurs de transcription AP-1, *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT) et NFkB. Ces derniers conduisent à l'expression de CD154 (CD40 ligand), mais aussi de l'interleukine (IL) 2 et de la chaîne α (CD25) de son récepteur. La molécule CD154 engage son ligand CD40 sur la cellule présentatrice d'antigène qu'elle active, induisant ainsi une augmentation de l'expression des molécules CD80 et

CD86 [4]. Celles-ci permettent de délivrer le second signal par l'engagement de la molécule de cosignal CD28 sur le lymphocyte. Ce cosignal renforce le signal transmis par le TCR, en activant AP-1, qui complexé à NFAT, transactive les gènes IL2 et IL2R. Son absence ne permet pas au lymphocyte de s'activer totalement et celui-ci devient anergique. La molécule *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen* (CTLA)-4, dont l'expression est différée, reconnaît le même ligand CD80/86 que la molécule CD28. Elle délivre un signal négatif à la cellule présentatrice d'antigène comme au lymphocyte, en induisant, en particulier, l'expression de l'enzyme indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO). L'IDO dégrade le tryptophane nécessaire à la prolifération cellulaire. L'affinité de CTLA-4 pour CD80/86, 100 fois supérieure à celle de CD28, confère un avantage au signal négatif qui met un terme à l'activation. L'expression induite de CD25 (IL2R α) permet la formation du récepteur de haute affinité de l'IL2, associant les chaînes α , β et γ . Les chaînes β et γ sont constitutivement exprimées et partagées avec d'autres récepteurs aux cytokines dont l'IL15R. Ces récepteurs transmettent un troisième signal qui conduit à la prolifération cellulaire, à l'expression de gènes antiapoptotiques et à la production de cytokines et de chémokines. Trois voies principales de signalisation sont

décrites en aval du récepteur de l'IL2: une voie MAP-kinase, une voie initiée par la Janus kinase 3 (JAK 3) [5], mettant en jeu les protéines STAT5 et une voie en aval de la phospho-inositide-3-kinase (PI-3K), impliquant *mammalian target of rapamycin* (mTOR) [6]. La prolifération cellulaire requiert la synthèse de nucléotides purines et pyrimidines, respectivement dépendantes des enzymes inosine monophosphatase déshydrogénase (IMPDH) et dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH). Enfin, un certain nombre de récepteurs aux chémokines (CCR1, CXCR3, CCR5) et molécules d'adressage, comme le récepteur sphingosine-1-phosphate (S-1-P), sont exprimés, permettant au lymphocyte de quitter l'organe lymphoïde secondaire où il a été activé pour rejoindre le tissu cible [7].

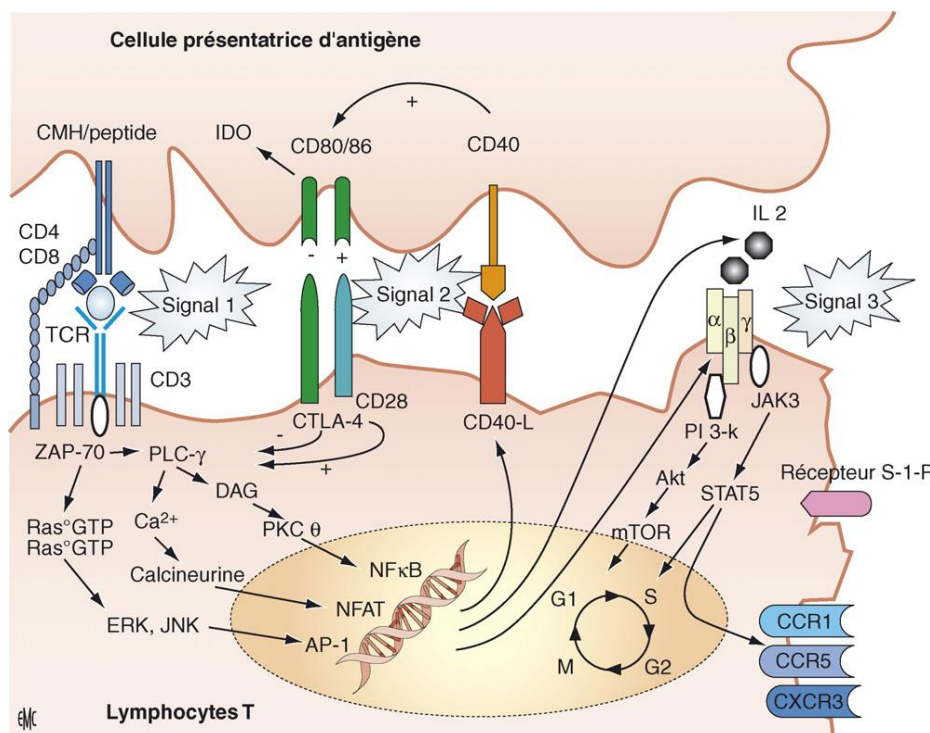


Figure 21 : représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T [3]

3. Classification des immunosuppresseurs

.Plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs sont actuellement disponibles. Chaque classe inhibe une ou plusieurs étapes distinctes de l'activation du lymphocyte T, qui est la cellule effectrice principale du rejet. Pour cette raison, les protocoles immunosuppresseurs associent souvent plusieurs drogues appartenant à des classes différentes pour augmenter l'efficacité antirejet.

3.1 Traitements immunosuppresseurs chimiques

*** Corticoïdes**

Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires considérables et entraînent à doses élevées une importante déplétion des lymphocytes du sang circulant. En outre, les corticostéroïdes inhibent la transcription des gènes de cytokines, tant au sein des cellules T que des macrophages. Ils sont encore aujourd'hui utilisés en traitement d'entretien chez la majorité des patients et restent le traitement de première intention (en bolus intraveineux) lors de la crise de rejet. Leurs effets secondaires sont toutefois multiples: hypertension artérielle, diabète, hyperlipémie, ostéoporose.

Les corticoïdes peuvent être utilisés dans le traitement d'attaque après transplantation selon des modalités posologiques variables selon les schémas d'immunosuppression [8,9].

✱ **Inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine A (CsA) et tacrolimus(TAC)**

Les représentants de cette classe constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des patients transplantés. Ces deux molécules se lient à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires, les immunophilines. La CsA se fixe sur la cyclophiline, et le TAC sur la *FK-binding-protein* (FKBP)-12 [8].

✱ **Inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*)**

• **Sirolimus (SRL)**

Le SRL, ou rapamycine, dont la structure biochimique ressemble à celle de TAC, se lie à la même immunophiline, le FKBP-12. Toutefois, à la différence du TAC, le SRL agit à une étape ultérieure de l'activation lymphocytaire : il n'inhibe pas la calcineurine mais bien une molécule, *mammalian target of rapamycin* (mTOR), impliquée dans la prolifération induite par des cytokines telles l'IL2, l'IL4, l'IL7 ou encore l'IL15.

Leurs Effets secondaires, consistent principalement en :

- une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie
- une thrombocytopénie ;
- des arthralgies, dont la cause pourrait être des fractures épiphysaires similaires à celles rencontrées sous CsA. L'avantage majeur du SRL réside dans le fait que, à l'inverse des ICN, cet immunosuppresseur est dépourvu d'effet néphrotoxique et ne provoque pas d'hypertension artérielle.

✱ **Rapamycine-derivative (RAD) ou Evérolimus**

Le RAD est une molécule presque identique au SRL. Une discrète modification biochimique a pour effet principal de réduire la très longue durée de demi-vie qui caractérise le SRL [8].

✱ **Inhibiteurs de la synthèse des bases puriques**

• **Azathioprine**

C'est un dérivé de la 6-mercaptopurine, molécule analogue aux purines, capable d'inhiber la synthèse des nucléotides puriques. Il est utilisé en transplantation rénale depuis environ 30 ans. Les effets secondaires sont une toxicité médullaire (surtout une leucopénie) et hépatique (sous forme de cholestase et parfois d'une maladie veinoocclusive).

L'azathioprine est utilisé comme traitement adjuvant pour la prévention des rejets aigus [10].

• **Inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)**

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue de l'acide mycophénolique(MPA). Cette molécule inhibe l'enzyme inosine-monophosphate déshydrogénase, impliquée dans la synthèse de novo des purines. Le MMF bloque plus spécifiquement les lignées cellulaires dont la prolifération dépend de cette voie de synthèse : les lymphocytes T et B et les monocytes. De plus, l'inhibition de cette enzyme interfère avec la synthèse des molécules d'adhésion. Les effets secondaires principaux du MMF sont la leucopénie et la diarrhée. Il faut noter que le MMF est dépourvu des effets secondaires rencontrés avec les ICN, le SRL ou les corticoïdes, tels l'hypertension, l'hyperlipémie, le diabète, la néphrotoxicité ou les complications osseuses [11].

✱ Inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques : léflunomide

Un autre traitement utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide, a pu être utilisé dans certains cas pour la prévention des rejets aigus après transplantation rénale. Le léflunomide, un malononitrilamide, inhibe l'activité de l'enzyme dihydroorotate-déshydrogénase (DHOH), enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques [12].

3.2 Traitements biologiques

Les agents immunosuppresseurs biologiques sont utilisés par voie parentérale. Ils sont réservés au traitement d'induction, c'est-à-dire à la prévention initiale des épisodes de rejet aigu, et au traitement des épisodes de rejet graves, résistant au traitement corticoïde initial. Il s'agit soit d'anticorps polyclonaux anti lymphocytaires soit d'anticorps polyclonaux anti lymphocytaire soit d'anticorps monoclonaux, chimériques ou humanisés.

✱ Agents déplétants

- **Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires**

Ils interviennent à différentes étapes de la réponse immunitaire, principalement la reconnaissance et l'activation du lymphocyte T. Ces anticorps entraînent une lymphopénie portant essentiellement sur les cellules T. le mécanisme principale d'élimination est l'opsonisation des lymphocytes T et leur phagocytose par le système réticulo-endothélial. Une inactivation cellulaire par recouvrement et /ou modulation antigénique (disparition des récepteurs de la surface cellulaire) peut également intervenir. Par ailleurs, une inhibition des phénomènes d'adhésion et de transduction du signal participe à l'action immunosuppressive [13, 14,15].

✱ **Anticorps monoclonaux déplétants**

- **Anticorps anti-CD3**

Les anticorps monoclonaux anti-CD3 ont été historiquement les premiers à être utilisés en clinique humaine. Le mécanisme d'action principal de l'anti-CD3 consiste en une déplétion du sang circulant en lymphocytes T. Le principal problème est la tolérance de ce traitement, puisque la première dose est associée à un relargage de cytokines responsables d'un syndrome clinique impressionnant, mimant un choc septique.

- **Anticorps anti-CD52 : alemtuzumab**

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé contre la molécule CD52. Cet anticorps entraîne une déplétion massive et durable des populations lymphocytaires. Il est utilisé pour traiter des leucémies chroniques lymphocytaires réfractaires.

Des études ont montré que cet anticorps pouvait être efficace pour la prévention et le traitement des rejets aigus après transplantation. Il pourrait aussi, en association avec le sirolimus, permettre l'obtention d'une forme de tolérance immunitaire. Les effets indésirables incluent en particulier des réactions de première dose, une neutropénie, et rarement une pancytopénie et des risques d'auto-immunité. Le risque majeur est celui de l'induction d'un état d'immunodépression sévère et prolongée.

- **Anticorps anti-CD20 : rituximab**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Il élimine ainsi la plupart des cellules B. Il est indiqué pour le traitement des lymphomes B non hodgkiniens, en particulier les lymphomes post-transplantation.

Le rituximab est aussi utilisé dans des indications faisant intervenir l'immunité humorale [16]. C'est le cas des rejets aigus humoraux après transplantation d'organe, mais aussi de pathologies telles que le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde. La molécule CD20 n'est pas présente à la surface des cellules B mémoires à longue demi-vie et, de ce fait, ne serait pas efficace pour permettre une déplétion au long terme de ce contingent cellulaire. Il n'est pas non plus actif sur les plasmocytes. En revanche, la déplétion observée dans le sang périphérique persiste de nombreux mois après l'injection de l'anticorps. Les complications sont principalement liées à une réaction de première dose.

*** Anticorps non déplétants**

Actuellement, les anticorps utilisés de façon habituelle après transplantation rénale sont les anticorps anti-CD25, c'est-à-dire dirigés contre le récepteur de l'IL-2. Ce récepteur est composé de trois chaînes associées à la surface lymphocytaire pour former un récepteur de haute affinité. La chaîne α (CD25) n'est exprimée à la surface cellulaire que lorsque le lymphocyte T est activé. Les anticorps anti-CD25 se fixent et bloquent la chaîne α de l'IL-2. Ils inhibent ainsi le signal de prolifération. Comme l'expression de CD25 nécessite une activation lymphocytaire T, les anticorps anti-CD25 ne sont responsables que d'une déplétion lymphocytaire limitée. Deux anticorps, l'un chimérique (basiliximab) et l'autre humanisé (daclizumab), ont récemment démontré leur efficacité et leur tolérance. Des anticorps de nouvelles générations, humanisés, pourraient redonner un intérêt clinique à ces molécules [10].

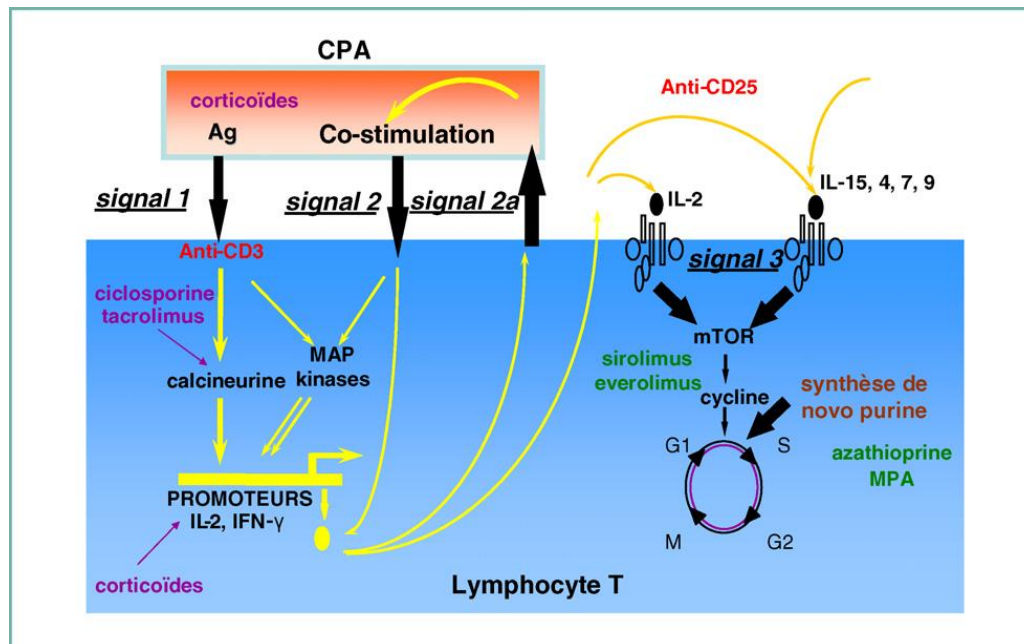


Figure 22 : les différentes cibles des médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation. [17]

3.3 Nouveaux traitements immunosuppresseurs

* Inhibiteurs du premier signal

Des inhibiteurs pharmacologiques du premier signal sont à l'étude. On compte parmi eux des inhibiteurs des kinases Lck, ZAP-70, PKC-h, mais aussi de la cascade des MAP kinases. Enfin, l'anticorps anti-CD3 humanisé non mitogénique (hOKT3γ1), à l'étude en transplantation rénale, intervient également dans la modulation du premier signal.

* Immunosuppresseurs bloquant le second signal

Le Belatacept® est une protéine de fusion, associant la molécule CTLA-4 avec le fragment Fc d'une IgG [18]. Son mode d'action est double. D'une part, cette protéine entre en compétition avec la molécule de cosignal CD28 des

lymphocytes, bloquant ainsi le second signal. D'autre part, elle délivre un signal immunosuppresseur aux cellules présentatrices d'antigène, notamment par l'induction de l'enzyme indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO). L'utilisation clinique du premier anticorps anti-CD154 (CD40L) [19], le hu5C8, s'est compliquée d'événements thromboemboliques, probablement par activation plaquettaire. Depuis, un autre anticorps, l'IDEC-131, a été développé contre un autre épitope de la même molécule. Il semble dépourvu d'effet procoagulant. Une étude de phase II a montré une supériorité d'un traitement par belatacept® par rapport à un traitement par cyclosporine dans la période initiale après la transplantation rénale [20].

*** Drogues ciblant le troisième signal**

D'autres inhibiteurs du troisième signal sont à l'étude. La molécule

CP-690,550 bloque la kinase JAK3, couplée à la chaîne c, commune aux récepteurs des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, et IL-21. La voie de signalisation dépendante de STAT5 est tout particulièrement affectée par cette inhibition. Il en résulte un effet antiprolifératif et une réduction de l'expression de cytokines et chémokines.

*** Agents modifiant le trafic et l'adressage lymphocytaire**

Le FTY720, dont l'évaluation clinique a été interrompue par la survenue de complications rétinienne, a un mode d'action particulièrement innovant. Il cible les mécanismes de trafic des lymphocytes. In vivo, le FTY720 est rapidement phosphorylé, donnant un composé actif, le FTY720-P qui partage une homologie structurale avec le sphingosine 1-phosphate (S1P). Celui-ci est sécrété par les plaquettes, mastocytes et cellules endothéliales après activation.

Des cinq récepteurs au S1P, le récepteur S1P1 est majoritairement exprimé par les lymphocytes. Des données récentes établissent que le récepteur S1P1 est nécessaire à l'efflux des cellules thymiques simple-positives (récents émigrants thymiques), comme à la sortie des lymphocytes des ganglions périphériques.

En conclusion, le FTY720-P bloque le récepteur S1P1, internalisé, provoquant une séquestration des lymphocytes dans les ganglions. D'autres agents immunosuppresseurs s'inscrivant dans la même stratégie sont à l'étude. Les récepteurs aux chémokines, CCR1, CXCR3 et CCR5, impliqués dans l'adressage des lymphocytes au site d'inflammation (rejet aigu), constituent des cibles privilégiées. Deux anticorps antagonistes des récepteurs CCR1 et CXCR3 sont en cours de développement. Ils constitueront sans doute des drogues d'appoint très intéressantes dans l'avenir [21].

4. Stratégies immunosuppressives

4.1 Bases du choix des stratégies immunosuppressives

En transplantation, les immunosuppresseurs ont toujours été utilisés en association pour diminuer la toxicité spécifique de chaque molécule et pour permettre de bloquer le système immunitaire à différents niveaux. Actuellement, les différentes molécules immunosuppressives disponibles rendent difficiles des propositions consensuelles de stratégies immunosuppressives. Les choix pourront se faire selon plusieurs critères :

- il peut s'agir du risque immunologique, défini par le degré d'incompatibilité HLA, le degré d'immunisation anti HLA et le rang de la transplantation. Les autres marqueurs sont encore trop à leurs balbutiements pour être inclus dans le choix en routine du traitement ;

- il s'agit aussi, et de plus en plus, de la qualité du greffon. En cas de greffon non optimal, c'est-à-dire prélevé chez un donneur pour lequel un doute existe sur l'obtention d'une fonction rénale satisfaisante, les traitements potentiellement néphrotoxiques devront être évités ou minimisés ;
- il peut également s'agir des caractéristiques du receveur, de son éthnie, de son sexe, de son âge, de ses antécédents tumoraux, métaboliques, cardiovasculaires, du risque viral ou même de sa pathologie néphrologique initiale ;
- enfin, à l'avenir, l'utilisation de la pharmacogénétique, pourrait aider à ces critères de choix [10].

4.2 Proposition de protocoles

Il est possible de diviser le traitement en deux grandes périodes : la période initiale et le traitement de maintenance.

*** Traitement de la période initiale**

• Induction biologique

Au cours des premiers jours ou semaines suivant la transplantation, un traitement court par globulines antilymphocytes ou anticorps anti-CD25 peut être utilisé. Un tel traitement est appelé « induction ». Un traitement d'induction est utile lors des transplantations chez des patients à risque immunologique. La place relative de l'un ou l'autre des types de traitement est discutable, mais des travaux récents semblent privilégier les anticorps déplétants [22].

En dehors de ces situations, l'intérêt d'un traitement d'induction est de diminuer l'incidence des rejets aigus à la période initiale après transplantation. Il ne semble pas, dans ce cas, exister de différences entre les deux types de traitements. De plus, l'utilisation d'une induction biologique permet de retarder et/ou de diminuer la posologie initiale des traitements par inhibiteurs de la calcineurine et, potentiellement, diminuer ainsi leur néphrotoxicité initiale.

- **Corticothérapie**

Le traitement par corticoïdes a représenté un des premiers traitements immunosuppresseurs. Cependant, en raison de leurs effets indésirables, il a été essayé depuis longtemps une diminution, voire un arrêt ou une absence complète des stéroïdes. De nombreuses études, ainsi que des méta-analyses, ont tenté de montrer l'efficacité relative de ces manœuvres. Une récente revue de la littérature précise que l'utilisation de faibles doses pendant une période de temps limitée après transplantation est associée, sauf dans une étude, à une augmentation de l'incidence des rejets aigus, mais à l'absence de différence en terme de survie des greffons.

- **Inhibiteur de la synthèse de bases puriques**

Depuis le milieu des années 1990, le mycophénolate mofétil a supplanté très largement l'azathioprine. Il convient cependant de noter qu'une étude randomisée n'a pas montré de différence entre ces traitements et que l'utilisation du mycophénolate mofétil n'a pas montré d'amélioration de la survie des greffons ou des patients. L'utilisation du mycophénolate de sodium ne semble pas apporter d'avantage notable [23].

- **Inhibiteurs de la calcineurine**

L'utilisation relative de la cyclosporine et du tacrolimus est affaire d'école. Une approche scientifique semble être de proposer la prise en compte des risques métaboliques (diabète ou troubles lipidiques) et le risque immunologique.

- **Inhibiteur de mTOR**

Malgré les attentes de ce traitement à la phase initiale, plusieurs études publiées montrent une augmentation des effets indésirables ou de l'incidence de rejet. D'autres études ont été arrêtées prématurément pour cette raison. Il ne semble donc pas opportun de proposer ce traitement à cette phase initiale.

- ✱ **Traitement de maintenance**

Le but n'est plus alors de privilégier l'efficacité immunosuppressive, mais plutôt la balance bénéfice/risque. La tendance est donc à la minimisation, soit des stéroïdes lorsqu'ils n'ont pas déjà été interrompus, soit des anticalcineurine. Il est également possible de remplacer un anticalcineurine par un inhibiteur de mTOR afin de profiter de l'absence de néphrotoxicité et des propriétés antitumorales de cette nouvelle classe [24].

II. ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE TACROLIMUS

A. Renseignements généraux et galéniques

- + DCI : tacrolimus ou FK506
- + Classe chimique : macrolide, issu de *Streptomyces tsukubaensis*.
- + Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseur.
- + Nom de spécialité : Prograf® (laboratoire Fujisawa).
- + Forme galénique (présentation) :
 - ✧ Gélules opaques à 1 mg (blanche) et 5mg (brique) (blister)
 - ✧ Ampoules 5 mg / 1 ml (solution incolore, stérile)
- + Composition :
 - * *Gélules opaques*
 - substance active : Tacrolimus
 - substances auxiliaires :
 - hydroxypropylméthylcellulose,
 - croscarmellose sodique,
 - lactose,
 - stéarate de magnésium.
 - * *Ampoules* :
 - substance active : Tacrolimus
 - substances auxiliaires :
 - huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - éthanol.

✚ Stabilité et conditions de conservation :

✱ *Gélules :*

- 24 mois à température inférieure à 30°C et à l'abri de l'humidité
- après ouverture du blister, 3 mois à température inférieure à 30°C

✱ *Ampoules :*

- 24 mois à température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière
- après reconstitution, la solution doit être administrée dans les 24 heures

B. Renseignements physicochimiques

✚ Formule moléculaire : $C_{44}H_{69}NO_{12}$, H_2O

✚ PM : 822 Da

✚ Structure chimique :(Figure 23)

- Structure cyclique à 23 éléments.
- Action in vitro : 10 à 100 fois plus puissante que la ciclosporine A

✚ Point de fusion : 127 - 129 °C

✚ Caractères organoleptiques : Cristaux blancs ou poudre microcristalline

✚ Solubilité :

- Très soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'acétone
- Soluble dans l'éther et le polyéthylène glycol
- Pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane
- Assez soluble dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol [25].

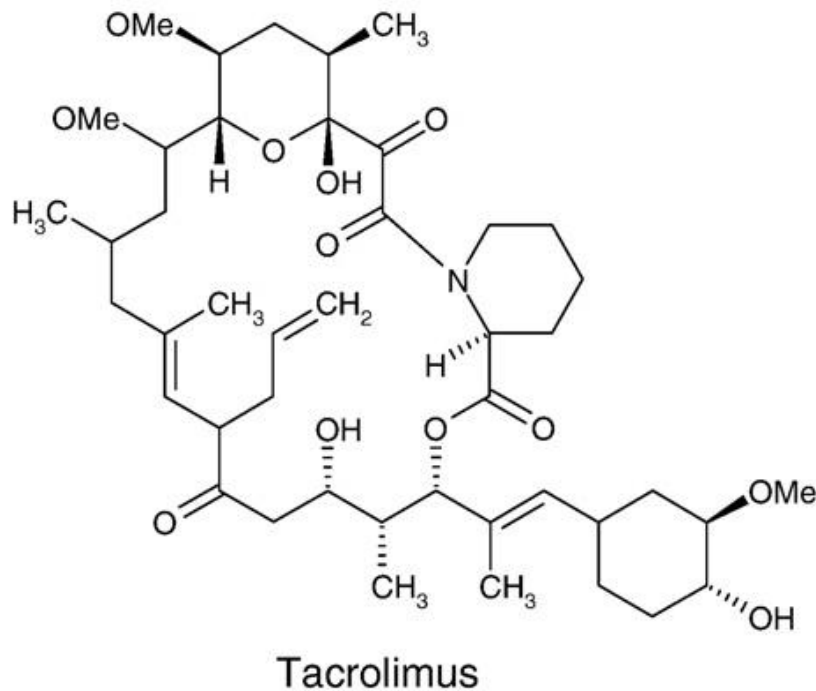


Figure 23: structure de Tacrolimus [26]

C. Mécanisme D'action :

1. Mécanisme dépendant de la calcineurine

La stimulation des lymphocytes T, consécutive à la présentation d'un antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, entraîne une cascade de réactions intra cytoplasmiques qui aboutissent à l'augmentation intracellulaire de calcium. Ceci induit l'activation, par la calmoduline, d'une protéine intracellulaire, la calcineurine. Cette sérine/thréonine phosphatase a pour substrat le composant cytoplasmique du facteur de transcription NFAT. La déphosphorylation de celui-ci facilite sa translocation nucléaire, où il va induire la synthèse de cytokines, en particulier d'IL-2, responsable du signal de prolifération lymphocytaire. La ciclosporine et le tacrolimus sont classés comme inhibiteurs de la calcineurine. Leur action passe par leur fixation sur leurs cibles

protéiques spécifiques de la famille des immunophilines, respectivement la cyclophiline et la *FK binding protein 12*. Ces protéines sont des enzymes, ou rotamases, impliquées dans l'assemblage des protéines (cette propriété n'est pas impliquée directement dans le mécanisme d'action). Les complexes ainsi formés se lient à la calcineurine et bloquent son action par phénomène allostérique. En bloquant la translocation de NFAT dans le noyau, les inhibiteurs de la calcineurine inhibent la synthèse d'IL2 et de produits d'activation précoce (IL-3, IL-4, TNF- α et INF- γ) [10].

La cyclosporine et le tacrolimus peuvent aussi interférer avec l'action de la calcineurine sur des substrats autres que NFAT, tels que l'Ik B, Na⁺-K⁺-ATPase, ces actions peuvent expliquer certains effets secondaires de l'inhibition de la calcineurine. Contrairement à l'effet inhibiteur sur la transcription et l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, le traitement avec la cyclosporine ou le tacrolimus semble être associé à une régulation du TGF- β (transforming growth factor beta). Cette cytokine a des propriétés immunosuppressives mais favorise également le dépôt de protéines de la matrice et le développement de la fibrose tissulaire.

2. Mécanisme indépendant de la Calcineurine

La cyclosporine et le Tacrolimus n'interfèrent pas seulement dans les voies calcineurine / NFAT, puisqu'il a été montré qu'ils bloquent également le Jun N-kinase (JNK) et les voies de signalisation p38. Ces voies sont nécessaires pour l'activation de l'AP-1 chez les autres facteurs de transcription. L'interférence avec les deux mécanismes distincts d'activation des cellules T Contribue à la spécificité élevée de la propriété immunosuppressive des inhibiteurs de la calcineurine [27].

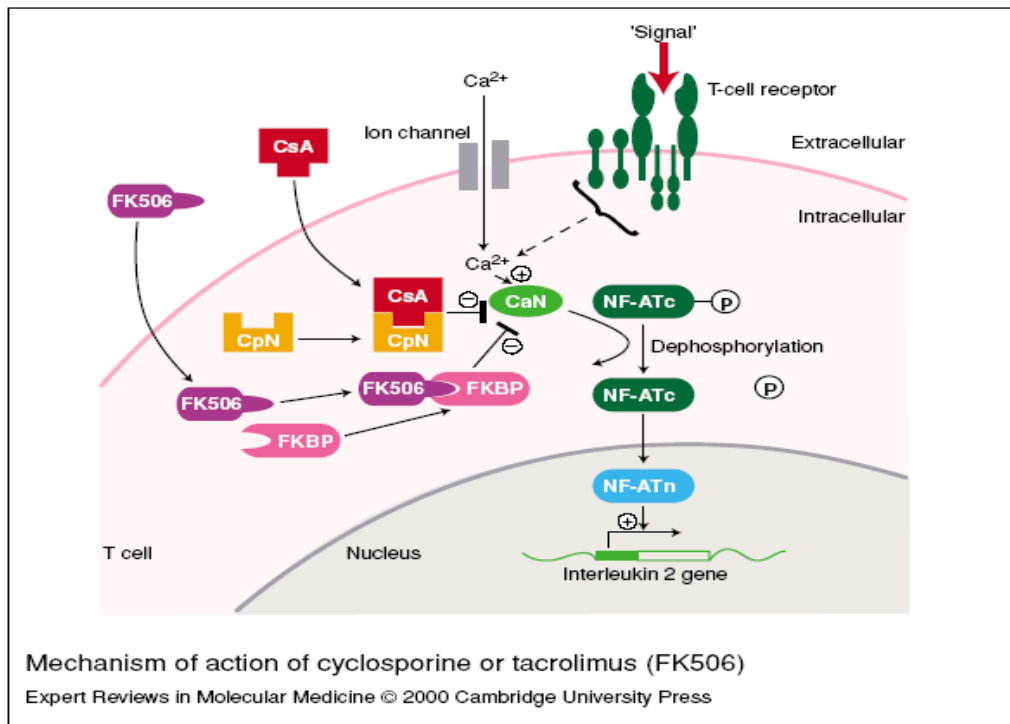


Figure 44 : mécanisme d'action des ICN

D. Indications, posologie et périodicité d'administration

- Traitement du rejet rebelle corticorésistant, tout organe.
- Prévention et traitement du rejet aigu en transplantation rénale et hépatique.
- ❖ Dose usuelle :
 - voie orale : 0,1-0,3 mg/kg/j en deux prises, strictement à jeun 1 heure avant ou 2 heures après le repas;
 - voie IV : 0,01-0,03 mg/kg/j (perfusion continue) [25].

E. Propriétés pharmacodynamiques

- Action immunosuppressive
- Activité anti-inflammatoire
- Le Tacrolimus inhibe la synthèse des prostaglandines D2 et du leucotriène C4.
- Effet stimulateur direct sur les cellules hématopoïétiques progénitrices.
- Stimulation de la régénération hépatique après hépatectomie partielle chez le Rat.
- Effet protecteur vis à vis des phénomènes d'ischémie et reperfusion pour le foie et le rein par diminution de la production de Tumor Necrosis Factor(TNF).
- Effets rénaux

Le tacrolimus provoque :

- une constriction glomérulaire in vitro (diminution du flux glomérulaire),
- une réduction du flux sanguin rénal cortical,
- une élévation des résistances rénales vasculaires [28].

F. Pharmacocinétique

1. Absorption

Comme avec la cyclosporine, l'absorption de Tacrolimus est hautement variable. Cela nous amène à divers profils de concentration sanguine.

Sa biodisponibilité après administration orale varie de 5 à 67 % avec une moyenne de 29 %. Selon une étude de transplantation, la variabilité d'absorption n'est pas visiblement corrélée avec le type de transplantations d'organes ou avec l'âge. La clairance, cependant, semble plus rapide dans la population pédiatrique, nécessitant une administration de doses élevées. Certaines différences ethniques ont été également notées. Les Patients afro-américain, par exemple, exigent des doses de TAC plus élevées que Caucasiens pour atteindre des niveaux thérapeutiques équivalents. Bien que l'absorption de TAC ne semble pas être dépendante de la bile, un repas avec une teneur modérée en matières grasses réduit le taux d'absorption de TAC et sa biodisponibilité [29].

2. Distribution

Dans le sang, après absorption intestinale, le Tacrolimus se distribue principalement vers les érythrocytes. Les concentrations sanguines sont donc 10 à 30 fois plus élevées que celles du plasma. Tacrolimus, contrairement à la cyclosporine, ne semble pas être associé à des lipoprotéines dans le plasma [27].

Le TAC est lié entre 92-98% aux érythrocytes, cette répartition dépend de la concentration, de la température et de l'hématocrite. La portion présente dans le plasma est liée à 99% principalement à l'albumine et à l' α -1-glycoprotéine acide. Le Tacrolimus est largement distribué dans l'organisme avec un volume de distribution apparent d'environ 2,5 l/kg d'après une estimation à partir des taux sanguins. L'état d'équilibre est atteint après 2 à 3 jours d'administration orale de 0,15 mg/kg, 2 fois par jour [30].

3. Métabolisme

Le Tacrolimus systémique est métabolisé à plus de 99%, principalement par le CYP 3A4 au niveau hépatique. Cette isoenzyme est également présente au niveau de la paroi intestinale et il a été estimé qu'elle était responsable d'une métabolisation présystémique d'environ 50% de la dose. Huit métabolites ont été mis en évidence à partir de microsomes hépatiques de rat (tableau VII et figure 25), une activité immunosuppressive in vitro équivalente à celle de la molécule mère a été mise en évidence avec le M.II, les autres métabolites ont montré une activité très faible ou négligeable. Dans le sang de patient transplanté rénal ou hépatique, les principaux métabolites retrouvés étaient le déméthyl-, déméthyl-hydroxy-, di-déméthyl-, di-déméthylhydroxy- et hydroxy-Tacrolimus.

Tableau VII : Métabolites du TAC isolés à partir de microsomes hépatiques de rat et activité immunosuppressive in vitro. [30]

Tacrolimus et métabolites		Activité immunosuppressive in vitro, IC ₅₀ (ng/ml)
Tacrolimus		0.11
M-I	13-O-déméthyl-	1.71
M-II	31-O-déméthyl-	0.11
M-III	15-O-déméthyl-	>1000
M-IV	12-hydroxy-	3.13
M-V	15,31-O-di-déméthyl-	>1000
M-VI	13,31-O-di-déméthyl-	8.78
M-VII	13,15-O-di-déméthyl-	>1000
M-VIII	31-déméthyl et cyclisation de 19 à 22	15.27

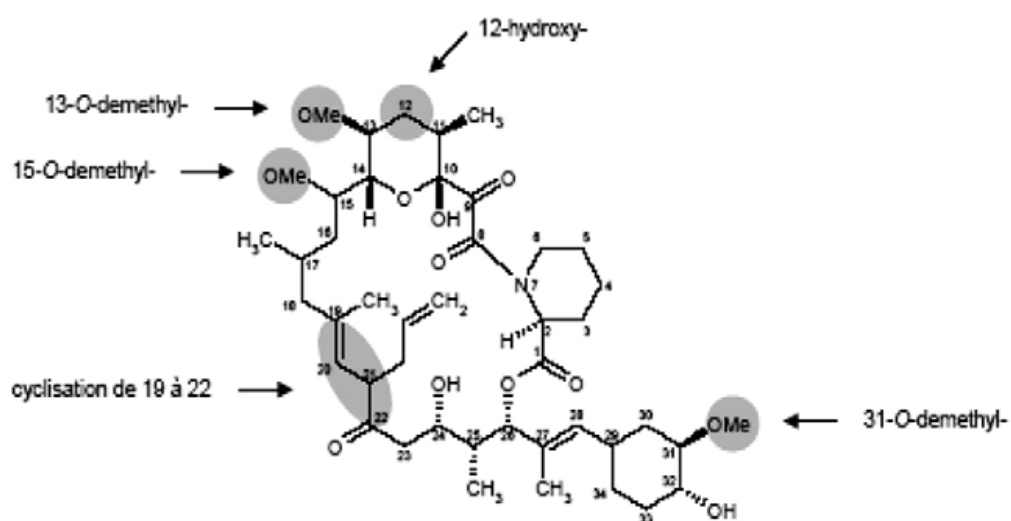


Figure 25 : sites de métabolisation hépatique (cytochrome P450 3A4) du Tacrolimus. [31]

Les métabolites étant excrétés majoritairement par la bile (> 95%) avec moins de 2% retrouvés dans l'urine, l'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique du TAC. La demi-vie d'élimination du Tacrolimus est sujette à une grande variabilité, elle est de 12-15 h en moyenne, ce qui requiert une prise du médicament deux fois par jour. Des temps de demi-vie plus élevés ont également été observés [30].

4. Elimination

Le Tacrolimus est éliminé essentiellement par voie biliaire sous forme de métabolites hydroxylés. Moins de 1% de la dose est éliminé sous forme inchangée dans l'urine [29]. La clairance corporelle totale présente une forte variabilité inter-individuelle. Elle est en moyenne de 30 ml/min/kg. Chez l'enfant, la clairance hépatique est plus élevée ce qui amène à augmenter la posologie par rapport à l'adulte. La demi-vie d'élimination présente une grande variabilité avec une demi-vie moyenne établie à 17,6 heures. Elle est augmentée en présence d'une altération hépatique. Elle est également plus courte en période post-opératoire.

Le Tacrolimus n'est pas dialysable.

Ces caractéristiques pharmacologiques ont pour conséquences :

- une moindre variation de l'absorption digestive ;
- de meilleures corrélations entre l'aire sous la courbe et le taux résiduel de Tacrolimus 12 heures après la prise ;
- une diminution de la clairance du médicament en fonction de l'hématocrite et de l'albumine sérique [32].

G. Effets indésirables

1. Néphrotoxicité

Compte tenu de l'ancienneté d'utilisation de la ciclosporine, la néphrotoxicité des ICN a été bien documentée avec cette molécule et ce dès les premiers rapports de son utilisation clinique chez l'homme, mais les mêmes lésions histologiques ont été rapportées avec le Tacrolimus. Assez rapidement, il a été distingué une atteinte réversible fonctionnelle appelée «néphrotoxicité aiguë» et une atteinte chronique irréversible liée à des lésions tubulo-interstitielles et glomérulaires, appelée « néphrotoxicité chronique» [33].

Cliniquement, la néphrotoxicité des ICN se manifeste par trois grands tableaux : une IRA postopératoire, des épisodes de néphrotoxicité aiguë et la néphrotoxicité chronique. Celle-ci est habituellement diagnostiquée devant une ascension lente de la créatininémie, alors que les concentrations des ICN sont dans la «fourchette thérapeutique ». La protéinurie est modérée ou négative. La biopsie du greffon met en évidence des lésions non spécifiques touchant tous les segments du rein [34].

1.1. Causes de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la Calcineurine

La néphrotoxicité aiguë ou fonctionnelle provient d'un déséquilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs. La vasoconstriction intra-rénale entraîne une ischémie rénale qui est généralement réversible si elle n'est pas prolongée. La néphrotoxicité chronique ou structurelle quant à elle, conduit à une dysfonction rénale irréversible dont les principales lésions histologiques sont l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et la hyalinose artériolaire. La toxicité de la ciclosporine ou du tacrolimus provient : d'une part, de l'activation

des gènes qui entraînent une apoptose des cellules tubulaires et interstitielles, conduisant à l'atrophie tubulaire ; d'autre part, des changements hémodynamiques et d'une toxicité des cellules épithéliales tubulaires qui induisent la fibrose interstitielle *via* l'activation de facteurs tels que le TGF β , l'Endothéline-A et le Plasminogen activator inhibitor 1 qui provoquent la prolifération des fibroblastes. Enfin, une variation inter-individuelle d'expression ou de fonction de la P-glycoprotéine (PGP), permettant la sécrétion extracellulaire des ICN, pourrait être à l'origine de susceptibilités différentes à la toxicité des ICN. Ceci se traduit également dans certaines associations thérapeutiques comme les associations inhibiteurs de la calcineurine – inhibiteurs du signal de prolifération [35].

1.2. Méthodes de surveillance de la néphrotoxicité

L'histologie rénale est actuellement la seule méthode fiable pour évaluer la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, les données concernant la protéomique urinaire et l'expression tissulaire des gènes sont encore trop limitées. Quant à la fonction rénale et la protéinurie, elles ne sont pas spécifiques d'une néphrotoxicité, de nombreux autres facteurs pouvant faire varier ces paramètres.

La toxicité des inhibiteurs de la Calcineurine (en l'absence de rejet aigu) a été définie dans l'étude longitudinale de Nankivell [36] par une augmentation de plus de 25 % de la créatinine par rapport à l'état basal et une diminution de la créatinine après baisse des doses d'inhibiteurs de la Calcineurine.

Les doses de ciclosporine administrées, ainsi que les taux résiduels de ciclosporine étaient significativement plus importantes en cas de toxicité aiguë qu'en cas de toxicité chronique. Le tacrolimus a le même effet que la ciclosporine. Associés au MMF, ces deux molécules entraînent une progression moindre de la néphrotoxicité que lorsqu'elles sont associées à l'azathioprine.

1.3. Comment limiter la toxicité des inhibiteurs de la Calcineurine ?

En vue de limiter la toxicité des anticalcineurines, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été utilisées chez les transplantés rénaux de novo ou stables bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur de maintenance. Chez les transplantés rénaux de novo certains auteurs ont montré qu'un meilleur suivi de l'exposition aux inhibiteurs de la Calcineurine pourrait limiter leur toxicité. Toujours chez les transplantés rénaux de novo, des stratégies immunosuppressives sans anticalcineurine ont été également utilisées. Toutefois, des études plus récentes ont montré chez les transplantés rénaux de novo qu'un traitement immunosuppresseur à base de sirolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes était moins efficace que l'association anti-calcineurine, mycophénolate mofétil et corticoïdes pour prévenir le rejet [37]. De plus, le nombre de lymphocèle, de retard de cicatrisation et la durée de reprise de fonction étaient plus importants chez les patients recevant du sirolimus. D'autre part, une immunosuppression initiale à base d'inhibiteur du signal de prolifération (PSI) n'est pas recommandée. Une autre alternative à l'épargne en anti-calcineurine est l'utilisation du belatacept®, un inhibiteur du deuxième signal (costimulation). Enfin, un traitement immunosuppresseur à base de mycophénolate mofétil et corticoïdes sans anti-calcineurines, inhibiteur du signal de prolifération (PSI) ou belatacept®, a été associé à un taux élevé de rejet aigu [38].

Dans notre série, la néphortoxicité est apparue sous deux formes: le retard de la reprise de la fonction rénale et une insuffisance rénale aigue disparu après la baisse des doses de Tacrolimus chez 2patients (28,57%).Cependant, cette néphrotoxicité n'était pas confirmée par des études histologiques.

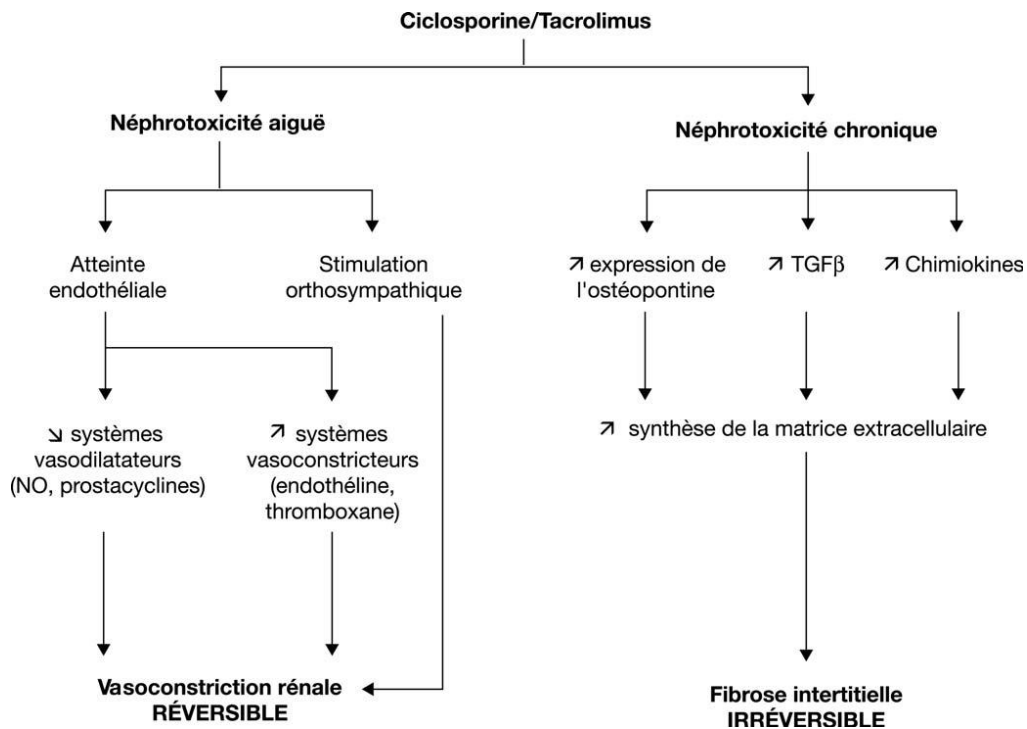


Figure 26 : physiopathologie de la néphrotoxicité des anticalcineurines [34].

(TGF: transforming growth factor; NO: monoxyde d'azote)

2. Hypertension artérielle

L'HTA est très fréquente après transplantation rénale puisqu'elle est présente chez 60 à 80 % des receveurs. Outre le fait qu'elle soit une cause essentielle de morbidité et de mortalité cardiovasculaire, elle semble également délétère pour le greffon. Contrairement à l'HTA du non-transplanté, l'HTA du transplanté est souvent secondaire à une atteinte parenchymateuse ou rénovasculaire du greffon, à la sécrétion de substances vasoconstrictives par les reins natifs ou à l'effet vasoconstricteur de certains immunosuppresseurs. La démarche du diagnostic est schématisée dans la Figure 27 [34].

Le Tacrolimus provoquerait moins d'HTA que la ciclosporine (70 % versus 53 %), peut-être par un effet vasoconstricteur rénal moins intense. Plusieurs essais randomisés prospectifs comparant CsA avec TAC ont montré une importante baisse de la pression artérielle systolique et diastolique chez les patients traités avec TAC.

L'hypertension artérielle a été observée chez 57% des patients de notre série (4 cas), surtout au cours des premiers mois après transplantation. Son incidence a ensuite diminué après l'introduction d'un traitement antihypertenseur.

2.1. Autres facteurs :

D'autres facteurs peuvent expliquer la survenue fréquente d'une HTA chez le patient transplanté comme la prédisposition génétique du greffon à l'hypertension. Il peut s'agir également d'une prédisposition génétique du receveur à l'hypertension.

2.2. Traitement

Quel que soit le mécanisme de l'HTA, il est essentiel de la traiter agressivement. Les guides européens de bonne pratique suggèrent chez les transplantés des cibles de 130/80 mmHg chez les patients non protéinuriques et de 125/75 mmHg chez les patients protéinuriques [39]. Toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées chez les transplantés. En raison de l'effet vasoconstricteur des anticalcineurines, certains auteurs considèrent les antagonistes calciques comme le traitement de choix de l'HTA du transplanté. Il faut cependant tenir compte de leurs effets secondaires et de leur interaction possible avec les taux sanguins des anticalcineurines [34].

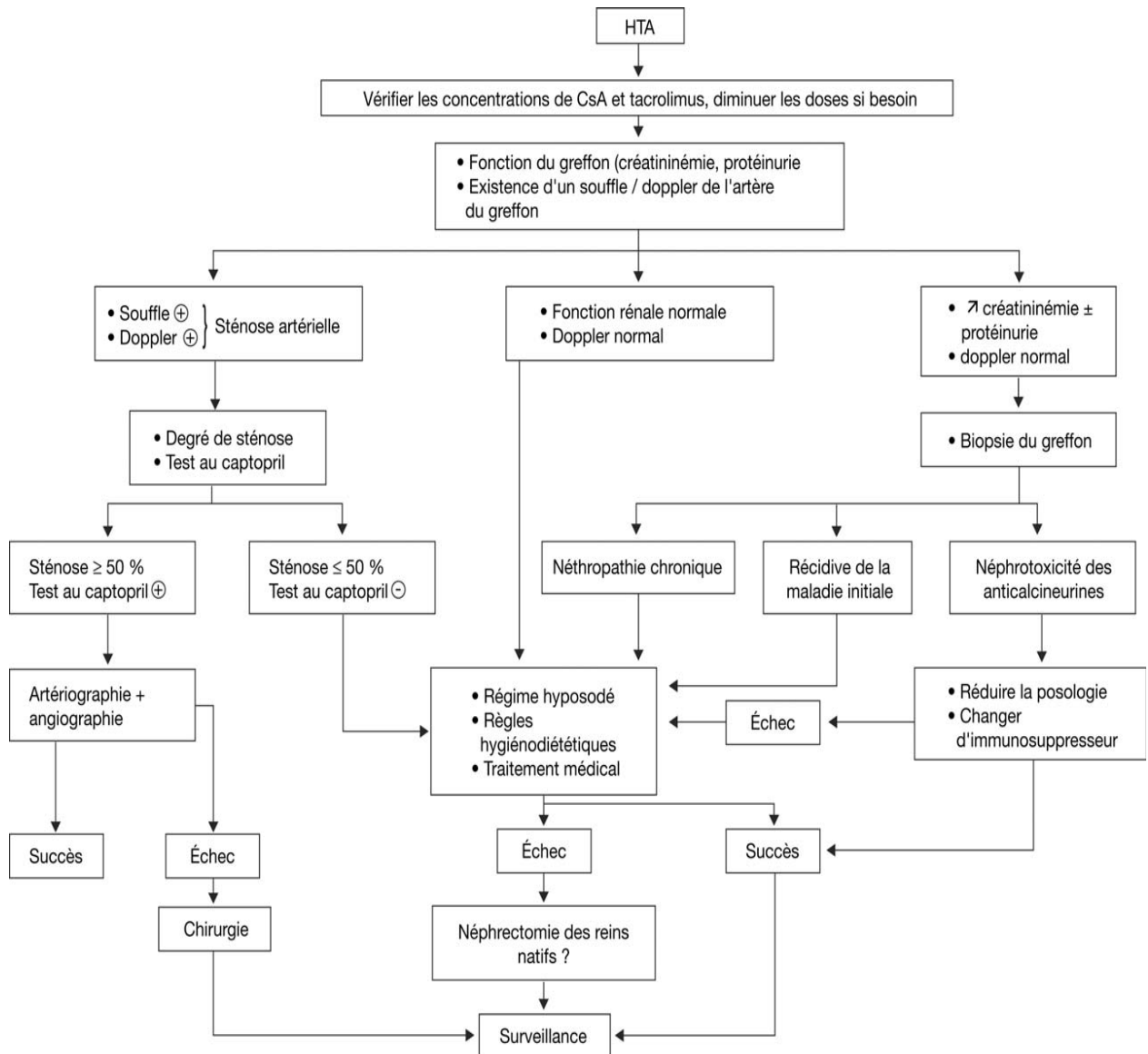


Figure 27 : conduite à tenir face à une hypertension artérielle (HTA) chez un transplanté rénal [40]

3. Diabète

3.1. Incidence du diabète de novo

L'incidence varie de 13 % à 36 % dans des études utilisant les critères de l'ADA (American diabetes association) pour la définition du diabète [41,42]. Cette variation semble provenir de la différence de durée et des protocoles d'immunosuppression entre ces études.

Dans notre série la prévalence de diabète était de l'ordre de 57% (4cas).IL était réversible chez 2 patients après l'introduction de l'insuline et/ou des antidiabétiques oraux et la réduction des doses de Tacrolimus et des corticoïdes. Et dans les 2 autres cas, le diabète est équilibré.

3.2. Facteurs de risque du diabète de novo

De nombreux facteurs de risque de développer un diabète post-transplantation sont retrouvés dans la littérature. Certains sont attendus (âge [41], obésité, hyperglycémie à jeun non diabétique [43, 44], type de traitement immunosuppresseur) tandis que d'autres restent mal expliqués (hépatite C, infection à cytomégalovirus- CMV, appartenance à une ethnie afro-américaine ou hispanique [45]).

Les seuls facteurs de risque potentiellement modifiables sont l'obésité, l'hépatite et le type de traitement immunosuppresseur initial utilisé.

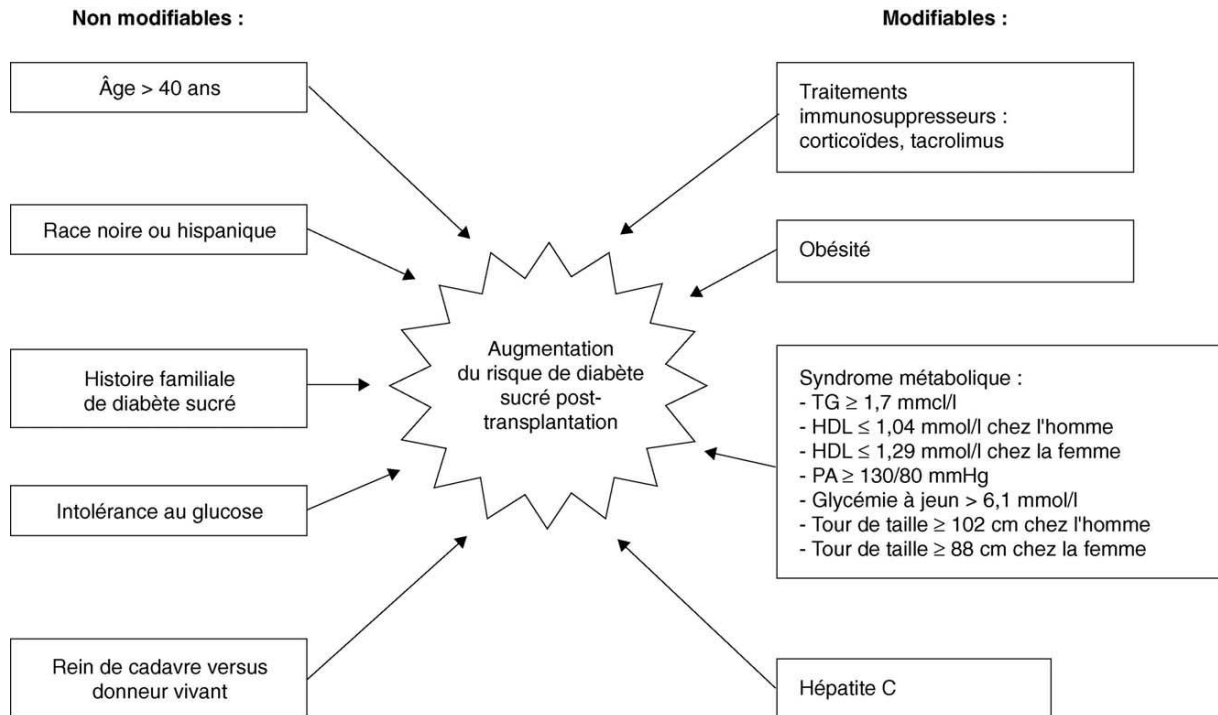


Figure 28 : facteurs de risque de développement du diabète sucré après transplantation. [34]

Plus récemment, l'introduction du Tacrolimus (ou FK506) dans l'arsenal immunosuppresseur a provoqué une brusque augmentation de la fréquence du diabète sucré, jusqu'à 20 % dans l'étude de Pirsch et al [46]. Cette tendance a été confirmée en transplantation hépatique, cardiaque et en transplantation rénale, par la méta-analyse de Knoll et al [47] qui a trouvé un risque relatif multiplié par 5 chez les patients traités par Tacrolimus par rapport à ceux traités par ciclosporine A. Il faut cependant souligner que les doses utilisées dans les études initiales étaient plus élevées que celles qui sont utilisées à l'heure actuelle. La diminution des doses de TAC combinée à une diminution des doses de glucocorticoïdes a donc permis de réduire la fréquence du diabète entre 5 et

10 % [48]. Il convient également de signaler que 1 an après la transplantation, environ 30 % des patients ont pu être sevrés de l'insuline mais que le pourcentage de ceux qui reçoivent des antidiabétiques oraux et/ou suivent des mesures diététiques n'est pas toujours explicitement décrit dans les études. Les études expérimentales [49] suggèrent un effet diabétogène du TAC sur les cellules bêta relativement superposable à celui observé avec la ciclosporine A, c'est-à-dire une diminution de la synthèse et de la sécrétion d'insuline et des anomalies morphologiques à type de vacuolisation cytoplasmique et de dégranulation. Là encore, ces anomalies sont réversibles à l'arrêt du TAC. Récemment, Drachenberg et al [50] ont comparé les anomalies histologiques sur des biopsies de pancréas transplanté chez des patients ayant été randomisés pour recevoir, soit de la ciclosporine A, soit du TAC. Les anomalies histologiques précédemment citées ont été retrouvées dans les deux groupes, plus sévères cependant chez les patients traités par TAC. L'intensité de ces anomalies était corrélée aux taux résiduels des deux drogues. En revanche, l'hyperglycémie était corrélée aux taux résiduels ainsi qu'à l'utilisation de fortes doses de stéroïdes. Chez deux patients recevant du TAC, les auteurs ont pu constater, sur des biopsies sériées, la réversibilité des lésions histologiques à l'arrêt du TAC.

3.3. Traitement antidiabétique chez les patients transplantés:

Comme pour le diabète de type 2, il est recommandé dans la Conférence de consensus de 2003 [51], de débiter le traitement du diabète post-transplantation par des mesures hygiéno-diététiques visant à diminuer l'insulinorésistance (régime hypocalorique si surcharge pondérale, et activité physique). Seulement si ces mesures ne suffisent pas au contrôle glycémique, des agents pharmacologiques devront être associés.

- **Proposition de choix de traitement antidiabétique chez les transplantés**

- ❖ Pendant les 6 premiers mois

- Répaglinide après échec des mesures hygiéno-diététiques, ou d'emblée si glycémie à jeun > 2 g/l.
- Insulinothérapie d'emblée si déséquilibre glycémique majeur ou si échec du répaglinide après 8 jours :
- Schéma à une injection d'insuline lente ou semi-lente réalisée le matin en maintenant le répaglinide,
- Puis si persistance du déséquilibre, schéma avec plusieurs injections d'insuline par jour en arrêtant le répaglinide.

- ❖ Après 6 mois

- Privilégier la métformine (en l'absence de contre-indication) si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes.
- Diminuer si besoin le répaglinide et l'insuline, surtout si sevrage de la corticothérapie.

Objectif glycémique : pendant les 3 premiers mois, glycémie à jeun entre 0,8 et 1,2 g/l ;

A partir de 3 mois : HbA1c < 7 % [52].

4. Tremblement

Il est Toujours associé à une hypomagnésémie. La correction du déficit en magnésium entraîne la disparition des troubles.

Chez nos patients, sa prévalence était de l'ordre de 57% (4cas), il s'est manifesté dans les premières semaines après la greffe rénale.

5. Neurotoxicité

La leucencéphalopathie est l'un des effets indésirables importants retrouvés avec les inhibiteurs de la calcineurine dont la cause de survenue est multifactorielle. La fréquence de neurotoxicité est de l'ordre de 25% à 35% pour la CsA et de 32% pour le TAC.

Dans une étude portée sur 117 transplantés rénaux, deux cas de leucoencéphalopathie ont été relevés, l'un traité par CsA et l'autre par TAC. Pour les 2 cas, les auteurs ont conclu que les valeurs élevées des concentrations résiduelles étaient la cause essentielle de cet effet indésirable et que l'interruption des inhibiteurs de la calcineurine a permis aux 2 patients de récupérer rapidement sans déficits neurologiques [53].

Dans notre série, la prévalence de leucoencéphalopathie était de l'ordre de 14,2 % (1cas). L'état du patient ne s'est amélioré qu'après l'arrêt de MMF et de TAC. Ce qui a suggéré l'implication de ces deux immunosuppresseurs dans cette neurotoxicité.

6-Dyslipidémie

L'hyperlipidémie est une complication très fréquente chez les transplantés. Dans notre série, 28,57 % (2 cas) des patients avaient un taux de cholestérol total (CT) supérieur à 2 g/l, 57% (4 cas) des patients avaient une triglycéridémie supérieurs à 1,8 g/l.

La dyslipidémie du transplanté rénal est principalement due aux corticoïdes et aux autres immunosuppresseurs.

Les corticoïdes provoquent une insulino-résistance périphérique avec hyperinsulinisme et augmentation de la synthèse hépatique des VLDL. Bien que l'arrêt des corticoïdes soit souvent associé à une baisse du CT, il n'est pas certain que cet arrêt soit bénéfique car il s'accompagne d'une baisse non seulement du LDL-C, mais également du HDL-C, avec un rapport CT/HDL-C normal ou augmenté. La ciclosporine provoque une augmentation des TG et de la lipoprotéine (a) dont le mécanisme est complexe : il a été suggéré que la ciclosporine, substance lipophile, se lie aux lipoparticules LDL et HDL, ce qui altère leur élimination de la circulation. Pour certains auteurs, la dyslipidémie du TAC serait moins prononcée que celle de la ciclosporine. A côté de l'immunosuppression, d'autres facteurs comme la prédisposition génétique, une protéinurie, une fonction rénale altérée, l'existence d'un diabète sucré ou les facteurs diététiques contribuent à la genèse de la dyslipidémie du transplanté [34].

Des recommandations [54] sur la prise en charge des dyslipidémies chez les transplantés rénaux, considèrent cette population comme un équivalent de maladie cardiovasculaire, avec en corollaire un objectif de LDL-cholestérol (LDL-C) inférieur à 1 g/l. Le bilan lipidique doit être contrôlé dans les 6 premiers mois après la transplantation, puis à 1 an, puis tous les ans. En cas de

traitement par anticalcineurine, il est conseillé de débiter par une statine à une dose faible. Si le LDL-C reste supérieur à 1 g/l malgré une prise en charge optimale, et si la situation immunologique le permet, une adaptation du traitement immunosuppresseur peut être discutée, afin de suspendre ou de diminuer les corticoïdes, la ciclosporine ou le Tacrolimus.

Deux essais prospectifs randomisés et croisés ou des études de conversion chez des patients transplantés rénaux ont suggéré un meilleur profil métabolique des lipides sous TAC par rapport à la CSA. En général, les patients sous TAC affichaient des valeurs plus faibles de cholestérol total, de cholestérol LDL, de triglycérides et d'apolipoprotéine B. Toutefois, aucune différence n'a été observée dans les niveaux de cholestérol HDL et d'homocystéine [55].

7- Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique associée à la ciclosporine a été observée après des greffes de foie, de rein, de cœur, mais également dans des situations autres que la transplantation. En général, il s'agit d'une hépatopathie cholestatique modérée et dose dépendante [56,57]. L'atteinte hépatique associée au TAC apparaît plus rare. On a même constaté après conversion au TAC, une normalisation des transaminases qui étaient augmentées sous ciclosporine. [58,59]. L'inverse, néanmoins, a également été observé. Une diminution de doses ou la conversion à la ciclosporine peut s'associer à une amélioration rapide, voire une normalisation des tests hépatiques [58]. L'histologie, réalisée rarement, a pu montrer une dilatation sinusoidale et une congestion hépatique, des caractéristiques qui peuvent être également observées avec le rejet. Le Tacrolimus a, occasionnellement, été associé à une maladie veino-occlusive chez un patient ayant eu une transplantation pulmonaire [60].

La ciclosporine et le Tacrolimus sont métabolisés par les cytochromes P450 de la famille 3A. De ce fait, les médicaments métabolisés par cette voie ou inhibant cette famille de cytochrome P450 peuvent interférer avec la pharmacocinétique de ces médicaments et le risque d'atteinte hépatique, par exemple, les macrolides, le millepertuis, etc.

Néanmoins, par rapport aux autres effets indésirables induits par les inhibiteurs de la calcineurine qui comprennent la néphrotoxicité, la neurotoxicité, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'intolérance au glucose, l'hépatotoxicité est relativement rare et constitue finalement un problème plus mineur [61].

Dans notre contexte, 28,5% (2cas) ont développé une hépatite réversible après la diminution des traitements immunosuppresseurs et l'arrêt des traitements adjuvants.

8- Complications infectieuses

La fréquence et le type d'infection varient en fonction de la période post transplantation et il est classique de distinguer trois périodes : le premier mois, du deuxième au sixième mois et après le sixième mois (Fig.29).

*** Infections précoces**

Le premier mois est la période des infections post-opératoires classiques : pulmonaires, urinaires, paroi et septicémies sur cathéters. Afin d'en minimiser la fréquence, les précautions habituelles s'imposent (ablation aussi rapide que possible de la sonde urinaire, des drains de Redon, des cathéters veineux; mobilisation précoce ; kinésithérapie respiratoire).

La transmission d'une infection active par le greffon ou par le liquide de conservation est plus rare mais possible :

- transmission de germe banal (bactérie ou levure) que le donneur a contracté lors de son séjour en réanimation. Des prélèvements doivent être réalisés chez le donneur et un traitement anti-infectieux adapté poursuivi chez les receveurs. Des infections à candida passées inaperçues chez le donneur peuvent être à l'origine d'anévrysmes mycosiques et de rupture des anastomoses vasculaires chez les receveurs.

- transmission virale chez un receveur séronégatif. De rares cas d'hépatites fulminantes à Herpès simplex virus (HSV) ont été décrits. La transmission du CMV ou de l'EBV est fréquente mais s'exprime de façon plus tardive. Les infections opportunistes ne sont pas habituelles à cette période, sauf en cas d'immunosuppression préalable à la transplantation.

*** Période intermédiaire**

Du deuxième au sixième mois, l'immunodépression est maximale (induction par anticorps anti-lymphocytaires, traitement éventuel des rejets aigus). Cette période est dominée par la survenue d'infections opportunistes, surtout virales, en particulier à Herpès virus. Le CMV, par son action immunomodulatrice, favorise la survenue de surinfections à germes opportunistes (*P. carinii*, *Aspergillus*, *Listeria*, *Nocardia*). Dans les régions d'endémie, l'infection par la leishmania peut conduire à une leishmaniose viscérale.

*** Infections tardives**

Après les 6 premiers mois, l'immunosuppression est en général progressivement allégée (traitement d'entretien). En cas de bonne fonction du greffon, le risque infectieux correspond à celui de la population générale avec cependant une plus grande susceptibilité. En revanche, les patients dont la fonction du greffon est instable (traitement de plusieurs épisodes de rejet aigu) ou médiocre, sont particulièrement sensibles aux infections opportunistes.

Deux types d'infections se rencontrent tout le long de la vie du patient transplanté : les infections urinaires et les pneumopathies. Deux localisations infectieuses peuvent être particulièrement sévères et engager le pronostic vital : les pneumopathies et les infections du système nerveux central [62].

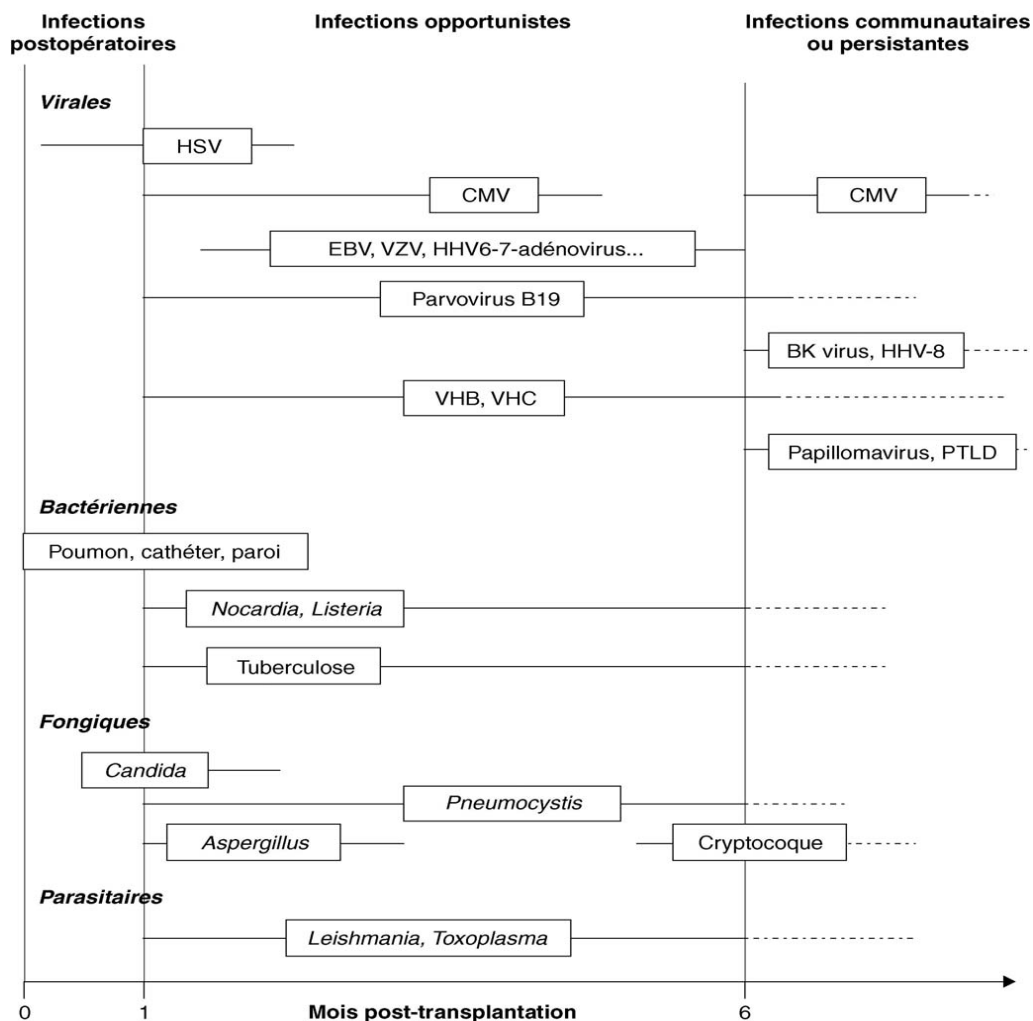


Figure 29 : chronologie des infections après transplantation rénale. [62]

Dans notre série l'apparition des infections a été de l'ordre de 28,5% (2cas) pour les infections urinaires à *E-coli*, 14,2 %(1cas) pour les pneumopathies et 14,2%(1cas) aussi pour une septicémie à *staphylocoque* et *acinobacter baumannii*. A signaler que l'utilisation des protocoles anti-infectieux au début de transplantation a beaucoup réduit l'incidence et la fréquence des infections .

9- Complications néoplasiques

L'incidence des cancers est significativement augmentée chez les transplantés rénaux par rapport aux dialysés et à la population générale. Cette augmentation concerne la majorité des cancers mais elle est particulièrement importante pour certaines tumeurs comme les Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT), les épithéliomas cutanés et la maladie de Kaposi.

Sous l'effet des corticoïdes et des immunosuppresseurs, les virus oncogènes prolifèrent de façon non contrôlée. Une relation de cause à effet est admise pour EBV et SLPT, VHB ou VHC et hépatocarcinome, HHV-8 et maladie de Kaposi, HTLV et leucémie aiguë lymphoblastique, HPV et cancers de la peau et des muqueuses.

L'immunosuppression inhibe les mécanismes naturels de surveillance tumorale. Il est admis que c'est surtout le cumul de l'immunosuppression et non le type d'immunosuppresseur qui est responsable des cancers des transplantés ; la minimisation du traitement immunosuppresseur est donc la principale mesure préventive.

Plusieurs études ont montré une augmentation du risque relatif de cancer post-transplantation chez les patients recevant de la CsA par rapport à l'Aza et TAC [63].

10- Inconvénients cosmétiques

Les effets indésirables « esthétiques » surviennent avec les 2 médicaments TAC et CsP. L'hypertrophie gingivale et l'hirsutisme sont plus fréquents avec la cyclosporine alors que l'alopécie est surtout rapportée avec le Tacrolimus en particulier chez les patients diabétiques et les femmes [64]. Une étude a montré que les effets cosmétiques sont de 30 versus 4,5 % respectivement dans les groupes cyclosporine et Tacrolimus [65].

11-Douleurs épiphysaire et atteinte osseuses

Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et Tacrolimus) entraînent une ostéopénie à *turn-over* élevé, mais cet effet semble être contrebalancé par l'effet d'épargne des corticoïdes. Les deux principales causes de douleurs osseuses sont les fractures ostéoporotiques et l'ostéonécrose. La ciclosporine, surtout en cas de ciclosporinémies résiduelles élevées, a parfois été suspectée dans la survenue de douleurs ostéoarticulaires, par vasoconstriction et hypertension intraosseuse. L'effet osseux des anticalcineurine, CsA et TAC est très controversé. Les études ont livré des résultats contradictoires ; pour certains auteurs, les INC induisent une ostéoporose à haut turnover, pour d'autres, ils ont un effet favorable sur l'os, avec inhibition de la résorption osseuse et stimulation de la formation osseuse [66].

12-Troubles gastro-intestinaux

L'ulcère gastroduodéal, autrefois fréquent, a quasiment disparu depuis l'utilisation systématique des inhibiteurs de la pompe à protons, la diminution des doses de corticoïdes et l'amélioration des procédures chirurgicales. Les troubles digestifs, en particulier la diarrhée, sont plus fréquents avec le mycophénolate mofétil qu'avec les INC [34].

H. Interactions médicamenteuses

Elles sont essentiellement d'ordre pharmacocinétique [67]. La ciclosporine et le Tacrolimus sont métabolisés au niveau hépatique et intestinal par le CYP 3A4. Les inhibiteurs de ces enzymes en augmentent donc les concentrations sanguines, alors que les inducteurs les diminuent. De même, au niveau des entérocytes, la ciclosporine et le tacrolimus sont des substrats de la P-gp, produit du gène *mdr-1* (multidrug resistance-1) et responsable de l'efflux de nombreux xénobiotiques. Leur biodisponibilité peut donc être modifiée par toutes les substances interagissant avec la P-gp.

1. Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacocinétique

- Par inhibition du métabolisme hépatique et donc augmentation des concentrations sériques.

Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont :

- Les macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, midécamycine ou roxithromycine) [68] ;
 - Les antiprotéases (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir) ;
 - Les antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole ou kétoconazole) ;
 - 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®);
 - Le jus de pamplemousse, qui pour une administration parentérale influence peu les concentrations sanguines, suggérant une interaction sur les enzymes intestinales.
- Par induction du métabolisme hépatique et donc baisse des concentrations sériques.

Les principaux inducteurs enzymatiques sont :

- les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, fosphénytoïne, phénytoïne, primidone, topiramate ou felbamate) ;
- la rifampicine, la rifabutine, l'éfavirenz ou la névirapine ;
- les extraits de millepertuis (*Hypericum perforatum*), utilisés comme antidépresseur ou anxiolytique.

● Par réduction de la biodisponibilité (baisse de l'absorption intestinale) : orlistat (Xénical®), octréotide, lanréotide ou certaines herbes médicinales comme le Saint-John's-Wort. La clindamycine et le triméthoprim intraveineux diminuent également la concentration sanguine de tacrolimus alors que la lercanidipine (Lercan®) l'augmente modérément. Par ailleurs, il faut se méfier de la réduction par le tacrolimus, du métabolisme hépatique des hypocholestérolémiants, comme l'atorvastatine, la cêrivastatine ou la simvastatine [69,70].

2. Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacodynamique

Il s'agit principalement d'une synergie des effets néphrotoxiques, à l'origine d'une augmentation secondaire des concentrations des ICN, comme avec les aminosides, l'amphotéricine B, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (surtout chez le sujet âgé), le méthotrexate ou les diurétiques thiazidiques. Il peut s'agir également d'une potentialisation des effets immunosuppresseurs, comme avec l'azathioprine, les substances cytotoxiques ou les globulines antilymphocytaires [71]. C'est le cas enfin de l'exacerbation de certains effets secondaires, comme la gingivopathie hypertrophique avec la nifédipine ou de l'hyperkaliémie avec les diurétiques épargnants de potassium. La ciclosporine augmente les effets indésirables neuromusculaires de la colchicine et les effets secondaires (réduction de la tolérance aux glucides et manifestations cutanées au long cours) des corticoïdes dont la prédnisolone [72].

III.OBJECTIFS ET PLACE DE SUIVI THERAPEUTIQUE DANS L'OPTIMISATION D'UN TRAITEMENT PAR LE TACROLIMUS

En raison de leurs faible index thérapeutique et de la forte variabilité intra- et interindividuelle qui caractérise leur pharmacocinétique, les inhibiteurs de la calcineurine nécessitent un suivi thérapeutique régulier dont l'objectif est de prévenir le rejet du greffon et leur toxicité [32].

Dans la transplantation rénale, le contrôle régulier des tacrolémies devra à la fois permettre de vérifier que la posologie choisie donne des tacrolémies dans l'intervalle des concentrations efficaces et non toxiques, mais aussi fournir des informations sur l'étiologie du dysfonctionnement rénal. Une tacrolémie élevée orientera vers une néphrotoxicité induite par le traitement. Toute variation brutale et importante de la tacrolémie nécessitera une confirmation; il est souvent plus informatif de considérer l'évolution sur plusieurs jours .C'est cependant la biopsie qui permettra le plus souvent d'établir la cause de l'atteinte rénale.

Face à une néphrotoxicité iatrogène avec plusieurs tacrolémie consécutives élevées, il faut évaluer le bénéfice d'une baisse de posologie, voir d'un arrêt momentané du traitement. Ceci n'est envisageable que sous contrôle régulier des tacrolémies pour éviter une baisse trop important exposant le patient à un risque de rejet. En cas de toxicité sévère et persistante le remplacement du tacrolimus par un autre immunosuppresseur pourra être la solution.

Dans notre contexte, l'importance et l'intérêt du suivi thérapeutique de Tacrolimus apparaît concrètement dans les cas suivants :

- Le dosage répété de la tacrolémie chez nos patients a permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques fixés entre 3 et 7 ng/ml pour les patients 5 et 6 (B.H et A.A).
- Chez le patient 2 (O.M) un surdosage en Tacrolimus ($C_0 = 21,9$ ng/ml) a été noté pour une dose de 14 mg/j ayant justifié l'arrêt du traitement. Des dosages répétés ont été effectués jusqu'à une tacrolémie à 0 ng/ml ; ensuite TAC a été remplacé par la cyclosporine.
- La comparaison des tacrolémies des patients 1 et 2 montre que pour une même concentration sanguine de 11,5 ng/ml, la patiente 1(H.K) a nécessité une posologie double par rapport au patient 2 (O.M): 28mg/j versus 14mg/j.

IV. REALISATION PRATIQUE DU SUIVI THERAPEUTIQUE DU TACROLIMUS

1. Modalités du suivi thérapeutique du Tacrolimus

Le manque des études prospectives randomisées rendre difficile d'avoir des conclusions en ce qui concerne les avantages d'une stratégie de monitoring thérapeutique par rapport à une autre.

1.1 Suivi pharmacocinétique

*** Concentration résiduelle (C0)**

Le suivi thérapeutique du Tacrolimus est fondé principalement sur la concentration résiduelle (C0) dont la détermination s'effectue immédiatement avant l'administration suivante de traitement, le choix de ce temps présente plusieurs avantages. En effet, c'est un moment où l'évaluation des taux circulants est la plus fiable en relation avec le temps et c'est la modalité de suivi utilisée dans notre étude. Même si certains travaux sont contradictoires, il semble qu'il existe une corrélation entre la C0 et la survenue d'effets secondaires pour des concentrations élevées et le risque de rejet cellulaire pour des concentrations faibles. De plus, la corrélation entre la C0 et l'AUC 0-12 semble plus satisfaisante au premier mois post transplantation que par la suite.

Contrairement à la cyclosporine, une étude prospective a montré que le suivi de transplantés rénaux traités par Tacrolimus par la C2 (concentration 2 heures après la prise) n'augmentait pas de façon significative l'efficacité du suivi thérapeutique [73].

Dansirikul et al [74] suggèrent une meilleure corrélation entre C5 (concentration 5 heures après la prise) et AUC 0-6h. Plusieurs études ont signalé une relation étroite entre C3 ou C4 monitoring et AUC 0-12h en transplantation rénale, pulmonaires et hépatique [75,76], des essais prospectifs multicentriques randomisés seraient nécessaire pour définir le bénéfice réel de ces études.

En générale il n'existe pas de corrélation entre les doses de Tacrolimus administrées et les concentrations résiduelles obtenues. Une étude menée au service de pharmacologie clinique du centre national de pharmacologie à TUNIS portant sur 100 échantillons sanguins a montré l'absence de corrélation entre les doses de TAC administrées et les C0 ($r=0,08$) [77].

Dans notre série, portant sur 164 échantillons sanguins, on a trouvé une faible corrélation positive statistiquement significative avec $r=0,286$ et $p<0,001$.

*** L'aire sous la courbe (AUC) de la concentration de TAC en fonction du temps**

L'AUC est généralement considérée comme le meilleur marqueur d'exposition au médicament, il a été montré que le suivi thérapeutique fondé sur l'AUC diminue le risque de surexposition au TAC. Les auteurs ont défini une AUC cible entre 175 et 250 ng.h/ml au cours des six premières semaines post-transplantation, puis une AUC cible autour de 125 ng.h/ml [78]. L'inconvénient majeur de cette approche est la nécessité de nombreux prélèvements sanguins.

Une autre approche consiste à analyser et comprendre l'influence de plusieurs paramètres tels que l'hématocrite, le temps écoulé depuis le début du traitement, l'albumine, les enzymes hépatiques, la créatinine sérique, l'âge, le poids corporel et les polymorphismes génétiques, dans le calcul de l'AUC 0-12h [79, 80,81].

1.2 Suivi pharmacodynamique

Le suivi thérapeutique de Tacrolimus, repose actuellement sur un suivi pharmacocinétique. Mais certains patients présentent un épisode de rejet du greffon ou de toxicité bien que leurs indicateurs pharmacocinétiques soient satisfaisants. Dans ce contexte précis, il semblerait que le suivi pharmacocinétique ne reflète pas correctement la pharmacodynamie du médicament et plus particulièrement l'inhibition lymphocytaire de la calcineurine. Pour pallier ce problème, une approche pharmacodynamique a été suggérée, puisqu'elle permet d'évaluer l'effet biologique direct du médicament sur la cible cellulaire. L'avantage d'un suivi pharmacodynamique est la prise en compte de la variabilité inter- et intra individuelle en terme de susceptibilité au médicament. Initialement, trois indicateurs étaient pressentis pour ce suivi pharmacodynamique :

- les concentrations sériques d'interleukine-2 (IL-2) ;
- les concentrations sériques d'interféron- γ (IFNg) ;
- l'activité calcineurine [82].

Le suivi de l'activité calcineurine a rapidement été perçu comme étant le plus intéressant pour différentes raisons. D'une part, Fruman et al. ont montré in vitro une excellente corrélation entre la concentration d'IL-2 ou IFNg et l'activité calcineurine. D'autre part, Pazderka et al. ont rapporté que l'inhibition de la calcineurine affectait l'activation des lymphocytes par le biais de deux voies : la première en inhibant la synthèse des cytokines, la seconde en augmentant le seuil de réactivité du lymphocyte à la stimulation antigénique. Enfin, au niveau clinique, le suivi de l'activité calcineurine est devenu un axe de

travail privilégié depuis que chez le patient transplanté rénal traité par Tacrolimus ou ciclosporine, Millan et al. ont observé en période post greffe tardive une meilleure corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de l'immunosuppresseur et l'activité calcineurine dans les cellules sanguines mononucléées (PBMC) qu'avec les concentrations sériques d'IL-2 ou d'IFNg [83].

1.3 Surveillance clinique et biologique

A côté des méthodes précitées la surveillance clinique joue un rôle fondamental dans le suivi de Tacrolimus. D'une part, elle permet de contrôler ses effets indésirables .d'autre part, d'ajuster la dose afin d'avoir une concentration optimum propre à chaque patient. En effet, beaucoup d'études ont démontré qu'il existe une relation étroite entre certains effets indésirables, paramètres biochimiques et les niveaux de tacrolémie.

La surveillance du traitement peut porter sur la :

- surveillance rénale : clairance de la créatinine et débit sanguin rénal.
- surveillance hépatique : bilirubine et transaminases
- surveillances cardiovasculaires : HTA, ECG et débit cardiaque
- autres paramètres : glycémie, bilan lipidique, numération sanguine, poids,...

2. Calendrier

Le résultat d'un dosage n'est interprétable qu'en période d'équilibre, soit environ 48h après la mise en route du traitement ou une modification de la posologie.

En règle générale, la fréquence des mesures des concentrations varie en fonction du temps écoulé depuis la greffe et de l'état du malade. Il est recommandé de procéder à un dosage sanguin 1 à 2 jours après la transplantation, ensuite 2 à 3 fois par semaine pendant les 3 à 6 premiers mois jusqu'à ce que le patient soit stable, puis à partir de 6 mois à un intervalle de plusieurs mois ou lors de changements de posologie, de modifications dans les traitements concomitants ou de l'état clinique du patient [84].

Certaines situations imposent une surveillance plus fréquente :

- apparition de signe susceptible d'être lié à la toxicité du médicament
- apparition de signe susceptible d'évoquer l'inefficacité du traitement immunosuppresseur
- modification de posologie de TAC
- instauration d'une prescription susceptible de modifier les paramètres cinétiques de TAC
- modification significative du régime alimentaire
- survenue d'un trouble digestif (modification de la résorption de Tacrolimus)
- suspicion de mauvaise observance

Le suivi thérapeutique dure aussi longtemps que le traitement par TAC.

3. Fourchettes thérapeutiques cibles pour une efficacité

Dans les premières années d'utilisation du Tacrolimus, les fourchettes cibles initiales de TAC ont été relativement larges. La première conférence de consensus sur l'optimisation de TAC en 1995 a conclu que les concentrations sanguines de TAC seraient ciblées entre 5 et 20 ng/ml pour toutes les populations transplantées. Une mise à jour de ce document de consensus a été publiée en 1998.

Le gain en expérience clinique avec l'introduction de MMF et les traitements d'induction (daclizimab et basiliximab) ont conduit à une réduction du taux de rejet à entre 8 et 20 %, [85] et à une réduction des fourchettes thérapeutiques de TAC à 10 - 15mg /ml ou même 8 à 12 mg/ml [86 ,87].

Récemment , des données importantes ont été obtenues par une étude multicentrique qui a inclus plus de 1600 patients, et dans laquelle on a conclu que les concentrations résiduelles prédéfinies ciblées entre 3 et 7 ng/ml ont été associées à un faible taux de rejet aigu et une meilleure fonction d'allogreffe après 1 an. Cette étude a montré que la réduction de la dose de TAC a abouti à une immunosuppression suffisante lorsqu'il est combiné avec MMF (2g/j) et à une induction par l'IL-2 [88,89].

Dans notre série, les patients ayant bénéficié d'une minimisation de TAC après le premier mois ont développé moins d'effets indésirables (diabète, altération de la fonction rénale) que le groupe qui n'a pas bénéficié d'une diminution.

4. Méthodes de dosage

4.1 Conditions pré analytiques

Nature du prélèvement : sang total (200ul) recueilli dans des tubes de 2, 3 ou 5 mL, contenant de l'éthylène -diamine tétraacétique (EDTA);

Date et heure particulières où le prélèvement doit être fait : tout au long du traitement. Prélèvement juste à jeun avant l'administration (concentration résiduelle : C0),

Renseignements cliniques à fournir : nature et date de la transplantation, date de mise sous traitement, posologie, poids, créatininémie, coprescriptions à risque d'interactions médicamenteuses.

Acheminement du prélèvement :

- conditions de température : température ambiante (éviter le réfrigérateur);
- protection de la lumière : pas nécessaire.

Prétraitement éventuellement nécessaire et conservation pré analytique :

Les échantillons de sang total peuvent être réfrigérés entre 2°C et 8°C pendant une durée maximum de 7 jours ou congelés à une température de -20°C pendant une durée maximum de 6 mois [25].

4.2 Méthodes existantes:

Deux grandes groupes de méthodologies peuvent être utilisés pour doser le TAC dans les milieux biologiques : les méthodes chromatographiques et les méthodes immunologiques.

- les méthodes chromatographiques

La seule technique chromatographique pratique qui peut être utilisée est la chromatographie liquide haute performance avec détection par spectrométrie de masse (HPLC-SM). Cette technique était au-delà des ressources de nombreux laboratoires jusqu'à relativement récemment.

- les méthodes immunologiques

La mesure en routine de TAC a été dominée par la technique immuno-enzymatique microparticule MEIA (the microparticle enzyme immunoassay, Abbott Diagnostics), réalisée sur la plate-forme analytique IMX. Bien que le dosage MEIA domine toujours le marché, d'autres méthodes immunologiques sont apparues, telles la technique EMIT (enzyme multiplied immunoassay technique, Dade Behring), ACMIA (the antibody-conjugated magnetic immunoassay Dade Behring-Siemens), CEDIA (the cloned enzyme donor immunoassay, Microgenics), et la technique immunologique récente CMIA (chemiluminescence microparticle immunoassay, Abbott Diagnostics) [90,91, 92].

La plupart des dosages immunologiques ont une limite de quantification entre 2 et 4 ng / mL, sauf le nouveau dosage CMIA développé par Abbott Diagnostics sur la plate-forme ARCHITECT, qui affiche une sensibilité fonctionnelle inférieure à 1 ng / mL [93].

4.3 Les différences des dosages:

Le TAC est largement métabolisé, il n'est donc pas surprenant que les dosages immunologiques de ce médicament pourraient être biaisés par la réactivité croisée avec ses métabolites. Toutefois, les différences relatives entre les dosages sont, en partie, également dûes à des différences de calibration. A partir des échantillons dopés avec TAC dans une gamme de 3-30 ng / mL, les données recueillies par l'IPTS (l'International Proficiency Testing Scheme) ont été présentées récemment [94]. Elles ont montré que l'exactitude des résultats obtenus par les techniques immunologiques (EMIT, MEIA) lorsqu'ils sont référencés au résultat moyen obtenu par HPLC-MS, était excellente. Les techniques ACMIA, CEDIA, ou CMIA étaient exclues de la comparaison car les données obtenues avec ces méthodes étaient insuffisantes au cours de la période d'étude.

De même, les résultats de 22 échantillons de patients transplantés rénaux ont été comparés par une analyse de variance et ont montré que les dosages MEIA et EMIT étaient sensiblement différents de ceux obtenus par HPLC-MS (Fig. 30). Cependant, cette différence était également influencée par l'inexactitude d'étalonnage. Il faut tout de même préciser que les différences qui apparaissent dans cette étude sont des valeurs moyennes pour les échantillons collectés regroupés dans l'établissement de transplantation. Les résultats des échantillons de patients individuels pourraient différer substantiellement de ceux obtenus par HPLC-MS si la proportion relative des métabolites est beaucoup

élevée. Il s'agit d'une situation qui pourrait se poser si un patient avait un mauvais fonctionnement hépatique. Par conséquent, aucune formule ne peut être appliquée pour « corriger » un résultat d'un dosage immunologique par rapport à celui obtenu par une technique chromatographique.

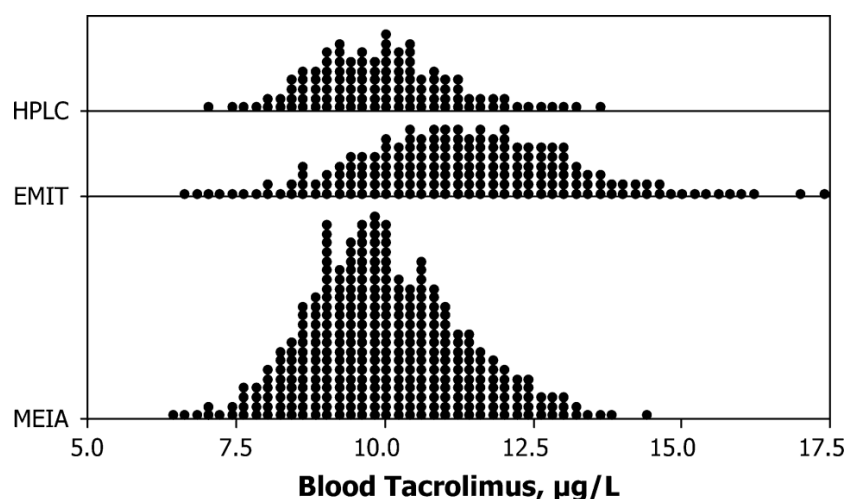


Figure 30 : plage de valeurs déclarées pour un pool d'échantillons de sang de patients recevant TAC après transplantation rénale, par méthode d'analyse. Les concentrations moyennes étaient comme suit : HPLC-MS : 9.8 ng/mL, EMIT : 11.2 ng/mL et MEIA : 9.9 ng/mL.[93]

La variabilité inter-laboratoire et les données de l'imprécision des méthodes actuelles sont illustrées dans la figure 31, sur la base des coefficients de variation (CV) observés entre mars et août 2008. Pour les échantillons de patients (les concentrations de TAC allant de 7,7 à 10,4 ng /mL), les CV moyens inter laboratoires variaient de 6,3% à 13,3%, selon la méthode. Trois méthodes (EMIT, MEIA, ACMIA) affichaient des CV plus élevés avec les échantillons dopés en TAC. Cela pourrait s'expliquer soit par l'effet matrice de la reconstitution des échantillons ou par la plus large gamme de concentration proposées (3-20 ng / mL) [93].

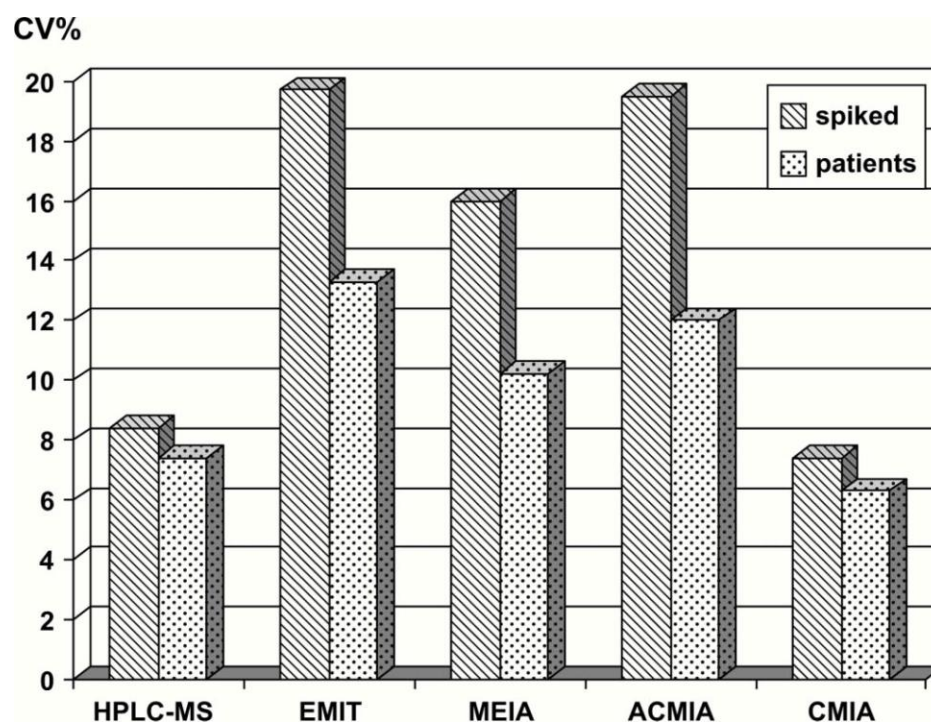


FIGURE 31 : variabilité inter laboratoire et imprécision des méthodes actuelles d'analyse, exprimées en CV (IPTS 2008) [122]. (Spiked : échantillons enrichis en TAC)[93].

V. PERSPECTIVES: APPORT DE LA PHARMACOGENETIQUE

Un autre aspect, tout à fait original, de la prise en charge de patients traités par TAC est l'apport de la pharmacogénétique. Il a été en effet montré que le polymorphisme du gène du cytochrome P450 3A5 (*CYP3A5*) était associé à la pharmacocinétique du médicament et pourrait se révéler être un outil intéressant pour une individualisation prédictive des posologies initiales à utiliser après transplantation. Ceci permettra d'obtenir des concentrations cibles plus précocement et de façon plus reproductible. La principale enzyme impliquée dans le métabolisme du Tacrolimus est la sous-famille 3A du cytochrome P450 [95]. Les activités CYP3A chez l'homme reflètent l'expression hétérogène d'au moins deux isoformes de cette sous-famille, les CYP3A4 et CYP3A5, dont les gènes sont situés de façon adjacente sur le chromosome 7q21. Il est admis que le CYP3A5 est le plus important pour le métabolisme du TAC. Seuls les individus avec au moins un allèle *CYP3A5*1* (A à la position 6 986) produisent des hauts niveaux d'acide ribonucléique messager (ARNm) et expriment la protéine CYP3A5, qui représente alors au moins 50 % du contenu total en CYP3A [96]. Les porteurs de l'allèle *CYP3A5*3* (G en position 6 986) ont une variabilité de séquence dans l'intron 3 qui crée un site d'épissage et codent pour un ARNm tronqué avec un codon stop prématuré. Il a été montré qu'il existe une association entre les besoins en TAC et ce polymorphisme [97]. Les patients avec un génotype *CYP3A5*1/*1* ont un haut niveau de métabolisme intestinal et hépatique et la dose quotidienne nécessaire pour obtenir des C0 de TAC adéquats est plus élevée. La présence d'un allèle **1* est associée à la survenue plus précoce des épisodes de rejet après transplantation, en raison de concentrations inadéquates dans le contexte d'un traitement initial sans

induction biologique [98]. La plus grande fréquence de cet allèle dans la population noire pourrait expliquer en partie les moins bons résultats observés après transplantation rénale dans cette population. En utilisant le génotypage de patients inscrits sur la liste d'attente pour lesquels une pharmacocinétique complète de Tacrolimus était réalisée, des posologies initiales adaptées au génotype ont été déterminées. Elles seraient de 0,30 mg/kg/j pour les patients exprimant le CYP3A5 (allèle *1) et de 0,15 mg/kg/j pour les patients ne l'exprimant pas (*3/*3) [99]. Il faut à présent démontrer l'intérêt clinique d'une adaptation pharmacogénétique de ce traitement.

***Conclusion
Et recommandations***

Le suivi thérapeutique de TAC reste un support majeur pour la gestion des patients transplantés, afin d'évaluer la conformité, prévenir les effets indésirables et la détection des interactions médicamenteuses ou les influences pharmacogénétiques inattendues. Le suivi des concentrations résiduelles, bien qu'il ne soit pas le marqueur idéal, reste encore largement utilisé comme un guide pour individualiser les exigences de doses de TAC. Il devrait être noté que la concentration sanguine de TAC, dépend de la pharmacocinétique individuelle et la Pharmacogénétique, et ne reflète pas nécessairement sa concentration cellulaire. Pour améliorer la prédiction d'efficacité, d'autres approches sont alors nécessaires. Parmi elles, le suivi des marqueurs pharmacodynamiques semble prometteur, comme l'IL2 intracellulaire contenue dans les cellules T CD8.

La littérature récente souligne clairement les nouvelles tendances vers la minimisation des doses de TAC et de ses concentrations résiduelles (selon les thérapies concomitantes). Le bénéfice clinique de cette minimisation devrait toutefois être réévalué soigneusement dans le long terme. Des progrès importants ont été observés dans les méthodes d'analyse disponibles pour quantifier TAC tant en terme de spécificité que de sensibilité. Les immunodosages sont encore utilisés principalement dans les laboratoires de routine, mais l'HPLC-MS est considérée comme la méthode de référence. Compte tenu de la tendance à utiliser de faibles doses de TAC et l'émergence de nouvelles méthodes immunologiques, les recommandations 2009, de la conférence de consensus européen sur l'optimisation de TAC sont les suivantes :

1. Encourager Le développement et promouvoir l'utilisation des méthodes analytiques affichant une limite de détection, idéalement autour de 1 ng/mL.

2. Effectuer toujours une validation prudente lors de l'utilisation d'un nouveau dosage analytique (immunodosage ou HPLC-MS).
3. Participer à des programmes d'essais d'aptitude externes.
4. Promouvoir l'utilisation de matériel certifié comme les calibrateurs dans les Méthodes HPLC-MS.
5. Tenir compte du biais inter méthode lors de la comparaison des résultats des essais cliniques.

Lors de l'interprétation des concentrations sanguines de TAC, les cliniciens devraient garder en considération, à côté des aspects analytiques, les facteurs susceptibles d'influencer les résultats comme :

1. Les Caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques associés la population pédiatrique (par exemples les exigences de posologie élevés)
2. L'existence d'un grand nombre d'interactions médicamenteuses.
3. L'existence d'un impact significatif de Pharmacogénétique sur la destruction de la drogue (les exprimeurs de CYP3A5 ont besoin de doses élevées). Le rôle clinique de cet impact reste cependant obscurs et des essais de plus grande échelle sont nécessaires avant atteindre des recommandations pertinentes.
4. L'effet de la diarrhée chronique qui en altérant les P-gp augmente les Niveaux de TAC.
5. Toute modification dans la formulation orale de TAC (générique ou libération prolongée) peut entraîner des modifications pharmacocinétiques et doit être bien étudiée et documentée.



Résumés

RESUME

Titre : Suivi thérapeutique de la Tacrolémie en transplantation rénale expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.

Auteur : Ouzizi Bouchra

Mots clés : Transplantation rénale, Immunosuppresseurs, Tacrolimus, suivi thérapeutique.

L'efficacité du Tacrolimus a entraîné une diminution de l'incidence du rejet aigu chez les transplantés rénaux et donc une amélioration des succès à court terme. En revanche, le bénéfice à plus long terme est modeste, voire discuté. Ceci a plusieurs explications. Tout d'abord, les mécanismes immunologiques qui aboutissent à la destruction chronique du greffon sont moins bien compris. En outre, la néphrotoxicité de ce médicament, dont l'importance est désormais bien évaluée à long terme, entraîne une perte significative de greffons. Enfin, d'autres effets secondaires limitent la survie, soit des patients par le biais des infections et des cancers, soit des greffons par le biais de l'HTA, du diabète. Ceci a justifié la nécessité d'un suivi thérapeutique pharmacologique optimal pour le Tacrolimus. Le paramètre habituellement mesuré est la concentration sanguine résiduelle en période d'équilibre (C₀).

Nous avons effectué une étude rétrospective à propos de 7 greffés rénaux du service de néphrologie hémodialyse de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V ayant bénéficié d'une triple thérapie immunosuppressive incluant le Tacrolimus.

Il ressort de notre étude que les complications fréquentes enregistrées avec Tacrolimus sont le diabète de novo, l'HTA, les tremblements, la leuco-encéphalopathie et l'hépatite. En outre, l'analyse statistique faite sur 164 échantillons sanguins a montré une corrélation faible positive statistiquement significative entre les doses de Tacrolimus administrées et les concentrations résiduelles chez nos patients ($r = 0,286$ et $p < 0,001$). D'autre part, on a pu constater que la réduction des fourchettes thérapeutiques cibles de Tacrolimus et la dégression rapide des doses des corticoïdes a permis de réduire l'incidence de diabète de novo. L'utilisation de la concentration résiduelle seule pour l'individualisation d'un traitement par Tacrolimus reste insuffisante tenant compte de la grande variabilité intra et inter-individuel de ce dernier, d'où la nécessité de se baser sur d'autres approches telles que l'approche pharmacogénétique et pharmacodynamique pour l'optimisation d'un traitement par cet inhibiteur de la calcineurine.

SUMMARY

Title: Therapeutic monitoring of tacrolémie in renal transplant experience of the Military Hospital Mohamed V Instruction

Author: Ouzizi Bouchra

Keywords: Kidney transplantation, Immunosuppressive, Tacrolimus, therapeutic monitoring

The efficacy of tacrolimus resulted in a decreased incidence of acute rejection in renal transplant patients and therefore an improvement in short-term success. In contrast, the longer-term benefit is modest, even discussed. This has several explanations. Firstly, the immunological mechanisms that lead to chronic graft destruction are less well understood. In addition, the nephrotoxicity of this drug, whose importance is now well, assessed long-term results in a significant loss of grafts. Finally, other side effects limit the survival of patients through infections and cancers or of the grafts by hypertension and diabetes. This has justified the need for optimal therapeutic drug monitoring for tacrolimus. The parameter usually measured is through concentration in equilibrium period (C₀).

We conducted a retrospective study of 7 renal transplant of service Nephrology hemodialysis to the Military Hospital of Instruction Mohamed V, who received a triple immunosuppressive therapy including tacrolimus.

It appears from our study that the common complications are recorded with tacrolimus are diabetes, hypertension, trembling, leukoencephalopathy and hepatitis. In addition ,the statistical analysis carried out on 164 samples showed a low correlation positive statistically significant between the doses of tacrolimus administered and trough concentrations in our patients ($r = 0.286$ and $p < 0,001$). On the other hand, it was found that the reduction in target therapeutic ranges of TAC and a Quick decrease in the doses of corticosteroids reduced the incidence of diabetes. The use of the trough concentrations only for individualization of therapy with tacrolimus is insufficient taking into account the wide variability within and between individuals of the latter, hence the need to rely on other approaches such as pharmacogenetic and pharmacodynamic approach for optimizing the treatment with this inhibitor of calcineurin.

ملخص

العنوان: المتابعة العلاجية لـ طاكروليمس في زرع الكلى تجربة المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس

الكاتب: بشري أوزيزي

كلمات البحث: زرع الكلى، مثبطو المناعة، طاكروليمس، المتابعة العلاجية.

أدت فعالية طاكروليمس إلى حدوث انخفاض في الرفض الحاد لدى مرضى زرع الكلى، وبالتالي تحسن في نجاح هذا الأخير على المدى القصير. في المقابل، النجاح على المدى الطويل متواضع و مطروح للنقاش. ولهذا عدة تفسيرات. أولا، الآليات المناعية التي تؤدي إلى التدمير المزمن للكلى المزروعة غير مفهومة جيدا. بالإضافة إلى التسمم الكلوي الذي يسببه هذا الدواء و الذي خطورته مقدرة جيدة على المدى الطويل، والتي تؤدي إلى فقدان الكلى المزروعة. وأخيرا هناك آثار جانبية أخرى تحد من حياة المرضى سواء عن طريق الأمراض التعفنمية و السرطانية أو من حياة الكلى المزروعة عن طريق ارتفاع الضغط الدموي وداء السكري. الشيء الذي يبرر الحاجة إلى متابعة علاج دوائي أمثل لـ طاكروليمس. والمعيار المقاس عادة هو التركيز الدموي المتبقي فترة التوازن (س0).

قمنا بإجراء دراسة استرجاعية حول 7 مرضى استفادوا من زراعة الكلى في خدمة الغسيل الكلوي بالمستشفى الدراسي العسكري محمد الخامس، و الذين حصلوا على علاج ثلاثي مثبط للمناعة بما في ذلك طاكروليمس.

وقد تبين من هذه الدراسة أن المضاعفات الأكثر تواجدا مع طاكروليمس هي: مرض السكري، ارتفاع الضغط الدموي، الإرتعاش، التهاب الكبد و التهاب الدماغ. إضافة إلى هذا أوضح التحليل الإحصائي الذي أجري على 164 عينة وجود علاقة ضعيفة ذات دلالة إحصائية إيجابية بين جرعات طاكروليمس المأخوذة و التركيزات الدموية المتبقية لـ طاكروليمس (س0) ($r = 0,286$ و $p < 0,001$).

من ناحية أخرى لاحظنا أن استهداف نطاقات علاجية منخفضة من التركيزات الدموية المتبقية لـ طاكروليمس (س0) وخفض السريع من جرعات الكورتكويد مكن من خفض الإصابة بمرض السكري.

إن استعمال التركيز الدموي المتبقي (س0) وحده لتفريد العلاج بـ طاكروليمس يبقى غير كافيا إذا أخذنا التغيرات الواسعة عند الفرد الواحد وبين الأفراد، من هنا تأتي الحاجة إلى الاعتماد على مناهج أخرى مثل علم الوراثة الدوائي و الديناميكا الدوائية لتحسين المعالجة بهذا المانع للكلسينورين.

*Références
Bibliographiques*

[1] HADDAD E.

Evolution des concepts de l'immunosuppression dans le cadre de la transplantation d'organe. *Archives de pédiatrie* 2004; 11 : 532–34.

[2] CALMUS Y.

Immunosuppression après transplantation Hépatique .*la presse médicale* 2009, 38, n°89.

[3] HALLORAN PF.

Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 770-81.

[4] KHOURY SJ, SAYEGH MH.

The roles of the new negative T cell co-stimulatory pathways in regulating autoimmunity. *Immunity* 2004; 20: 529-38.

[5] CHANGELIAN PS, FLANAGAN ME, BALL DJ, KENT CR, MAGNUSON KS, MARTIN WH, ET AL.

Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science* 2003; 32 :875-8.

[6] SEHGAL SN.

Rapamune® (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 2006; 36: 484-9.

[7] BRINKMANN V, CYSTER JG, HLA T.

FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant* 2004;4: 1019-25.

- [8] **BROEDERS N, WISSING M ET ABRAMOWICZ D.**

Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale. Encycl Méd Chir, Néphrologie-Urologie, 18-065-F-10, 2001, 7 p.

- [9] **MEIER-KRIESCHE HU, MAGEE JC, KAPLAN B.**

Trials and tribulations of steroid withdrawal after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 265-6.

- [10] **THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLICHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZER-BRUNEL M-F, MARTINEZ F, LEGENDRE C.**

Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. EMC, Néphrologie, 18-065-F-10, 2009.

- [11] **LEGENDRE C, ZUBER J, ANGLICHEAU D, LE QUINTREC M, MARTINEZ F, MAMZER-BRUNEEL M-F, THERVET E.**

Immunosuppression en transplantation rénale. EMC, Urologie, 18-158-A-15, 2007.

- [12] **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;6:69-75.

- [13] **LEGENDRE C.**

Quelles sont les indications actuelles de l'induction par les anticorps anti-lymphocyte polyclonaux en transplantation rénale ? Néphrologie 2000 ; 21 : 221-222.

- [14] **HAYMANN J, GLOTZ D.**

Immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IVIG) : quel intérêt en transplantation ? Néphrologie 1999 ; 20 : 221-222.

- [15] **MOURAD G, PORTALES P, GARRIGNE V, DJAMALI A.**

Globulines antilymphocytaires à faibles doses en transplantation rénale : intérêt d'un protocole d'administration intermittente .Néphrologie 2000 ; 21 :253-258.

- [16] **FAGUER S, KAMAR N, GUILBEAUD-FRUGIER C, FORT M, MODESTO A, MARI A, ET AL.**

Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation.

Transplantation 2007;83:1277-80.

- [17] **HULIN A.**

Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien .Annales Pharmaceutiques Françaises 2008 ; 66 : 102-114.

- [18] **LARSEN CP, PEARSON TC, ADAMS AB, TSO P, SHIRASUGI N, STROBERTM E, ET AL.**

Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005; 5:443-53.

- [19] **HAANSTRA KG, RINGERS J, SICK EA, RAMDIEN-MURLI S, KUHN EM, BOON L, ET AL.**

Prevention of kidney allograft rejection using anti-CD40 and anti-CD86 in primates. *Transplantation* 2003; 75:637-43.

- [20] **VINCENTI F, LARSEN C, DURRBACH A, WEKERLE T, NASHAN B, BLANCHO G, ET AL.**

Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353:770-81.

[21] BRINKMANN V, CYSTER JG, HLA T.

FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant* 2004;4:1019-25.

[22] BRENNAN DC, DALLER JA, LAKE KD, CIBRIK D, DEL CASTILLO D.

Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355:1967-77.

[23] REMUZZI G, CRAVEDI P, COSTANTINI M, LESTI M, GANEVA M, GHERARDI G, ET AL.

Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1973-85.

[24] THERVET E.

Sirolimus therapy following early cyclosporine withdrawal in transplant patients: mechanisms of action and clinical results. *Int J Nephrol* 2006;1:269-81.

[25] BILLAUD E, GARAFFO R, ROYER-MORROT MJ.

Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus. *Biologie clinique* 2003 ;(90-45-0240)

[26] DETERS M ET AL.

Liquid chromatography/mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of immunosuppressants. *Analytica Chimica Acta* 2003; 492: 133-145.

- [27] **KAPTURCZAK MH, MEIER-KRIESCHE HU, KAPLAN B.**
Pharmacology of Calcineurin Antagonists. *Transplantation Proceedings* 2004 ;36 : 25-32
- [28] **PETERS DH, FITTON A, PLOSKER GL ET AL.**
Tacrolimus. A Review of Its Pharmacology, and Therapeutic Potential in Hepatic and Renal Transplantation. *Drugs* 1993 ; 46 :746-94.
- [29] **DOYEN C, REVENANT M.C.**
Evaluation du réactif tacrolimus Emit® 2000 (Dade Behring) et comparaison au réactif IMx® Tacrolimus II (Abbott) dans le suivi des transplantés hépatiques. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2003;18 : 360–364.
- [30] **ANSERMOT N,**
Dosage Sanguin d'immunosuppresseurs : mise au point d'une méthode d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse .Thèse de pharmacie, Ecole Romande de Pharmacie, Université de Genève,2004, 166p.
- [31] **KELLY P, KAHAN BD.**
Review: metabolism of immunosuppressant drugs.*Curr Drug Metab* 2002; 3:275–87.
- [32] **LEGENDRE C, THERVET E.**
La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels. *Revue : Immunomodulation , Médecine thérapeutique* 1999 ;Vol 5, N°2 : 101-7 .

- [33] SNANOUDJ R, RABANT M, ROYAL V, PALLET N, NOËL L.H, LEGENDRE C.**

Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine : présentation, problèmes diagnostiques et facteurs de risques. *Néphrologie & Thérapeutique* 2009 ; 5 : S365-S370.

- [34] MOURAD G., GARRIGUE V., BISMUTH J., SZWARC I., DELMAS S., IBORRA F.**

Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale. EMC, *Néphrologie*, 18-065-D-10, 2005.

- [35] ANGLICHEAU D, PALLET N, RABANT M, MARQUET P, CASSINAT B, MERIA P, ET AL.**

Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006;70:1019-25.

- [36] NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, O'CONNELL PJ, ALLEN RD, CHAPMAN JR.**

The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.

- [37] EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, VITKO S, NASHAN B, GURKAN A, ET AL.**

Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2007;357:2562-75.

- [38] GRINYO JM, GIL-VERNET S, CRUZADO JM, CALDES A, RIERA L, SERON D, ET AL.**

Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transpl Int* 2003;16:820-7.

[39] EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES FOR RENAL TRANSPLANTATION.

Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl4):S25–6.

[40] MOURAD G ET AL, MANCIA G, CHALMERS J, JULIUS S, ET AL.

Manual of hypertension. Ed Saunders; 2002, p.602.

[41] KASISKE BL, SNYDER JJ, GILBERTSON D, MATAS AJ.

Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178-85.

[42] OLLECH JE, KRAMER MR, PELED N, ET AL.

Posttransplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:844-8.

[43] OUFROUKHI L, KAMAR N, MUSCARI F, ET AL.

Predictive factors for post- transplant diabetes mellitus within one-year of liver transplantation. *Transplantation* 2008;85:1436-42.

[44] SALIBA F, LAKEHAL M, PAGEAUX GP, ET AL;

Diapason Study Group. Risk factors for newonsetdiabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:136-44.

[45] VALDERHAUG TG, HJELMESAETH J, ROLLAG H, ET AL.

Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation* 2007; 84:1125-30.

[46] PIRSCH JD, MILLER J, DEIERHOIMHET AL.

A comparison of tacrolimus

(FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 977-983.

[47] KNOLL GA, BELL RC.

Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 1999; 318: 1104-1107.

[48] FIRST RM, GERBER DA, HARIHARAN S ET AL.

Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 2002 ; 73 : 379-386.

[49] WEIR MR, FINK JC.

Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *AmJ Kidney Dis* 1999 ; 34 : 1-13.

[50] DRACHENBERG CB, KLASSEN, WEIR M, ET AL.

Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68: 396-402.

[51] DAVIDSON J, WILKINSON A, DANTAL J, ET AL; INTERNATIONAL EXPERT PANEL.

New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75(10 suppl):SS3-24.

[52] S. OLIVIER, K. MOHAMMEDI 1, R. ROUSSEL .

Diabète chez les transplantés d'organe. Médecine des maladies Métaboliques 2008 ; Vol. 2 : N°6

- [53] **AKUTSU N, IWASHITA C, MARUYAMA M, OOTSUKI K, ITO T, SAIGO K, ET KENMOCHI T.**
Two Cases of Calcineurin Inhibitor-Associated Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in Renal Transplant Recipients. Transplantation Proceedings 2008; 40 : 2416–2418 .
- [54] **KASISKE B, COSIO FG, BETO J, ET AL;**
National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Am J Transplant 2004;4(suppl.7):13-53.
- [55] **MAES B.D, VANRENTERGHEM Y.F.CH.**
Cyclosporine: Advantages Versus Disadvantages Vis-a` -vis Tacrolimus .Transplantation Proceedings 2004 ; 36 (Suppl 2S) : 40S-49S .
- [56] **PESSAYRE O, LARREY D, BIOUR M. DRUG-INDUCED LIVER INJURY. IN: BIRCHER J, BENHAMOU JP, MCINTYRE N, RIZZETTO M, RODÉS J, EDITORS.**
Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Vol. 2, 2nd en. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1261-315.
- [57] **ZIMMERMAN HJ.**
The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd en. Lippincott Williams and Wilkins Eds; 1999.
- [58] **DAVERN TJ.**
Hepatotoxicity of immunomodulating agents and the transplant situation. In: Kaplowitz N, DeLeve L, editors. Drug-induced liver disease. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 662.

- [59] **EMRE S, GENYK Y, SCHLUGER LK, FISHBEIN TM, GUY SR, SHEINER PA, ET AL.**
Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2000;13:73-8.
- [60] **SHAH S, BUDEV M, BLAZEY H, FAIRBANKS K, MEHTA A.**
Hepatic venoocclusive disease due to tacrolimus in a single-lung transplant patient. *Eur Respir J* 2006;27:1066-8.
- [61] **LARREY D.**
Hépatotoxicité des immunosuppresseurs : conduite diagnostique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008 ;32 : S194-S204
- [62] **MOURAD G., GARRIGUE V., DELMAS S., SZWARC I., DELEUZE S., BISMUTH J., BISMUTH M., SECONDY M.**
Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. *EMC, Néphrologie*, 18-065-D-15, 2005.
- [63] **MOAL M.C.**
Tumeurs solides après transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique* 2008 ; 5 : S214-S217
- [64] **MONCHAUD C, IRTAN S, JACQZ-AIGRAIN E.**
Effets à long terme des médicaments immunosuppresseurs en transplantation d'organe chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2007 ; 14 : 599–602.
- [65] **TRICOT L, LEBBE C, PILLEBOUT E, MARTINEZ F, LEGENDRE C, THERVET E.**
Tacrolimus-induced alopecia in female kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2005;80:1546-9.

- [66] ALBANO L, CASEZ J.P, BEKRI S, GIGANTE M, CHAMPENOIS I, CASSUTO-VIGUIER E, JAEGER PH .**

Comparaison des effets de la ciclosporine-A et du tacrolimus sur le métabolisme osseux des patients transplantés rénaux : une étude transversale chez 28 patients. *Néphrologie & Thérapeutique* 2005 ;1 : 115–120.

- [67] KAHAN BD, KEOWN P, LEVY GA, JOHNSTON A.**

Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24: 330–50.

- [68] SERKOVA N, CHRISTIANS U.**

Transplantation: toxicokinetics and mechanisms of toxicity of cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:1287–96.

- [69] ASBERG A.**

Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367–78.

- [70] BALLANTYNE CM, CORSINI A, DAVIDSON MH, HOLDAAS H, JACOBSON TA, LEITERSDORF E, ET AL.**

Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553–64.

- [71] IZAWA A, SAYEGH MH, CHANDRAKER A.**

The antagonism of calcineurin inhibitors and costimulatory blockers: fact or fiction? *Transplant Proc* 2004;36:570S–573S.

- [72] MEGARBANE B, KONTAR L.**

Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. *Réanimation* 2006 ;15 : 303–309.

- [73] JØRGENSEN K, POVLSEN J, MADSEN S, MADSEN M, HANSEN H, PEDERSEN A, ET AL.**

C2 (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;17:1487-90.

- [74] DANSIRIKUL C, STAATZ CE, DUFFELL SB, ET AL.**

Sampling times for monitoring tacrolimus in stable adult liver transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2004 ; 26 : 593–599.

- [75] JORGENSEN K, POVLSEN J, MADSEN S, ET AL.**

C2 (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 :1487–1490.

- [76] KU YM, MIN DI.**

An abbreviated area-under-the-curve monitoring for tacrolimus in patients with liver transplants. *Ther Drug Monit.* 1998;20: 219–223.

- [77] CHRIF R, GAIES E.**

Suivi thérapeutique des concentrations sanguines du Tacrolimus chez des patients greffés rénaux. Communication affichée. Journées Internationales de Biologie à Paris ; 3-4-5-6 novembre 2009.

- [78] SCHOLTEN EM, CREMERS SC, SCHOEMAKER RC, ROWSHANI AT, VANKAN EJ, DEN HARTIGH J, ET AL.**

AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;67:2440-7.

[79] STAATZ CE, WILLIS C, TAYLOR PJ, ET AL.

Toward better outcomes with tacrolimus therapy: population pharmacokinetics and individualized dosage prediction in adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:130–137.

[80] FUKUDO M, YANO I, MASUDA S, ET AL.

Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:331–345.

[81] KUYPERS DR, DE JONGE H, NAESENS M, ET AL.

CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:711–725.

[82] B. BLANCHET.

Place du suivi biologique des traitements immunosuppresseurs : exemple de la mesure de l'activité calcineurine en transplantation hépatique. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008 ; 66 : 96-101

[83] MILLAN O, BRUNET M, CAMPISTOL JM, FAURA A, ROJO I, VIDAL E, ET AL.

Pharmacodynamic approach to immunosuppressive therapies using calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 2003;49(11):1891-9.

[84] WONG S.H.Y.

Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clinica Chimica Acta* 2001; 313 : 241–253.

[85] COSIO FG, AMER H, GRANDE JP, ET AL.

Comparison of low versus high tacrolimus levels in kidney transplantation: assessment of efficacy by protocol biopsies. *Transplantation*. 2007;83:411–416.

[86] SQUIF ET JP, BACKMAN L, CLAESSON K, ET AL.

Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72:63–69.

[87] SCHOLTEN EM, CREMERS SC, SCHOEMAKER RC, ET AL.

AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005;67:2440–2447.

[88] EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, ET AL.

Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357: 2562–2575.

[89] H, EKBERG F, OPPENHEIMER, ET AL.

Pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid in renal transplantation receiving standard-dose cyclosporine, low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony PK Sub-Study. *Am J Transplant*. 2007;7(Suppl2):443.

[90] FREIRE A, HERMIDA J, TUTOR JC.

Comparison of blood tacrolimus concentrations in liver and kidney transplant recipients using ACMIA and MEIA immunoassays. *Ups J Med Sci*. 2008;113:103–110.

[91] AMANN SM, PARKER TS, LEVINE DM, ET AL.

Evaluation of two immuno- assays for monitoring low blood levels of tacrolimus. *Ther Drug Monit.* 2009;31:273–276.

[92] WALLEMACQ P, GOFFINET JS, O'MORCHOE S, ET AL.

Multi-site analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT tacrolimus assay. *Ther Drug Monit.* 2009;31:198–204.

[93] WALLEMACQ ET AL.

Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. *Ther Drug Monit* 2009;31:139–152

[94] COTTON C, JOHNSTON A, HOLT DW.

A comparison of tacrolimus assays: HPLC/MS versus immunoassay. *Ther Drug Monit.* 2007; 29:508.

[95] THERVET E, LEGENDRE C, BEAUNE P, ANGLICHEAU D.

Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics* 2005;6:37-47.

[96] KUEHL P, ZHANG J, LINY, LAMBA J, ASSEM M, SCHUETZ J, ET AL.

Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383-91.

[97] 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;76:1233-5.

- [98] MACPHEE IA, FREDERICKS S, TAI T, SYRRIS P, CARTER ND, JOHNSTON A, ET AL.**

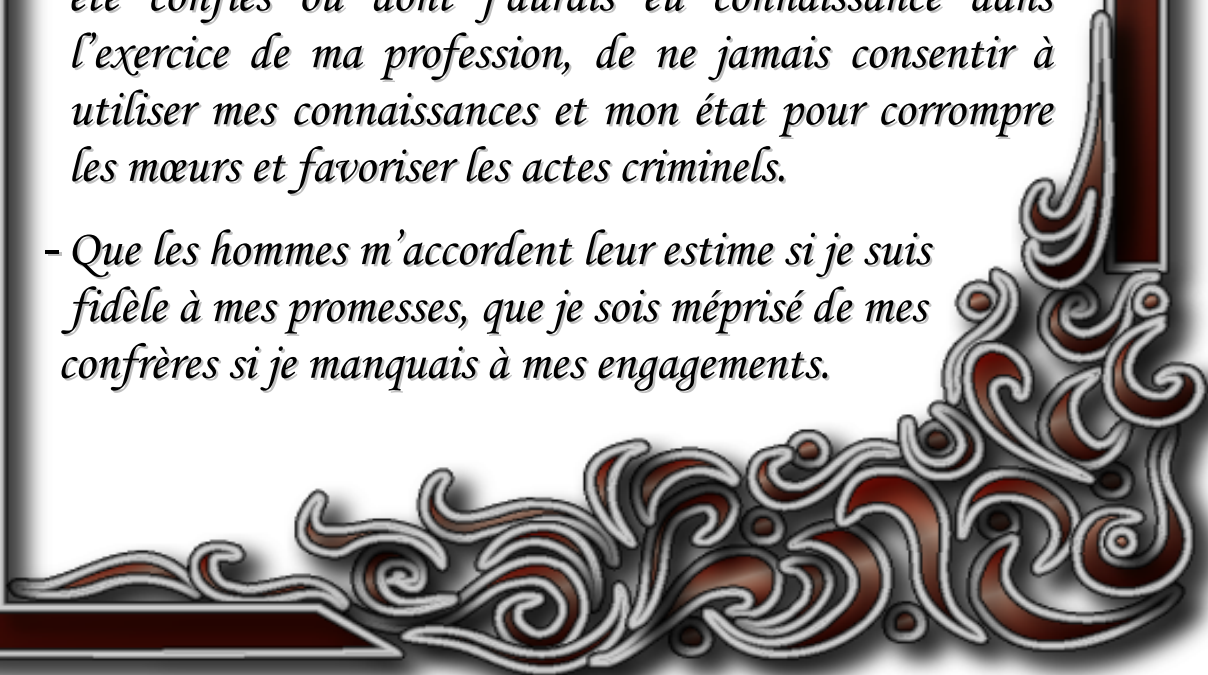
The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:914-9.

- [99] HAUFROID V, WALLEMACQ P, VANKERCKHOVE V, ELENS L, DE MEYER M,**

Eddour DC, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant* 2006;6:2706-13.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

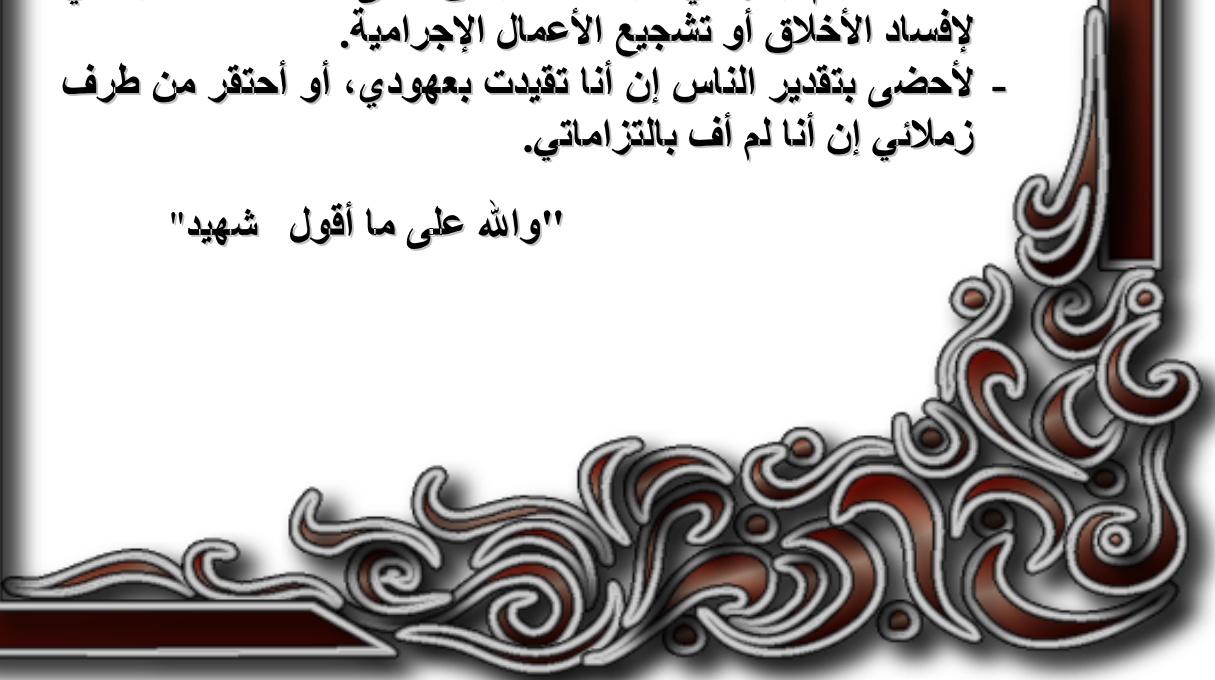
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسن باللهم العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 44

سنة : 2010

التتبع العلاجي للطاكروليمي في زرع الكلي :
تجربة المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: بشرى أوزيزي

بتاديغوست المزدادة في: 19 يناير 1986

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: زرع الكلي — مثبط المناعة — طاكروليمس — التتبع العلاجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: زهير وليم

أستاذ في طب الكلي

مشرفة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة مبرزة في الكيمياء الاحيائية

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الاحيائية

السيدة: سناء بوحساين

أستاذة مبرزة في الكيمياء الاحيائية

أعضاء

}